

---

# GCIAMT

*Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional*



**COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUADA**

**COORDINADORA: DRA CELINA MONTEMAYOR**

**PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO**

**COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ**

**GESTIÓN DEL SUMINISTRO Y LA DEMANDA DE SANGRE  
DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19**

**PROFESOR INVITADO: ARMANDO CORTÉS BUELVAS.**

**Médico Especialista en Anatomía Patológica y Patología Clínica  
Profesor titular. Jefe del Departamento de Patología. Facultad de  
Salud. Universidad del Valle**

**Exdirector del Hemocentro del Valle del Cauca, Cali, Colombia  
Expresidente de la Asociación Colombiana de Bancos de Sangre  
y Medicina Transfusional (ACOBASMET)**

**Expresidente del Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina  
Transfusional (GCIAMT) [acortes59@gmail.com](mailto:acortes59@gmail.com)**

## RESUMEN

El reciente brote de la nueva enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha sido calificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una emergencia de salud pública de afectación internacional. Se ha confirmado la transmisión de persona a persona del agente etiológico, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), pero aun no se sabe si la COVID-19 puede transmitirse por transfusión de sangre. Se han informado varios casos en los que se pudo detectar ARN viral específico en el suero de pacientes y donantes con COVID-19. Estos hallazgos sugieren que la donación de sangre puede ser una ruta de transmisión inexplorada. Es fundamental saber si el virus SARS-CoV-2 puede transmitirse por transfusión de sangre, porque muchas personas pueden ser portadores asintomáticos y donar sangre. La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto negativo en la asistencia de los donantes y en el suministro de sangre; igualmente ha afectado negativamente a los servicios de transfusión de sangre. Mantener el suministro de sangre es esencial porque las transfusiones de sangre salvan vidas en muchas circunstancias clínicas. El monitoreo cercano de las necesidades de sangre, el suministro de sangre y la respuesta adecuada son esenciales para evitar la escasez repentina de sangre. Las pautas que priorizan la transfusión de sangre deben prepararse al inicio de emergencias similares a esta pandemia. Un plan de manejo de sangre de emergencia basado en evidencia y una política reguladora flexible deben estar listos para enfrentar cualquier desastre y responder rápidamente en caso de escasez de sangre. Entre las diversas propuestas de tratamiento para la infección por COVID-19, la inmunoterapia pasiva con plasma de pacientes en recuperación ("plasma convalescente" (PC)) podría ser una opción prometedora en el tratamiento de infecciones por SARS-CoV-2. Según la OMS, el uso de la terapia de plasma está permitido cuando se enfrentan a «enfermedades graves para las que no existen tratamientos farmacológicos eficaces». Se están realizando varios ensayos clínicos para evaluar la efectividad del plasma hiperinmune en diversas etapas del SARS-CoV2 y se ha aprobado el uso de PC para uso compasivo en el tratamiento de pacientes con infección crítica por COVID-19. Debemos encontrar formas eficientes de gestionar el suministro y la demanda de sangre durante la pandemia de COVID-19 y otras emergencias públicas similares en el futuro.

**Palabras claves** SARS-CoV-2, COVID-19, Coronavirus, bancos de sangre, servicios de transfusion, plasma convalescente, reducción de patógenos

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se descubrió una infección viral desconocida en la ciudad de Wuhan, China <sup>(1)</sup> siendo la mayoría de los casos iniciales relacionados con una infección de origen en un mercado mayorista de mariscos. El virus se extendió rápidamente por todo el mundo <sup>(2-4)</sup> y muchos pacientes presentaron síntomas de neumonía. <sup>(5)</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó el patógeno causante de esta neumonía como una nueva cepa de coronavirus; siendo más tarde definido por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus como 'coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo' (SARS-CoV-2), y su enfermedad asociada fue nombrada por la OMS como "enfermedad del coronavirus 2019" (COVID-19). El 31 de enero de 2020, la OMS anunció el brote de COVID-19 como una emergencia de salud pública de preocupación internacional; desde entonces se ha convertido en una pandemia. <sup>(6)</sup>

