

Plasma de convaleciente para el tratamiento de la COVID-19: Protocolo para el acceso y uso en Venezuela

Gregorio L. Sánchez

Quimbiotec C.A.
 Ministerio del Poder Popular para la Salud
 orcid: 0000-0001-9640-8737
 glsanche@gmail.com
 Venezuela

Carmen Yáñez

Banco Municipal de Sangre
 Ministerio del Poder Popular para la Salud
 orcid: 0000-0002-5375-6966
 cyanezb@gmail.com
 Venezuela

Alba M. Becerra

Quimbiotec C.A.
 Ministerio del Poder Popular para la Salud
 orcid: 0000-0002-0771-5039
 albabecerra.quimbiotec@gmail.com
 Venezuela

Gracia Trujillo

Quimbiotec C.A.
 Ministerio del Poder Popular para la Salud
 orcid: 0000-0003-4060-4688
 graciachristian@hotmail.com
 Venezuela

Miguel Morales

Taller Venezolano de VIH
 orcid: 0000-0002-5121-5277
 miguel2004paris@gmail.com
 Venezuela.

Maruma Figueredo

Quimbiotec C.A.
 Ministerio del Poder Popular para la Salud
 orcid: 0000-0002-3105-3151
 marumita2106@gmail.com
 Venezuela

Agustín Acuña

Hospital Universitario de Caracas
 Ministerio del Poder Popular para la Salud
 orcid: 0000-0003-3159-6700
 acuna.agustin@gmail.com
 Venezuela

Fecha de recepción: 08-06-2020 - Fecha de aceptación: 20-06-2020

Resumen

En diciembre 2019, en Wuhan, China, se registró un aumento inusual de casos de infección respiratoria aguda de rápida progresión y alta letalidad. Al poco tiempo es identificado el agente causal, un coronavirus denominado SARS-CoV-2 y se caracteriza una nueva enfermedad, COVID-19. En ausencia hasta el momento de tratamientos específicos, eficaces y seguros, se justifica explorar alternativas científicamente fundamentadas a nuestro alcance como el uso de Plasma de Convaleciente (PC-CoV19) como coadyuvante para el tratamiento de la COVID-19. El plasma de pacientes recuperados de

una enfermedad infecciosa, Plasma de Convaleciente, ha sido utilizado en el tratamiento de patologías infecciosas. Hay antecedentes inmediatos de su uso en enfermedades producidas por otro tipo de coronavirus y se registran experiencias y estudios clínicos con resultados preliminares durante esta pandemia. Quimbiotec, empresa productora de hemoderivados y fármacos recombinantes del Estado venezolano, y el Banco Municipal de Sangre, definen un protocolo para promover condiciones para la aféresis, procesamiento, conservación, almacenamiento, distribución, transfusión y evaluación de la seguridad y eficacia del PC-CoV19 como alternativa en el tratamiento de la

COVID-19 en Venezuela. Se incluye la identificación de capacidades y de talento, la estructura física, equipos y especialistas necesarios, así como la definición de procesos para establecer rutinas controladas y auditables para sentar bases del acceso y uso del PC-CoV19 en el Sistema Nacional de Salud de Venezuela y preparar el diseño y ejecución de estudios clínicos. Se presentan el Protocolo y algunos nudos críticos en su ejecución a la fecha, herramientas y estrategias utilizadas para su solución.

Palabras clave: COVID-19; plasma de convaleciente; pruebas de diagnóstico rápido.

Convalescent Plasma for the Treatment of COVID-19: Protocol for access and use in Venezuela

Abstract

On December 2019, in Wuhan, China, there was an unusual increase in cases of a fast-progressing acute respiratory infection with high fatality rate. Soon after, the causing agent is identified, a coronavirus called SARS-CoV-2, and a new disease, COVID-19 is characterized. Currently, in the absence of specific, effective and safe treatments, it is justified to explore all scientifically based alternatives available to us, such as the use of Convalescent Plasma (PC-CoV19) as acoadjuvant treatment of COVID-19. Plasma from patients who have recovered from an infectious disease,

Convalescent Plasma, has been used in the treatment of other infectious disease. There is recent history of its use in diseases caused by another type of coronavirus, and clinical experiences and studies have already been published with preliminary results during this pandemic. Quimbiotec, a Venezuelan State public company that produces blood products and recombinant drugs, and Banco Municipal de Sangre, defined a protocol to promote conditions for aphaeresis, processing, conservation, storage, distribution, transfusion, and evaluation of safety and efficacy of PC-CoV19 as an alternative for the treatment of COVID-19 in Venezuela. This protocol includes

identification of capacities, physical structure, equipment and skills, talent, professionals needed, as well as a definition of processes to establish controlled and auditable routines to lay the foundations for access and use of PC-CoV19 in the Venezuela Health System, and prepare the design and implementation of clinical studies. The protocol and currently critical points in its implementation, as well as tools and strategies used for its solution, are presented.

Key words: COVID-19; convalescent plasma; rapid diagnostic tests

Introducción

En diciembre de 2019, en Wuhan, China, se registra un aumento inusual de casos de infección respiratoria aguda de rápida progresión clínica a la gravedad y de inusual letalidad. En menos de tres semanas se identifica un nuevo agente causal de la familia de los coronavirus, denominado SARS-CoV-2 por su acrónimo en inglés “Severe Acute Respiratory Syndrome” o Síndrome Respiratorio Agudo Grave, y “Corona Virus 2” por ser el segundo corona virus clasificado como productor del síndrome; así como se caracteriza una nueva enfermedad denominada COVID-19 por su acrónimo en inglés, “Corona Virus Disease” y “19” por el año de inicio de su aparición. El nuevo coronavirus presenta una alta transmisibilidad y por su rápida extensión geográfica, la COVID-19 es declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en enero 2020, como una emergencia internacional en salud pública y el 11 de marzo como pandemia.

Para mediados de junio de 2020 nos aproximamos a los ocho (8) millones de casos y más de 400 mil muertos en 188 países, convirtiéndola, dentro de las pandemias en la historia de la humanidad, en la primera con la mayor simultaneidad de países y pueblos afectados.

Desde que la OMS declaró la alerta internacional en enero de este año, Venezuela inicia actividades de vigilancia específica contra la

enfermedad, con capacitación del personal de la Dirección General de Epidemiología y del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), en técnicas y protocolos para el diagnóstico de laboratorio específico, todo esto con el asesoramiento de la OPS/OMS. El 13 de marzo se diagnostican los dos primeros casos y se toman medidas de cuarentena y de distanciamiento social voluntario temprana y eficazmente, por lo que la tendencia de crecimiento de la frecuencia acumulada ha sido lenta, y la tasa de letalidad relativamente baja cuando se la compara con otros países de la región. En esta circunstancia Venezuela no ha cerrado sus fronteras y registra, sobre todo a partir de la primera quincena de mayo, un ingreso importante de connacionales a través de las fronteras terrestres con Colombia y con Brasil, procedentes de estos y otros países de la región como Perú, Ecuador y Chile.