Hasta el momento, se ha encontrado que siete coronavirus infectan a los humanos y causan enfermedades respiratorias. Cuatro de siete son CoV humanos comunes (HCoV) que generalmente conducen a una enfermedad autolimitada del tracto respiratorio superior: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1. En los últimos 20 años, el brote de SARS-CoV-2 es el tercero causado por la familia Coronavirus, después del brote de SARS-CoV-1 de 2002-2003 y MERS de 2013. Con la aparición del SARS en 2002-2003, en China y su diseminación a 32 países, 8096 pacientes sufrieron el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) debido a un coronavirus, con 774 muertes relacionadas;<sup>(7, 8)</sup> y con el MERS-CoV en 2012, con grandes brotes nosocomiales en Jeddah, Reino de Arabia Saudita en 2014 y en la República de Corea en 2015, en total 27 países afectados, 2494 casos fueron confirmados de tener el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV), con 858 muertes relacionadas;<sup>(9)</sup> se reconocieron así otros coronavirus que pueden afectar el tracto respiratorio inferior y causar un síndrome respiratorio severo en humanos,<sup>(10,11)</sup> con una tasa de letalidad de 10% y 35.5%, respectivamente.<sup>(12)</sup> La nueva infección por SARS-CoV-2 es mucho más contagiosa que las dos anteriores, pero con una tasa de mortalidad más baja.<sup>(13,14)</sup>

Hasta el 19 de Junio, se habían documentado 8.511.822 casos en todo el mundo, y 453.394 pacientes habían muerto debido a la pandemia de COVID-19 según los números actualizados diariamente por la OMS. Es demasiado temprano el momento para calibrar la gravedad de esta pandemia en comparación con las anteriores, por ejemplo, la gripe española de 1918<sup>(15)</sup> o la gripe de 1957-1958,<sup>(16)</sup> o la ola de calor extremo durante el verano de 2003 que mató a unas 70,000 personas de edad en Europa.<sup>(17)</sup>

Ya ha sido confirmada la transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2.<sup>(18)</sup> Actualmente se sabe que el contacto con las secreciones respiratorias de individuos infectados con virus es la principal vía de transmisión, aunque hay informes de transmisión a través de gotitas de aerosol y contacto físico.<sup>(19)</sup>

## **LA DONACIÓN DE SANGRE**

A pesar de los años de planificación para combatir una futura pandemia, incluida la atención médica y las operaciones comunitarias, las naciones no han logrado contener el virus emergente, como se ve en el rápido aumento de los casos y el número de muertos. Mucho se ha dicho y escrito sobre la escasez de drogas y equipos de protección personal; sin embargo, se ha escuchado poco sobre un posible inconveniente que pone en peligro la vida: la escasez de donaciones de sangre. Desafortunadamente, los datos de brotes anteriores demuestran que tales pandemias pueden tener un impacto desfavorable en la donación y utilización de sangre.<sup>(20)</sup>

Esta pandemia ha tenido un profundo efecto en los servicios de salud, incluida la donación de sangre (DS) y el suministro de sangre. La DS sigue siendo la principal fuente de sangre y componentes sanguíneos en todo el mundo, aportadas por los familiares y conocidos de los pacientes y los donantes voluntarios no remunerados, en especial en jornadas de donación en unidades móviles. La caída en el suministro de sangre puede explicarse por la reducción en los donantes que llegan a las citas programadas debido a su temor a la exposición al SARS-CoV-2 en los bancos de sangre hospitalarios<sup>(21,22)</sup> así como la cancelación de muchas jornadas de sangre móviles debido al cierre en el sistema educativo y el sector empresarial.<sup>(23)</sup>

El personal del banco de sangre solicita a la comunidad que done sangre regularmente para ayudar a mantener el suministro de sangre y cubrir la brecha entre el suministro y la demanda de sangre. Las unidades móviles de sangre se dirigen a los donantes en sus hogares a medida que se

cierran los principales sitios de colecta en lugares, como las escuelas secundarias, las universidades y las oficinas; y la comunicación con donantes voluntarios habituales a través de sus redes sociales privadas para invitarlos a acudir al banco de sangre para realizar su donación.

En la medida que los casos de COVID-19 continúan aumentando, existe una preocupación mundial por la disminución de los suministros de sangre para satisfacer las necesidades de la población de pacientes.<sup>(24,25)</sup> Por lo tanto, es vital abordar dicho problema, identificar los factores involucrados y resolverlos lo antes posible para lograr una comunidad saludable. La razón clave de la disminución de las reservas de sangre es la incertidumbre, el miedo y la histeria entre la población, sumado a la restricción de movilidad por el confinamiento. Estos factores, por lo tanto, han impedido el movimiento de los donantes de sangre, lo que resulta en una disminución sustancial en el número de donantes potenciales.<sup>(24,26)</sup>

En la medida que avance la pandemia se prevé que pueda haber compromiso del inventario también por las exclusiones de donaciones, debido a la precaución para reducir el riesgo de transmisión por transfusión. De igual manera en tiempos precarios, cuando las personas sufren de extremas necesidades, junto con la disminución de las finanzas y las interacciones sociales restringidas, no es sorprendente que pasen por alto la necesidad de donar sangre que ayuda a salvar la vida de quienes dependen de ella.