Para el 20 de junio, en Venezuela se han confirmado 3790 casos con 835 pacientes recuperados y 33 fallecidos. De los casos confirmados, 2338 casos (61,6%) son casos importados, 1007 (26,6%) casos comunitarios de transmisión local, y 445 (11,7%) casos secundarios o por contacto con casos importados. Ilustra el comportamiento de la enfermedad hasta la fecha la distribución por formas clínicas de los 2922 casos activos: 2518 (66,4 %) de los casos actualmente cursan con forma asintomática de la enfermedad, 386 (10,2%) con Insuficiencia Respiratoria Leve, doce (12)

(0,3%) con Insuficiencia Respiratoria Moderada y 6 (0,2%) pacientes se encuentran con formas graves en Unidades de Cuidados Intensivos. (Información de la Comisión Presidencial para la Prevención del Coronavirus COVID-19, 20 de junio, 2020).

Por ser un agente etiológico recientemente conocido y una nueva enfermedad infecciosa que surge como un evento zoonótico, con mecanismos fisiopatogénicos aún inciertos, no existe hasta la fecha un tratamiento farmacéutico y/o biológico específico anti-SARS-CoV-2, fundamentado en ensayos clínicos controlados, aleatorizados y aprobados por un comité de ética; ni vacunas para la prevención, que tardarán en llegar. La experiencia en profilaxis y tratamiento registrada es variada y dinámica, desarrollándose en el mundo en centros públicos de salud e institutos de investigación, universidades e industria farmacéutica. Así mismo, existen muchos estudios clínicos en progreso, con diferencias entre ellos y resultados preliminares aún no concluyentes, lo que obliga a la constante revisión y actualización de los esquemas terapéuticos que en esta situación de emergencia cada país haya decidido adoptar.

Las pautas nacionales establecidas por el MPPS para la prevención y tratamiento de la COVID-19 indican que a las personas con resultados confirmados como positivos se les aísla, medida necesaria y obligatoria con los fines superiores de proteger

al colectivo, de interrumpir la cadena de transmisión y para garantizar que los enfermos reciban tratamiento médico de acuerdo con un esquema consensuado por un Comité Terapéutico designado por el ente rector en salud y conformado por especialistas venezolanos, quienes con base en su experiencia, en la ética profesional y en la continua revisión de la literatura científica, han establecido una pauta terapéutica nacional que orienta a todo el gremio médico tanto en el sector público como en el sector privado (Comité Terapéutico COVID-19, 2020).

Ha sido vertiginoso el ritmo y el flujo de información científica alrededor de esta nueva entidad nosológica. Los mecanismos fisiopatogénicos del virus y la respuesta inmunológica que desencadena son aún poco conocidos. La velocidad con que surgen nuevas evidencias ha hecho que cambien, en el curso de semanas, los paradigmas en el tratamiento de la enfermedad. La fisiopatogenia, primeramente atribuida a la infección por el virus y a la respuesta inmune descontrolada, metafóricamente denominada “tormenta de citoquinas”, ha sido complementada por otros mecanismos de reciente y progresiva introducción en la discusión científica. Se plantean posibles alteraciones producidas por el virus en el transporte de oxígeno por cambios en la hemoglobina (Wenzhong, Liu; Hualan, Li 2020), y sobre los mecanismos que desencadenan coagulación intravascular diseminada (Bikdel y col., 2020, Magro y col 2020, Lang y col., 2020). Estos

mecanismos, y otros por identificar, cada uno por separado y en conjunto, causarían los estragos que produce el virus en el organismo humano.

Los rápidos cambios en el conocimiento de la fisiopatología han obligado a que, durante los seis meses de reconocida la enfermedad en el mundo, continuamente haya versiones y cambios frecuentes en los esquemas terapéuticos para la COVID-19 en Venezuela y en cualquier otro país. A la fecha de elaboración de este manuscrito no existe un tratamiento específico, científicamente comprobado; y todos los que se encuentran en uso se hacen sobre bases empíricas, autorizados en situación de emergencia y pueden ser considerados de carácter experimental, todo un desafío para la investigación clínica y la ética médica.

Ante la ausencia de tratamientos específicos, eficaces, seguros y de calidad, debido a la evolución potencialmente grave y curso mortal variable en la población infectada, sobre todo en adultos mayores con morbilidades, es urgente explorar alternativas posibles para su uso, como el PC-CoV19 en el tratamiento coadyuvante de pacientes con la enfermedad, a través de un protocolo bien establecido en pacientes con formas moderadas y graves de la misma, así como mejorar las evidencias médicas con estudios clínicos bien diseñados.

En este sentido, Quimbiotec y el Banco Municipal de Sangre asumen la iniciativa de generar condiciones para la identificación y captación de donantes, aféresis, procesamien-

to, conservación, almacenamiento y distribución de PC-CoV19, para ser transfundido con propósitos terapéuticos a pacientes seleccionados. Esto incluye conocer la disponibilidad de talento y suministros adecuados, así como un control exhaustivo de procedimientos, infraestructuras y equipos. En este marco de acción se inician contactos con los servicios hospitalarios y centros especializados para que colaboren en la planificación y estrategias para la factibilidad de este protocolo. Los principios generales establecidos en los documentos de posición de la *Red de Reguladores de Sangre de la OMS* (BRN, por sus siglas en inglés), sobre el uso de plasma de convaleciente como elemento de respuesta a los anteriores brotes de enfermedades causados por virus emergentes (WHO, 2017) y al síndrome respiratorio de Oriente Medio (WHO, 2014), también son aplicables a la COVID-19. En nuestro caso, estamos planteando este *Protocolo para el uso de Plasma de Convaleciente en COVID-19 en Venezuela*.

La inmunoterapia pasiva (IP) mediante el uso de plasma de pacientes convalecientes ha sido utilizada en otras enfermedades infecciosas cuando no ha habido otros tratamientos comprobados. Su uso está consignado en historia en la medicina desde finales del siglo XIX, específicamente en 1880 en el tratamiento de la difteria, décadas antes del desarrollo de las terapias antimicrobianas en 1940, para tratar ciertas enfermedades infecciosas (Casadevall 1995, 2004).

Se ha descrito el uso de plasma de pacientes convalecientes en la Fiebre de Lassa (Frame y col., 1984), en brotes de Fiebre Hemorrágica Argentina producida por el virus Junín (Ruggiero y col 1986), en la enfermedad por virus de Ébola (Mupapa y col. 1999), en infección persistente por el virus de Hepatitis E (Ankorn M y col., 2019), la influenza por virus AH1N1 (Luke y col., 2006), en el tratamiento profiláctico en trabajadores expuestos a virus de la Rabia, de la Hepatitis B, así como en niños prematuros expuestos al virus sincicial respiratorio, entre otros (Bloch y col., 2020). En el caso de la epidemia de Ébola en África, la OMS al reconocer que no existía un tratamiento comprobado disponible, registró como un tratamiento empírico el uso de la sangre completa recolectada de pacientes en la fase de convalecencia de la infección (WHO, 2014-2).

Más recientemente, en este siglo, se tiene registro de experiencia del uso de plasma de convaleciente en brotes de enfermedades por otros coronavirus que se asociaron con alta mortalidad, como en el Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS) (Kuo-Ming Yeh, 2005) y en el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) (Arabi y col 2016). En ambos brotes la alta mortalidad y ausencia de terapias efectivas condujo al uso de plasma de convaleciente. Durante la epidemia por MERS-CoV en 2015, se diseñaron protocolos para explorar el potencial inmunoterapéutico del plasma de convalecientes usado en pacientes críticamente enfermos. De un total de 80 pacientes conside-

rados graves con SARS, tratados con plasma de pacientes convalecientes, un 74% no requirió ingresar a la UCI (Arabi y col 2015), por lo que se analizaron los títulos de anticuerpos de donantes para posibles tratamientos masivos. Aún con estos resultados y alcances se consideran necesarios más estudios para demostrar la eficacia clínica del plasma de convalecientes (Arabi y col 2016).

En comunicaciones preliminares, Shen y col. (2020) y Duan y col. (2020) reportan que la administración de plasma convaleciente en cinco 5 pacientes críticos el primero, y en 10 pacientes con cuadros graves, con COVID-19 y dificultad respiratoria grave, no se evidenciaron efectos adversos atribuibles a la transfusión y fue seguida por una mejoría del estado clínico de los mismos. Sin embargo, ambos trabajos advierten que el tamaño limitado de la muestra y el diseño de dichos estudios, impiden una aseveración definitiva sobre la potencial efectividad, las dosis óptimas y el tiempo adecuado para este tratamiento, y recomiendan que estas observaciones se corroboren con ensayos clínicos controlados.

No obstante, son múltiples las referencias del uso de PC-CoV19 en el tratamiento de pacientes con la COVID-19 y está justificado su uso como terapia de emergencia (Roback & Guarner 2020, Casadeval 2020, Kalil 2020, Chen 2020, Lei 2020).

En marzo de este año, la Oficina de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) permitió el acceso a

PC-CoV19 para su uso en pacientes con infecciones graves, a través del proceso de Aplicación Experimental de Nuevas Drogas en pacientes individualizados (FDA, 2020).

Algunos ensayos clínicos se encuentran en progreso con resultados preliminares. Li y colaboradores (2020) estudiaron 103 pacientes en un estudio multicéntrico aleatorizado abierto, probando el plasma convaleciente como agregado al tratamiento estándar, estudio en el que no se evidenció mejoría significativa entre los grupos dentro de los 28 días siguientes a la transfusión. Sin embargo, los autores apuntan que el ensayo se interrumpió y puede haber tenido poca potencia para detectar una diferencia clínicamente importante.

En la revisión sistemática que llevan adelante Valk y col (2020), todavía en marcha, se identificaron ocho estudios que en su mayoría registraron escasos eventos adversos, uno grave y ninguno mortal. Los autores presentan evidencia de la eficacia del tratamiento con plasma de convaleciente para las personas con COVID19 que califican de baja por los sesgos también identificados en los estudios y la referida baja calidad de los informes. Los resultados hasta ahora no son concluyentes y apuntan hacia el diseño riguroso de estudios clínicos, para lo cual previamente se necesitan rutinas y procesos estandarizados para el uso de PC-CoV19, como los que se presentan en este Protocolo.

La presencia de anticuerpos tipo IgG en el PC-CoV19 tiene efecto neutralizante sobre la replicación viral (Casadevall, 2020), y durante la aféresis, además de los anticuerpos neutralizantes, se obtienen otras proteínas como las citocinas antiinflamatorias, los factores de coagulación, los anticuerpos naturales, las defensinas, las pentraxinas y otras proteínas indefinidas (Garraud y col 2016). A partir de esto se plantea la siguiente hipótesis terapéutica: la administración del PC-CoV19 conseguiría disminuir la capacidad de infección y replicación viral y proporcionaría beneficios adicionales como la inmunomodulación a través de la mejora de la respuesta inflamatoria grave (Lünemann y col 2015).

Actualmente no se encuentra disponible en Venezuela un método estandarizado que permita cuantificar estos anticuerpos específicos ni los neutralizantes en el plasma de los donantes recuperados de la COVID-19. Existen en el mundo varios desarrollos de técnicas inmunológicas tanto de realización en laboratorio, como ELISA o Western Blot, como pruebas para el “punto de atención” o Pruebas de Diagnóstico Rápido (PDR) como los ensayos inmunocromatográficos de flujo lateral. Sin embargo, la falta de certificación y disponibilidad de estas técnicas serológicas como ELISA para la COVID-19, es referida en la literatura como limitante de su utilidad (Krammer y Simon, 2020). Se hace necesaria la evaluación y la certificación de estas pruebas serológicas y la determinación de anticuerpos neutralizantes si se desean

utilizar como criterio de selección de los donantes y avanzar en el desarrollo de la estrategia terapéutica y con propósitos de investigación de la respuesta inmune a la COVID-19 (Delgado y col., 2020).

Por lo pronto se debe hacer uso de los recursos disponibles, como las PDR. Estas son pruebas cualitativas, inmunoensayos capaces de identificar la presencia de inmunoglobulinas de tipo IgG e IgM en personas expuestas al virus a través de reacciones colorimétricas sensibles al observador. Los anticuerpos IgM e IgG para el SARS-Cov-2 se pueden detectar por estas pruebas 2-3 semanas después de la exposición (Sethuraman y col., 2020).

Ante la justificación de explorar y hacer uso de las alternativas terapéuticas científicamente fundamentadas, Quimbiotec y el Banco Municipal de Sangre presentan aquí un protocolo para promover condiciones para la identificación y captación de donantes; y para la obtención por aféresis del PC-CoV19, procesamiento, conservación, almacenamiento, distribución, transfusión y evaluación de su seguridad y eficacia, como alternativa en el tratamiento coadyuvante en casos moderados y severos seleccionados con COVID-19 en Venezuela. Se definen procesos para establecer rutinas controladas y auditables, sentar bases del acceso y uso del PC-CoV19 en el Sistema Nacional de Salud de Venezuela y prepararnos para el diseño y ejecución de estudios clínicos.

En el contexto y situación actual de la evolución de la pandemia en Venezuela, la adecuada captación voluntaria de donantes y la adecuada determinación de anticuerpos han sido trabajadas particularmente en el diseño y ejecución de este protocolo.

Desarrollo

Se presenta aquí el Protocolo de Uso de PC-CoV19 para el tratamiento de pacientes con Covid19 desarrollado por Quimbiotec y el Banco Municipal de Sangre y se da cuenta de procesos y procedimientos adelantados a la fecha en su diseño y ejecución, así como de nudos críticos y acciones alternativas para superarlos.

Premisas del Protocolo

- La selección del donante, el procesamiento, almacenamiento y distribución del PC-CoV19, deben realizarse por personal calificado y en instituciones específicamente autorizadas, que ofrezcan la garantía de calidad en la realización correcta de los procedimientos aquí descritos.

- Todo el personal que participe en la toma de muestra, de su análisis y en el procedimiento de aféresis y transfusión, debe cumplir con los protocolos y medidas de bioseguridad personal estandarizadas.