## **SATISFACCIÓN DE LA DEMANDA DE SANGRE**

Se ha observado una disminución de la demanda de sangre durante la pandemia, lo que es consistente con lo sucedido en la epidemia de SARS en Beijing (abril a junio de 2003) y en Toronto, Ontario, Canadá (2003). La reducción en la demanda de sangre durante la pandemia actual se debe principalmente a la disminución de los ingresos hospitalarios, disminución del número de lesiones traumáticas debido al encierro y el distanciamiento social, las cirugías electivas pospuestas y el destino de las reservas de sangre solo para salvar vidas. Los hospitales enfrentan muchos desafíos para mantener un suministro sanguíneo estable y adecuado, como se muestra en brotes previos de otros coronavirus.<sup>(20, 27-29)</sup>

La terapia de transfusión es una parte integral de la práctica clínica, salvando vidas en entornos de emergencia y siendo la única opción de tratamiento para muchas personas con enfermedades crónicas. La disponibilidad de sangre y componentes sanguíneos seguros y adecuados es fundamental para el tratamiento de muchos pacientes en el contexto de traumatismos, cirugías mayores, trasplantes de órganos, tumores malignos complicados, hemorragia posparto y trastornos sanguíneos como la talasemia, la hemofilia y la anemia falciformes.<sup>(30)</sup>

Como ya vimos, en una situación de pandemia como COVID-19, los BS enfrentan desafíos para entregar un suministro de sangre estable y apropiado, debido a la disminución de las donaciones de sangre. Sin un manejo adecuado del suministro y la demanda de sangre, los hospitales se pueden enfrentar a una escasez, con el resultado de que los pacientes pueden morir o sufrir innecesariamente. Una gran limitante es que los componentes sanguíneos no se pueden sintetizar ni almacenar durante largos períodos, especialmente las plaquetas. La vida útil de los glóbulos rojos es de hasta 42 días, mientras que la vida útil de las plaquetas es de solo cinco días.<sup>(31,32)</sup> Por lo tanto, la reposición continua del suministro de sangre es crucial.

La planificación adecuada del manejo del suministro de sangre es esencial durante las pandemias por la necesidad continua de sangre para mantener los servicios de atención de emergencia y urgencia para los pacientes. El uso planificado de plasma convaleciente para el tratamiento de

pacientes con COVID-19 según lo anunciado por la FDA, podría desencadenar una escasez crítica de sangre. Afortunadamente, esta caída en el suministro de sangre ha sido equilibrada por la reducción en la demanda de sangre, la comunicación con donantes voluntarios regulares a través de sus redes sociales privadas, alentándolos a donar en el banco de sangre, la organización de donaciones de sangre móviles en los hogares de los donantes después de la coordinación con los donantes y la aplicación de todas las precauciones de seguridad COVID-19. De igual manera, cualquier necesidad de emergencia de sangre se resuelve mediante la asignación de reservas de sangre de los bancos de sangre de los hospitales locales o de la región, donación directa / unidades de sangre móviles en hogares de donantes después de la coordinación a través de las redes sociales. La escasez aguda de sangre ha llevado a los hospitales de todo el mundo a cancelar cirugías electivas para preservar sus suministros.<sup>(33)</sup>

Mientras tanto, las necesidades se han reducido debido a la limitación de la cirugía planificada, pero los pacientes que padecen cáncer, trastornos hematológicos de diversas causas y personas lesionadas aún necesitan que los componentes sanguíneos estén disponibles y prescritos. La situación es extremadamente grave en áreas remotas que dependen de las metrópolis (que les envía componentes sanguíneos en su totalidad o en parte), debido a la limitación de los vuelos.

Hasta qué punto la atención de un paciente COVID-19 requiere transfusión de sangre aún no se ha estimado; de un vistazo, la inflamación inducida por virus podría conducir a una anemia severa que requiere asistencia.