- Se debe obtener el consentimiento informado de los pacientes o sus familiares autorizados para la obtención del PC-CoV19 y para el uso de este. Así mismo se garantiza la confidencialidad de los participantes del estudio, tanto del donante (paciente convaleciente) como de los enfermos

(pacientes receptores).

- Se toman como referencia los Procesos Operativos Estandarizados (POE) vigentes en Quimbiotec y en el Banco Municipal de Sangre para los procesos de preparación, etiquetado, manejo, almacenamiento y administración del plasma.

- La selección de pacientes potencialmente receptores del PC-CoV19 y la transfusión del mismo se realizará en hospitales por profesionales especialistas con equipos y suministros adecuados para garantizar la seguridad del procedimiento y el acompañamiento clínico necesario.

Objetivos del Protocolo

Primario: Proveer accesibilidad de uso del PC-CoV19 en hospitales para los pacientes con COVID-19 para casos moderados y/o severos.

Resultados a medir:

Donantes captados; número de Unidades de PC-CoV19 colectadas y almacenadas; número de hospitales donde se ejecuta el protocolo; pacientes transfundidos; sus días de hospitalización de los pacientes transfundidos; ingresos en UCI, recuperación y letalidad.

Secundario: Evaluación de eventos adversos de acuerdo al sistema de farmacovigilancia del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” y a las pautas del Banco Municipal de Sangre.

Resultados a considerar en los pacientes transfundidos:

- Tolerancia a la transfusión.
- Complicaciones posteriores al tratamiento.
- Evolución clínica (ver adelante Resultados del acompañamiento).

Criterios de elegibilidad de pacientes convalecientes de COVID-19 (donantes) y su estudio

Con base en recomendaciones de órganos de regulación y comités científicos de otros países, como el Comité Científico para la Seguridad, de España (2020) y de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los EEUU (FDA 2020), se establecen los siguientes criterios para la selección de donantes de plasma:

Definición de Convalecientes de COVID-19

- Pacientes con diagnóstico previo de COVID-19, documentado por una prueba de RT PCR positiva.

- Será considerado convaleciente todo paciente después de transcurrido catorce (14) días de cumplidos los criterios de egreso hospitalario o alta médica establecidos por el MPPS que incluyen la resolución completa de los signos y síntomas y la realización de dos (2) RT PCR negativos consecutivos en intervalo

de 24/48 horas.

- Para evitar la presencia de anticuerpos de antígeno leucocitario humano (HLA) en el PC-CoV19, los donantes serán preferentemente masculinos y sin antecedentes de transfusión. En caso de donantes femeninos no tendrán historia gestacional previa ni antecedentes de transfusión.

- El candidato a donante será sometido a prueba de PCR y reconocimiento médico previo al proceso de plasmaféresis.

- La serología del donante será negativa para Hepatitis B, Hepatitis C, Chagas, Sífilis, VIH, VDRL, HTLV I Y II, según el Programa Nacional de Bancos de Sangre.

- Los donantes seleccionados se remitirán a las instituciones con capacidades comprobadas y autorizadas por el ente rector para la extracción y procesamiento del PC-CoV19. (En la primera fase Quimbiotec y Banco Municipal, y posteriormente a hospitales con bancos de sangre con personal, espacios, equipos e insumos adecuados para cumplir este protocolo).

- Los donantes seleccionados podrán donar plasma cada 28 días, siempre que se observe presencia de anticuerpos en suero mediante las técnicas a continuación mencionadas:

- Se asegurará, siempre que sea posible, la presencia de anticuerpos

contra el SARS-CoV-2, mediante una prueba de inmunodiagnóstico cuantitativa (ELISA) y en su defecto se hará la determinación de anticuerpos tipo inmunoglobulina G con el uso de Pruebas de Diagnóstico Rápido cualitativas basadas en inmunocromatografía capaces de discriminar IgG.

- Si la titulación de anticuerpos por ELISA no se puede hacer de inmediato se almacenará una muestra apropiada del donante y de su plasma para su determinación posterior.

Nudo crítico

Para solventar la ausencia en el país de pruebas cuantitativas certificadas para la determinación de títulos de anticuerpos por la técnica de ELISA, se apeló al uso de las PDR actualmente disponibles y en uso en el país, pruebas que detectan IgG/IgM en conjugado o en forma discriminada: IgM e IgG por separado. Las PDR se usan con muestras de sangre, suero o plasma como establecen sus fabricantes en los prospectos. Todas las pruebas actualmente disponibles en el país y utilizables en este Protocolo son ensayos inmunocromatográficos de flujo lateral que comparten el mismo principio de detección.

Las PDR con base en la detección de anticuerpos han sido ampliamente utilizadas en muchos países en esta pandemia, como parte de las herramientas para la detección de casos en las acciones de vigilancia

epidemiológica y también ante la ausencia de serologías certificadas tipo ELISA, las PDR que detectan anticuerpos están siendo utilizadas en estudios seroepidemiológicos, como las encuestas que se están realizando en España (Instituto de Salud Carlos III, 2020)

En Venezuela, las PDR son herramientas en la rutina de pesquisa ampliada y personalizada de base comunitaria y en los Puestos de Atención Social Integral, instalaciones donde se reciben connacionales en los estados de frontera (MPPS 2020- 2).

Actualmente están en uso en el país PDR que detectan IgM/IgG en forma conjugada y otras que tienen la capacidad de discriminar IgM de IgG. Hasta ahora, ambas pruebas han sido utilizadas en este protocolo para la selección de donantes. En evaluaciones realizadas por los autores de este documento, con muestras de suero de pacientes confirmados de COVID-19 por PCR (+), las pruebas conjugadas que detectan IgM/IgG pueden tener un porcentaje de positividad concordante con aquellas que discriminan ambos tipos de anticuerpos, sin entrar ahora a detallar el mismo (documento en preparación). En este protocolo se recomienda usar PDR que discriminan la detección de IgM de IgG, como herramienta de selección para los pacientes convalecientes que donarán plasma. Se establece como criterio que la identificación de IgG en los candidatos a donantes es condición necesaria para

asumir la presencia de anticuerpos neutralizantes en los mismos. Las pruebas de la detección conjugada de IgM/IgG se recomiendan como método secundario de comprobación de resultados en los casos que el evaluador considere necesario.

Criterios para descartar donantes

- Pacientes que no cumplan con los lineamientos generales establecidos para atención del donante (pacientes con cáncer, diabetes no controlada, intervenciones quirúrgicas recientes, conductas de riesgo).

- Pacientes conocidos portadores de VHB, VHC y VIH.

- Donación por cualquier causa de más de 10 L de plasma en los 12 meses previos.

- Con la intención de reducir el riesgo en los receptores de Lesión Pulmonar Aguda Relacionada con la Transfusión (LPART o TRALI por sus siglas en inglés) se seleccionarán solo donantes varones nunca transfundidos y/o mujeres nulíparas, nunca transfundidas.

- Cualquier prueba positiva de despistaje serológico en el donante (Hepatitis B, Hepatitis C, Chagas, Sífilis, VIH, VDRL, HTLV I Y II) será motivo de exclusión del mismo.

Al momento de escribir este trabajo nos encontramos en la fase de identificación y captación de donantes, primeras plasmaféresis y conservación de PC-CoV19 colectado.

Estas fases se realizan de acuerdo al protocolo siguiente:

Identificación y captación de donantes convalecientes

- La identificación se hace en forma retrospectiva y prospectiva, siempre por personal de salud debidamente capacitado e informado sobre el deber de resguardar la confidencialidad de la información del donante.

- La identificación retrospectiva de donantes se hace con base en los registros epidemiológicos de la Dirección General de Epidemiología del MPPS, al apreciar en ellos los criterios de elegibilidad.

- Actualmente se promueve la identificación de donantes en los pacientes que están hospitalizados en Centros Privados, Hospitales Centinelas y Centros de Diagnóstico Integral de la red pública, y al cumplir los criterios de egreso se les motiva para ser captados catorce (14) días después del momento del alta médica.

- Se prevé en el protocolo la identificación y captación en el entorno familiar de otros posibles donantes infectados y curados que han pasado la enfermedad de forma asintomática, leve o subclínica.

La selección de los convalecientes tiene varias fases, con al menos tres contactos con el potencial donante:

- a)Un contacto telefónico de tamizaje general a cargo de profesionales hemoterapistas con experiencia en la atención de donantes.

- b)Una visita o cita para la toma

de muestra de PCR y serologías para transfusión en centro asistencial previamente establecido.

- c)Cita para plasmaféresis en el Banco Municipal de Sangre o Quimbiotec.

a) preselección telefónica

Personal de salud debidamente capacitado contacta por teléfono al candidato a donante, le informa de los objetivos del protocolo y le pregunta si está interesado(a) en una entrevista para valorar si cumple los criterios de selección como donante de plasma y los específicos de este Protocolo. Los que cumplen criterios, se convocan para cita presencial o se visitan en su domicilio si es su deseo y con su autorización.

Nudo Crítico

De los procesos de este protocolo hay que hacer mención del nudo crítico que se presenta con la captación de donantes.

La totalidad de casos recuperados para la fecha de hoy se estima en 835 en todo el país. En estos momentos se concentran esfuerzos en pacientes considerados recuperados de Miranda y del Distrito Capital para afinar detalles y expandir las condiciones del programa de acceso a otras entidades federales. Concentrados en los pacientes recuperados de Miranda y Distrito Capital y con base en los registros epidemiológicos, se obtienen datos y no en todos los registros se obtienen

números telefónicos.

De los casos recuperados contactados en estos estados el porcentaje de captación ha sido bajo. De setenta y nueve (79) pacientes contactados telefónicamente, veintisiete (27) fueron descartadas por ser mujeres con antecedentes de embarazo; de los cincuenta y dos (52) restantes se ha obtenido una respuesta positiva de cinco (5) pacientes. Las razones han sido diversas y requieren ser sistematizadas como parte de estudios cualitativos que se podrían realizar como soporte a este protocolo y para el mejor entendimiento de conductas ante la pandemia.

Hay una conocida resistencia a la donación de sangre o plasma, por miedos y mitos en los potenciales donantes y vencerlos son parte de la rutina de trabajo del personal de Quimbiotec y del Banco Municipal. El personal a cargo del contacto está capacitado para disipar debidamente estos miedos y mitos asociados a la donación, a los cuales se suma el carácter estigmatizante que tiene en estos momentos la COVID-19, lo que motiva respuestas negativas a la solicitud, así como también lo hace el estado anímico y psicológico de personas que recién egresan de hospitalizaciones prolongadas. A estas circunstancias que incrementan resistencia se suma la politización en la respuesta de personas, pacientes recuperados, egresados de centros privados o públicos que identifican el carácter gubernamental de la iniciativa como un acto político partidista, a lo que se oponen negando

su participación. Todo esto lleva a la necesidad de definir una estrategia de promoción tanto de la donación de sangre en general como de PC-CoV19 en particular, estrategias que están, que han sido diseñadas y publicadas en las redes desde el 14 de junio, a propósito del Día Internacional del Donante de Sangre. Con estas campañas se promueve el carácter voluntario y gratuito de la donación de sangre y sus derivados, así como los valores de altruismo y solidaridad en la sociedad.

Con estos cinco pacientes pasamos a las fases siguientes en la captación.

b) Primera cita y extracción de muestras en establecimiento previamente seleccionados

El donante completa el formulario habitual de donantes de sangre (Historia Clínica) y el formulario de preselección, recibe el documento de información al paciente y firma el Consentimiento Informado del Protocolo.

El uso del formulario estándar de donante de sangre no significa que este procedimiento se pueda considerar una donación de plasma habitual. Estos donantes no deben registrarse en el circuito de donantes de plasma de los Centros de Transfusión.

A los candidatos se les extraen las siguientes muestras:

- Muestra de Sangre Capilar para la realización de Prueba de Diagnóstico Rápido y evidenciar la presencia de IgG como indicador

de presencia de títulos anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2.

- Prueba de hisopado rinofaríngeo para PCR SARS-CoV-2.

- Tubo de 5 ml para adecuada conservación y posterior determinación de anticuerpos anti SARS-CoV-2.

- Muestra de sangre para realizar marcadores serológicos rutinarios en la donación (generalmente se realizan posterior a la donación, pero se prefiere realizarlos antes de la misma y procesarlos en el Banco Municipal de Sangre, hospital o Quimbiotec).

- Muestra para tipiaje sanguíneo.

De los cinco (5) pacientes seleccionados hasta el momento de escribir este manuscrito, dos (2) fueron negativos tanto para IgG como para IgM, un paciente tuvo positividad solo a IgM y dos (2) positivos a IgM e IgG a través de la PDR practicada.

Aún con el antecedente de ser casos confirmados por PCR positivo, constancia de tratamiento recibido, dos PCR de egresos negativos y en promedio más de 30 días de evolución desde la fecha estimada de inicio de síntomas, no hubo detección de anticuerpos en dos (2) candidatos. Un estudio reciente de Staines y col (2020) reportan 8,5% de 177 pacientes con COVID19 confirmado por PCR que no seroconvierten IgG después de varias semanas de superada la enfermedad. Los pacientes candidatos que resultaron PDR negativos y el que solo evidenció positividad a la IgM

fueron excluidos como donantes de PC-CoV19.

c) Cita para plasmaféresis

Los resultados virológicos y serológicos, los criterios tanto los generales de donante de sangre, como los específicos de SARS-Cov-2, deben comprobarse y ser correctos. Cuando el centro de extracción tiene todos los resultados se llama al donante para confirmar su cita para la extracción de plasma. Los donantes que no cumplen todos los requisitos o criterios serán informados y excluidos.

En la ejecución del Protocolo hasta la fecha, dos (2) de cinco (5) pacientes potenciales donantes cumplieron todos los criterios de inclusión y fueron citados para la obtención de PC-CoV19 de acuerdo al siguiente procedimiento:

Plasmaféresis de donantes convalecientes

Equipos y talento requerido:

Para la obtención de PC-Cov19 de pacientes recuperados, adecuadamente seleccionados y estudiados, se requiere de una máquina de plasmaféresis, un(a) médico hematólogo y un especialista en hemoterapia en el establecimiento donde se vaya a realizar el procedimiento.