### **CONSIDERACIONES ACERCA DE LA TRANSMISIÓN**

Afortunadamente, no se ha informado de la transmisión del SARS-CoV-2 a través de transfusiones.<sup>(34-36)</sup> La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) no han dado ninguna recomendación a los establecimientos de sangre en cuanto a analizar a los donantes o la sangre donada para el SARS-CoV-2; sin embargo, han sugerido que los establecimientos de recolección de sangre pueden elegir intervenciones voluntarias como precaución.<sup>(34,37)</sup>

Los bancos de sangre deben tomar medidas de precaución para minimizar cualquier posibilidad de transmitir SARS-CoV-2 entre el personal del banco de sangre y los donantes y entre los propios donantes o a los receptores porque todavía hay una posibilidad teórica de que la sangre transmita SARS-CoV.<sup>(38,39)</sup> Estas precauciones incluyen equipo de protección personal apropiado, distanciamiento físico entre los donantes,<sup>(40)</sup> control de la temperatura corporal del donante, medidas de salud pública y prácticas estándar de bioseguridad en el laboratorio.<sup>(41,42)</sup>

Aunque el riesgo de transmisión del virus respiratorio a través de transfusiones de sangre debe considerarse en casos extremos con una carga viral muy alta,<sup>(43)</sup> es poco probable que dicho donante se encuentre lo suficientemente saludable como para donar sangre. De igual manera, es imposible ignorar este riesgo teórico, aunque la probabilidad de tal ocurrencia es extremadamente baja. Por lo tanto, es fundamental asegurarse de que todas las donaciones provienen de personas sanas. Muchas personas pueden ser portadores asintomáticos y podrían donar sangre. Aunque se ha detectado ARN de SARS-CoV-2 en suero o plasma de pacientes infectados, no hay datos o casos que sugieran el riesgo de transmisión de SARSCoV-2 por transfusión de sangre.<sup>(44)</sup>

En las tres enfermedades infecciosas por coronavirus emergentes que condujeron a una diseminación extensa, es común la presencia de RNA viral en plasma o suero durante diferentes

períodos después del inicio de los síntomas.<sup>(4,45-49)</sup> Por tanto, también se debe considerar la seguridad del receptor de la transfusión, incluso si la infección emergente es una enfermedad respiratoria. Sin embargo, la detección de ARN viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no es equivalente a la detección de virus infeccioso intacto.

Un primer informe en abril de 2003<sup>(4)</sup> indicó que existían concentraciones extremadamente bajas de ARN viral en el plasma de un paciente con SARS durante la fase aguda de la enfermedad, a los 9 días después del inicio de los síntomas. El contenido viral del plasma fue bajo. Los investigadores solo pudieron detectar el ARN de SARS-CoV utilizando un ensayo de PCR anidado establecido internamente, y la carga viral fue de 190 copias/ml. En general, los datos han mostrado que la carga viral del plasma de pacientes con SARS era baja.<sup>(50-52)</sup> En un estudio sobre la carga viral en diferentes muestras entre 37 pacientes con MERS, los investigadores encontraron que casi la mitad de las muestras de suero analizadas produjeron una señal de ARN viral durante la primera semana después del diagnóstico; sin embargo, no lograron aislar el virus de estos sueros. Por lo tanto, no se sabe si hubo o no virus MERS vivos en el suero, y la sangre de los pacientes pudo no haber sido infectante.<sup>(49)</sup>

Los investigadores encontraron que los linfocitos tienen una concentración mucho más alta de ARN de SARS-CoV que el plasma, tanto en la fase aguda como en la convalescente.<sup>(53)</sup> Posteriormente se demostró que el SARS-CoV no solo podía infectar a los linfocitos sino también replicarse en ellos de forma autolimitada.<sup>(54-56)</sup> Estos hallazgos proporcionaron evidencia de que los linfocitos podrían ser uno de los objetivos del SARS-CoV e indicaron la posibilidad de un riesgo de transmisión por productos sanguíneos con altas concentraciones de linfocitos donantes (células madre de sangre periférica, médula ósea, concentrados de granulocitos, etc.).