Actualmente Quimbiotec dispone de máquinas de plasmaféresis y hemoterapistas en su sede central y en varios hospitales de la red

pública a nivel nacional, y el Banco Municipal de Sangre se encuentra en condiciones de operatividad para la ejecución de las acciones correspondientes de este protocolo.

En esta etapa inicial del proceso en que nos encontramos, se concentrará la aféresis en las instalaciones y por el personal calificado del Banco Municipal de Sangre y de Quimbiotec. Una vez estandarizados procesos y procedimientos se llevará el Protocolo a otros establecimientos hospitalarios del país con personal, espacio, equipos e insumos suficientes en sus Bancos de Sangre y en los Servicios donde se transfundirá el PC-CoV19 a pacientes seleccionados. Para el momento en que se escribe este documento ya se han realizado dos plasmaféresis en la sede del Banco Municipal de Sangre.

Proceso de aféresis

- El día de la cita para la plasmaféresis, se confirma que los criterios de selección no han cambiado y la elegibilidad del donante con el resultado de los exámenes.

- Se mide la tensión arterial, temperatura y frecuencia cardíaca. Los donantes con temperatura mayor de 37,0°C no son aceptados. Los donantes hiper/hipotensos, taqui o bradicárdicos, serán aceptados a criterio del hematólogo/a responsable de la extracción.

- Se asigna a la donación un Número de Donación (ND).

- Se etiquetarán con este número ND cada una de las bolsas de extracción y la documentación relacionada con esta donación.

- Se realizará una extracción de plasma para uso transfusional de 600 ml de plasma desleucocitado en máquina Sichuan Nigale® con filtro para leucodepletar y sus correspondientes set o kits validados para la extracción.

- Estos donantes NO deben registrarse en el circuito de donantes de plasma de los Centros de Transfusión.

Procesamiento de las unidades de plasma

- Las unidades de plasma (identificadas con el ND) son almacenadas a 4°C si van a ser usadas antes de 8h; o congeladas (<-20°C) si van a ser procesadas después de 8 horas y hasta 3 meses.

- Las unidades de 600 ml, serán separadas en dos bolsas de 300 ml; garantizando trazabilidad a través de códigos. Cada una de las bolsas de 300 ml se etiqueta con subcódigo 01 y 02.

- Todos los procesos, desde la extracción del plasma hasta el almacenamiento final, se realizarán manteniendo un sistema cerrado que permita asegurar la esterilidad del producto, utilizando un sistema de conexión estéril de tubos, validado para el uso de productos transfusionales.

- Se tomarán todas las medidas estrictas para protección del personal que atiende el donante, el que lo

procesa y el que lo administra.

- Las bolsas de transfusión solo se utilizarán para un paciente. En caso de no utilizar todo el plasma se descartará o se almacenará como material para investigación en laboratorio. No se utilizará el material sobrante para otra transfusión.

Etiquetado de unidades de plasma de donantes convalecientes

- El etiquetado de los productos seguirá preferiblemente los criterios establecidos en la codificación ISBT128 de productos sanguíneos. Las etiquetas incluirán toda la información requerida para cualquier producto sanguíneo.

- El plasma convaleciente de COVID-19 se suministrará como un producto sanguíneo autorizado por emergencia para el tratamiento de COVID-19 con una etiqueta.

Almacenamiento y distribución de unidades de plasma de donantes convalecientes

Las unidades de plasma se almacenarán a -70°C. En el caso de no poder almacenarse inmediatamente a esta temperatura, se deberá almacenar:

- Por debajo de -25°C para un período no mayor a 36 meses.

- Entre -18°C y -25°C para un período no mayor de 3 meses.

- Durante el transporte, se asegurará que el plasma se mantenga

congelado hasta su entrega al centro receptor.

En el momento en que se escribe este manuscrito se disponen de dos Unidades de 600 ml cada una, con PC-CoV19 obtenidos de sendos donantes, unidades conservadas en el Banco Municipal de Sangre a -20°C a la espera de la identificación de receptores en Hospitales Centinelas o centros privados del país.

Criterio de Inclusión de pacientes Covid 19 receptores y Transfusión de PC-CoV19:

Pacientes receptores

- Mayores de >18 años.
- Consentimiento Informado firmado por el paciente o sus familiares, o su representante legal.
- Tener confirmación diagnóstica por laboratorio (PCR) de COVID-19.
- Pacientes clasificados como COVID-19, con formas moderadas y graves, agudamente enfermos, ingresados en ambiente hospitalario de aislamiento.

Enfermedad moderada será definida de acuerdo a los siguientes criterios:

- Pacientes hospitalizados con clínica que requieren atención médica hospitalaria para la infección por COVID-19.
- Los síntomas y signos pueden incluir fiebre, disnea, neumonía, entre otros. La hipoxemia puede estar

presente pero no es un requisito.

Enfermedad grave será definida con cualquiera de las siguientes características:

- Pacientes con Neumonía grave con progresión radiológica rápida (infiltrados pulmonares $>50\%$ de 24 a 48 horas).
- $\text{Fr} > 30$ rpm o $\text{SaO}_2 < 92\%$
- $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg
- Paciente con falla respiratoria que requiera ventilación mecánica invasiva o no invasiva, cuadro de Shock o falla multiorgánica.

Transfusión de unidades de plasma de donantes convalecientes a pacientes con COVID-19

El procedimiento de transfusión seguirá los requisitos establecidos para cualquier transfusión dentro de la práctica clínica habitual, asegurando la compatibilidad ABO y realizándose siempre bajo la estructura de un Servicio de Transfusión hospitalario y bajo la supervisión de un médico especialista en hematología y un profesional especialista en hemoterapia.

Proceso de transfusión de plasma:

- Se descongelará la unidad de PC-CoV19 de acuerdo a protocolo de los Bancos de Sangre.
- Una vez descongelada la unidad se debe usar en un periodo no mayor de seis (6) horas.
- El volumen único a transfundir será de 300 ml aproximadamente.

• Se mantendrán los registros de trazabilidad habituales utilizando los sistemas informáticos de gestión de la transfusión disponible en los Servicios de Transfusión, o alternativamente usando un sistema informático específico para la gestión de las unidades de este protocolo.

• Los efectos adversos asociados a la transfusión de las unidades de plasma se registrarán de acuerdo al procedimiento de hemovigilancia con seguimiento de la transfusión hasta las 24 horas posteriores a la misma.

Resultados en el acompañamiento clínico

Efectos adversos a monitorear

- Sobre carga circulatoria.
- Lesión pulmonar aguda.
- Reacciones alérgicas y anafilácticas.
- Reacciones febriles no hemolíticas.
- Reacciones hemolíticas.

Evolución Clínica

- Disminución o normalización de la frecuencia respiratoria.
- Estatus afebril por 4 días.
- SaO_2 mayor de 95%.
- Valores de Creatinina, Fosfatasa Alcalina, Proteína C reactiva, Ferritina, Dimero D, transaminasas y troponina.
- Evolución de hematología: mejora en el conteo linfocitarios, conteo plaquetario.
- Evolución radiológica y tomográfica.
- Negatividad de la reacción de

RT PCR.