Aunque, no se han notificado casos de SARS-CoV ni de MERS debido a la transfusión de productos sanguíneos, todavía existe un riesgo teórico de transmisión del SARS-CoV a través de la transfusión.<sup>(38)</sup> Sobre la base de este estudio y otra información, la OMS<sup>(38)</sup> y la FDA<sup>(57)</sup> han dado recomendaciones sobre la seguridad de la sangre y se señala un riesgo teórico de transmisión del virus del SARS y MERS a través de la transfusión de productos sanguíneos. También recomendaron algunos principios de precaución con respecto al aplazamiento de la donación de sangre por parte de individuos de áreas con transmisión local reciente. Además, los donantes de sangre debían informar a las agencias de recolección si fueron diagnosticados como pacientes sospechosos o confirmados de SARS dentro del mes siguiente a su donación; y en tales casos, se realizarían esfuerzos para rastrear a los receptores o retirar cualquier producto sanguíneo no transfundido.<sup>(38)</sup>

Los estudios que analizaron las donaciones de sangre para el ARN del SARS-CoV en 2003 no pudieron identificar ningún positivo.<sup>(58)</sup> En el caso de MERS un documento de la AABB<sup>(59)</sup> advirtió que las personas en contacto cercano con un caso confirmado, las personas en contacto con camellos, que estuvieran visitando o residiendo en el Medio Oriente y el personal de atención médica durante un brote nosocomial, tenían un mayor riesgo de infección por MERS-CoV. La FDA<sup>(57)</sup> recomendó algunos criterios de aplazamiento: 14 días desde la última exposición o 14 días después de su llegada a los Estados Unidos después de la exposición de viaje / residencia, o 28 días después de la resolución completa de los síntomas y el cese de un tratamiento

Las personas con COVID-19 generalmente tienen fiebre y síntomas del tracto respiratorio inferior, y el tiempo estimado de incubación es de 14 días. Datos limitados han demostrado que el ARN viral puede detectarse en plasma o suero de pacientes con COVID-19. En los primeros 41 pacientes en la ciudad de Wuhan, se encontró viremia en 6/41 (15%) pacientes. El valor umbral medio del

ciclo de PCR fue de 35,1 (IC 95%: 34,7-35,1), lo que sugiere una concentración muy baja de ARN sin diferencias entre los pacientes de la unidad de cuidados intensivos y los pacientes con síntomas leves. Cabe destacar que 1 de 41 pacientes fue positivo para el ARN del SARS-CoV-2 sin fiebre.<sup>(45)</sup>

Por otra parte, se informó sobre un grupo familiar con COVID-19 de Shenzhen, China, y se descubrió que el suero de 1 de 6 (16.6%) pacientes de la familia mostró un resultado positivo débil para el ARN del SARS-CoV-2 y se confirmó que un niño de 10 años era portador asintomático.<sup>(18)</sup>

En enero de 2020, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC)<sup>(60)</sup> y la AABB<sup>(34)</sup> publicaron evaluaciones rápidas de riesgo del brote de SARS-CoV-2 y la seguridad de la sangre. El ECDC recomendó un aplazamiento precautorio de la donación de sangre y células durante 21 días después de una posible exposición a un paciente confirmado o cualquier persona que regresara de Wuhan, China, aplicando el enfoque utilizado para SARS-CoV y MERS-CoV. Además, la recuperación de los pacientes confirmados con COVID-19 debía diferirse durante al menos 28 días después de la resolución de los síntomas y la finalización de la terapia.

En la actualidad la AABB, la FDA y los CDC actualmente no requieren ninguna acción sobre la recolección y las pruebas de sangre porque no hay datos que sugieran un riesgo de transmisión por transfusión de SARS-CoV-2. A medida que la infección continúa exigiendo atención y se está monitoreando muy de cerca en todo el mundo, los siguientes puntos pueden ser relevantes para consideraciones relacionadas con la transfusión y el trasplante de órganos: podría detectarse ARN viral en plasma o suero en pacientes con COVID-19 en los primeros 2 o 3 días después del inicio de los síntomas; la mayoría de los pacientes, especialmente los adultos más jóvenes que pueden donar sangre, tendrían síntomas más leves que los adultos mayores y se han identificado pacientes sin fiebre y portadores asintomáticos, lo que aumenta la posibilidad de que un paciente con COVID-19 o un portador de virus pueda donar sangre.

En un esfuerzo por evacuar a 126 personas de Wuhan hacia Frankfurt, el proceso de detección basado en los síntomas fue ineficaz para detectar la infección por SARS-CoV-2 en dos personas que luego mostraron evidencias de SARS-CoV-2 en un hisopado de garganta. Con ello se determina que puede ocurrir la presencia del virus potencialmente infeccioso en personas que no tienen fiebre ni signos o solo signos menores de infección.<sup>(61)</sup>

Por ahora, la tasa de infectividad de los pacientes que están en el período de incubación sigue siendo incierta y no hay datos sobre la carga viral en plasma, suero o linfocitos, entre los individuos en el período de incubación. Por lo tanto, no se sabe si el riesgo de transmisión por transfusión de SARS-CoV-2 es mayor que otros coronavirus; especialmente en áreas endémicas, debe explorarse más a fondo lo antes posible.