- Reducción del uso de terapias complementarias.

Resultado esperado

Reducción de la mortalidad

Estos resultados y sus indicadores son parte de la rutinaria evaluación clínica que se pide a médicos y especialistas encargados de los servicios donde se efectúe la transfusión para dejar asentado en las historias médicas de donde se recoge la información.

Como parte de este protocolo actualmente se desarrollan instrumentos y escalas específicas para el seguimiento clínico y evaluación de la seguridad y eficacia con base en otros instrumentos o scores conocidos.

A la fecha en que se escribe no han sido transfundidos pacientes con COVID-19 en el marco de este protocolo.

Consideraciones éticas

Se obtiene Consentimiento Informado con base en la Declaración de Helsinki que es firmado por el convaleciente donante y por el paciente receptor, o por sus representantes legales, aceptando la donación o transfusión del plasma y la participación en el protocolo. Este protocolo se somete a la revisión y aprobación de un Comité de Ética que velará por la protección de los derechos y del bienestar de los que

participan en este.

Conclusiones

La ausencia de un tratamiento específico comprobado contra la COVID-19 y el curso potencialmente letal de la enfermedad constituyen una emergencia ante la cual está justificada la autorización del uso de PC-CoV19 como una alternativa terapéutica.

Quimbiotec y el Banco Municipal de Sangre han diseñado y ejecutan este protocolo y en su fase inicial han surgido como nudos críticos dificultades en la identificación y captación de donantes y la falta de serologías tipo ELISA, certificadas y disponibles para su uso en la determinación de títulos de anticuerpos.

La captación de donantes ha sido difícil en el contexto específico nacional de la pandemia, dificultad atribuible a mitos y miedos en relación con la donación de sangre en general, a los que se suman la condición estigmatizante de la enfermedad, el momento de tensión política en Venezuela. Esto justifica la realización de estudios cualitativos para la comprensión de conocimientos y actitudes hacia la donación en la pandemia, así como la realización de campañas promocionales que ya se encuentran en ejecución, tanto para la difusión del Protocolo y la sensibilización del personal de salud, como para la motivación a la donación en pacientes

recuperados de la COVID-19 y para promover valores de solidaridad y altruismo en la sociedad venezolana.

La falta de pruebas certificadas y disponibles para la determinación cuantitativa de anticuerpos a través de la técnica de ELISA es un problema y ya hay productos desarrollados, aunque poco comercializados, actualmente no disponibles en el país. A nivel internacional, ante la falta de serología a través de la técnica de ELISA, se utilizan PDR con base en la determinación cualitativa de anticuerpos tanto para la identificación de casos de la enfermedad, como en estudios seroepidemiológicos. Su utilidad se extiende en este Protocolo como criterio para la selección de donantes de PC-CoV19.

El protocolo que aquí presentamos establece procesos y procedimientos como rutinas controladas y auditables para sentar las bases del acceso y uso del PC-CoV19 en el Sistema Nacional de Salud de Venezuela y preparar el diseño y ejecución de estudios clínicos.

Referencias Bibliográficas

Ankorn M., Gallacher J., Ijaz S., Taha Y., Harvala H., Maclennan S., Thomson, E.C., Davis, C., Singer, J.B., Da Silva, F.A., Smollett, K., Niebel, M., Semple, M.G., Tedder, R.C., & McPherson, S. (2019). Convalescent plasma therapy for persistent hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology*, 71(2), 434-

438. Recuperado en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.008>
- Arabi, Y.M., Balkhy, H., Hajeer, A.H., Bouchama, A., Hayden, F. G., Al-Omari, A., Al-Hameed, F. M., Taha, Y., Shindo, N., Whitehead, J., Merson, L., AlJohani, S., AlKhairy, K., Carson, G., Luke, T. C., Hensley, L., Al-Dawood, A., Al-Qahtani, S., Modjarrad, K., ... Fowler, R. (2015). Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springer Plus*, 4, 709. Recuperado en: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1490-9>
- Arabi, Y.M., Hajeer, A.H., Luke, T., Raviprakash, K., Balkhy, H., Johani, S., AlDawood, A., Al-Qahtani, S., Al-Omari, A., Al-Hameed, F., Hayden, F. G., Fowler, R., Bouchama, A., Shindo, N., Al-Khairy, K., Carson, G., Taha, Y., Sadat, M., & Alahmadi, M. (2016). Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV-Infection, Saudi Arabia. *Emerging Infectious Diseases*, 22(9), 1554-1561. Recuperado en: <https://doi.org/10.3201/eid2209.151164>
- Bikdeli, B., Madhavan, M.V., Jiménez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., DerNigoghossian, C., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L.V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E.P., Gibson, C.M., Lippi, G., Favaloro, E.J., ... Lip, G.Y. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950-2973. Recuperado en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Bloch, E., Shoham, S., Casadevall, A., Sachais, B., Shaz, B., Winters, J., van Buskirk, C., Grossman, B.J., Joyner, M., Henderson J.P., Pekosz, A., Lau, B., Wesolowski, A., Katz, L., Shan, H., Auwaerter, P.G., Thomas, D., Sullivan, D.J., Paneth, N., Tobian, A.A. (2020). Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *The Journal of Clinical Investigation*. Recuperado en: <https://doi.org/10.1172/JCI138745>
- Casadevall, A., & Scharff, M.D. (1995). Return to the past: The case of antibody-based therapies in infectious diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 21(1)150-161. Recuperado en: <https://doi.org/10.1093/clinids/21.1.150>
- Casadevall, A., & Pirofski, L. (2020). The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(4), 1545-1548. Recuperado en: <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
- Casadevall, A., Dadachova, E., & Pirofski, L. (2004). Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology*, 2, 695-703. Recuperado en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro974>
- Chen L., Xiong J., Bao L., & Shi, Y. (2020). Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infectious Diseases*, 20(4), 398-400. Recuperado en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
- Cheng, Y., Wong, R., Soo, Y.O., Wong, W.S., Lee, C.K., Ng, M.H., Chan, P., Wong, K.C., Leung, C.B., & Cheng, G. (2005). Use of convalescent plasma therapy in SARS-patients in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 24(1), 44-46. Recuperado en: <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9>
- Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST), España. (2020). Recomendaciones para obtención de plasma de donantes convalecientes de COVID-19. Ministerio de Sanidad. Recuperado el 6 marzo de 2020. Recuperado en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/ocumentos/COVID-19_RecPlasma_donantes
- Comité Terapéutico COVID-19. MPPS. (2020). Guía para el manejo y tratamiento de contactos y pacientes con COVID-19. Ministerio del Poder Popular para la Salud. República Bolivariana de Venezuela. Versión 24 de Abril. Recuperado el 24 de abril de 2020. Recuperado en: <http://www.mpps.gob.ve/index.php/sistemas/descargas>
- Delgado, G; Vargas, J., Mercado, M., Gaviria, P., & Alvarez, C. (2020).

- Toward to establish selection criteria for rapid serological tests for COVID-19. *Infectio*, 24(3). Recuperado en: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v24i3.869>
- Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., Zhou, M., Chen, L., Meng, S., Hu, Y., Peng, C., Yuan, M., Huang, J., Wang, Z., Yu, J., Gao, X., Wang, D., Yu, X., Li, L., ... Yang, X. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Apr 2020, 202004168. Recuperado en: <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
- Food and Drug Administration, USA (FDA). (2020). Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs. Recuperado en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-ber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>
- Frame, J., Verbrugge, G.P., Gill, R.G., & Pinneo, L. (1984). The use of Lassa fever convalescent plasma in Nigeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 78(3), 319-324. Recuperado en: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(84\)90107-X](https://doi.org/10.1016/0035-9203(84)90107-X)
- Garraud, O., Heshmati, F., Pozzetto, B., Lefrere F., Girot R., Saillol A., & Laperche, S. (2016). Terapia con plasma contra patógenos infecciosos, a partir de ayer, hoy y mañana. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de Transfusion sanguine*, 23(1), 39-44. Recuperado en: <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2015.12.003>
- Hung, I., To, K.K., Lee, C-K., Lee, K-L., Chan, K., Yan, W-W., , Liu, R., Watt, C. L., Chan, W. M., Lai, K. Y., Koo, C. K., Buckley, T., Chow, F. L., Wong, K. K., Chan, H. S., Ching, C. K., Tang, B. S., Lau, C. C., Li, I. W., Liu, S. H., ... Yuen, K. Y. (2009). El tratamiento convaleciente en plasma reduce la mortalidad en pacientes con infección grave por el virus de la influenza pandémica A (H1N1). *Clinical Infectious Diseases*, 52(4), 447-456. Recuperado en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciq106>
- Instituto de Salud Carlos III / Centro Nacional de Epidemiología. (2020). Estudio Ene COVID19. Estudio Nacional de Sero-Epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. Gobierno de España, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Salud. Recuperado en: <https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enecovid/home>
- Kalil, A. (2020). Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*, 323(19), 1897-1898. Recuperado en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742>
- Krammer, F., & Simon, V. (2020). Serology assays to manage COVID-19. *Science*, 368(6495), 1060-1061. Recuperado en: <https://doi.org/10.1126/science.abc1227>
- Lang, M., Som, A., Mendoza, D., Flores, E., Reid, N., Carey, D., Li, M., Witkin, A., Rodríguez-López, J., Shepard, J., & Little, B. (2020). Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *The Lancet Infectious Diseases*. Recuperado en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30367-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30367-4)
- Li, L., Zhang, W., Hu, Y., Tong, X., Zheng, S., Yang, J., Kong, Y., Ren, L., Wei, Q., Mei, H., Hu, C., Tao, C., Yang, R., Wang, J., Yu, Y., Guo, Y., Wu, X., Xu, Z., Zeng, L., & Liu, Z. (2020 abril). Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, Published online June 03. Recuperado en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>
- Luke, T.C., Casadevall, A., Watowich, S., Hoffman, S., Beigel, J.H., & Burgess, T.H. (2010). Hark back: Passive immunotherapy for influenza and other serious infections. *Critical Care Medicine*, 38(4suppl) e66-73. Recuperado en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e-3181d44c1e>
- Lünemann, J.D., Nimmerjahn, F., & Dalakas, M.C. (2015). Inmunoglobulina intravenosa en neurología: modo de acción y eficacia clínica. *Nat Rev Neurol*, 2015; 11, 80-89. Recuperado en: <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.11>

- org/10.1038 / nrneurol.2014.253
- Magro, C., Mulvey, J. J., Berlin, D., Nuovo, G., Salvatore, S., Harp, J., Baxter-Stoltzfus, A., & Laurence, J. (2020). Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*, 220,1-13. Recuperado en: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela. (2020). Normas para los Puestos de Atención Social e Integral (PASI). Recuperado en: <https://drive.google.com/file/d/1iIH9MwKI6ti5NrVh291HNOl-K2IRwG-eA/view>
- Mupapa, K., Massamba, M., Kibadi, K., Kuvula, K., Bwaka, A., Kipasa, M., Colebunders R., & Muyembe-Tamfum, J.J. (1999). Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. *International Scientific and Technical Committee. The Journal of Infectious Diseases*, 179 (suppl 1), 18–23. Recuperado en: <https://doi.org/10.1086/514298>
- Roback, J. D., & Guarner, J. (2020). Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA*, 10.1001/jama.2020.4940. Advance online publication. Recuperado en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4940>
- Ruggiero, H., PerezIsquierdo, F., Milani, H.A, Barri, A., Val, A., Maglio, F., & Tallone, J.C. (1986). Treatment of Argentine hemorrhagic fever with convalescent's plasma 4433 cases. *Pressemedicale*, (Paris: France:1983), 15(45),2239–2242. Recuperado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2949253>
- Sethuraman, N., Jeremiah, S.S., & Ryo, A.(2020). Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, 323(22), 2249–2251. Recuperado en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>
- Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., Wang, F., Li, D., Yang, M., Xing, L., Wei, J., Xiao, H., Yang, Y., Qu, J., Qing, L., Chen, Li, Xu, Z., & Liu, L. (2020). Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA*, 323(16), 1582–1589. Published online March 27, 2020. Recuperado en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- Staines, H. M., Kirwan, D. E., Clark, D. J., Adams, E. R., Augustin, Y., Byrne, R. I., Coccozza M., Cubas-Aienza A., Cuevas L., Cusinato M., Davies B., Davis M., Davis P., Duvoix A., Eckersley N., Forton D., Fraser A., Garrod G., Hadcocks L., & Planche, T. (2020). Dynamics of IgG seroconversion and pathophysiology of COVID-19 infections. *medRxiv 2020.06.07.20124636*; Recuperado en: <https://doi.org/10.1101/2020.06.07.20124636>
- Valk, S.J., Piechotta, V., Chai, K.L., Doree, C., Monsef, I., Wood, E.M., Lamikanra, A., Kimber, C., McQuilten, Z., So-Osman, C., Estcourt, L.J., & Skoetz, N. (2020). Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID19: a rapid review. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), Artículo CD013600. Recuperado en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600>
- Wenzhong, Liu; & Hualan, Li. (2020). COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Preprint. Recuperado en: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>
- World Health Organization. (2014-2). *Virus Disease for Transfusion, as an Empirical Treatment during Outbreaks. Interim Guidance for National Health Authorities and Blood Transfusion Services*. Recuperado en: <https://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/convalescent-treatment/en/>
- World Health Organization. Blood Regulators Network (BRN). (2014). *Position Paper on Collection and Use of Convalescent Plasma or Serum as an Element in Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Response*. Recuperado en: https://www.who.int/bloodproducts/brn/BRN_PositionPaperConvPlasmaMERSCoV_March2014.pdf?ua=1
- World Health Organization. *Blood Re-*

gulators Network (BRN). (2017). Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus. Recuperado en: https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1

Yeh, K-M., Chiueh, T-S., Siu, L. K., Lin, J-C., Chan, P. K., Peng, M-Y., & Chang, F-Y. (2005). Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(5), 919–922. Recuperado en: <https://doi.org/10.1093/jac/dki346>

Zhang, L., & Liu, Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of Medical Virology*, 92(6). Recuperado en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>