Todavía debe haber una evaluación cuidadosa sobre cualquier medida relacionada con el aplazamiento de los donantes, la detección del ARN del SARS-CoV-2, la detección de anticuerpos relacionados con el virus o el uso de productos sanguíneos inactivados por patógenos.

Se han publicado tres artículos relevantes para comprender la dinámica de transmisión del SARS-CoV-2 a partir de datos recopilados del brote entre los 3711 pasajeros del crucero Diamond Princess que brindó una oportunidad única para estudiar el comportamiento del nuevo coronavirus en una población completamente confinada.<sup>(62-64)</sup> En este crucero, el primero de febrero de 2020, un pasajero que había desembarcado previamente en la ciudad de Hong-Kong, fue diagnosticado de haber contraído la COVID-19. Al cabo de dos días, el crucero fue puesto en cuarentena tras su llegada a las fronteras japonesas. Un total de 3711 personas entre pasajeros y

miembros de la tripulación se encontraban a bordo, de los cuales 700 resultaron infectados durante el siguiente mes. 3011 pruebas de PCR SARS-CoV-2 se realizaron en 3707 pasajeros y tripulación después de 17 días de cuarentena: 619 PCR confirmaron la infección; 318 (51%) de los pasajeros/tripulación que confirmaron fueron asintomáticos al momento de tomar el espécimen. Se estimó la proporción de personas asintomáticas entre todas aquellas que resultaron positivas a SARS-CoV-2 a bordo del crucero hasta el 20 de febrero del 2020, tras 19 días de cuarentena.<sup>(63)</sup> Para realizar este estudio, los investigadores elaboraron un modelo matemático bayesiano que consideró la probabilidad de que un paciente nunca desarrolle síntomas así como la densidad de la función acumulativa del tiempo entre la adquisición de la infección y la manifestación de síntomas. El rango de tiempo entre la infección y la aparición de síntomas se basó en un estudio previo en la ciudad de Wuhan (con una estimación del tiempo medio de 6,4 días y una desviación estándar de 2,3 días). De acuerdo a estos parámetros los investigadores estimaron que la proporción de personas positivas a SARS-CoV-2 asintomáticas fue del 17,9% (ICr95% 15,5% a 20,2%). Los investigadores realizaron análisis de sensibilidad de acuerdo a diferentes periodos de incubación, que mostraron que la proporción de personas asintomáticas podía ser tan alta como 39,9% (ICr95% 35,7% a 44,1%).

Debido a que se encuentran cada vez más infecciones asintomáticas entre los casos de COVID-19, han surgido consideraciones sobre la seguridad de la sangre y los coronavirus. En algunos informes y estudios de casos, se ha documentado la transmisión pre-sintomática a través de esfuerzos de localización de contactos y una investigación mejorada de grupos de casos confirmados.<sup>(65-70)</sup> Esto está respaldado por datos que sugieren que algunas personas pueden dar positivo por COVID-19 de 1 a 3 días antes de desarrollar síntomas.<sup>(71,72)</sup> En un par de estudios realizado en donantes de sangre, ninguno de los 10 receptores de plaquetas o transfusiones de glóbulos rojos de donantes diagnosticados con infección por SARS-CoV2 después de la donación desarrolló síntomas relacionados con COVID-19 o dio positivo por ARN de SARS-CoV-2. Por lo tanto, no se produjo la transmisión por transfusión de SARS-CoV-2 a los receptores, aun uno de ellos con anemia aplásica muy severa y que estaba tomando medicamentos inmunosupresores.<sup>(73,74)</sup> No es claro aún, si el COVID-19 puede transmitirse desde individuos asintomáticos. Esta característica puede desempeñar un papel fundamental en este estado de pandemia.<sup>(75)</sup>

El ECDC sugiere un aplazamiento preventivo de la donación de sangre durante 21 días después de cualquier posible exposición a pacientes confirmados.<sup>(76)</sup> Además, aquellos que se recuperan de COVID-19 deben evitar donar sangre durante al menos 28 días después de la resolución de los síntomas y la finalización de la terapia.<sup>(76)</sup> Aparentemente, al menos según el conocimiento actual, la infección por SARS-CoV-2 no es responsable de una viremia asintomática que reúna las condiciones para la transmisión a través de las transfusiones de sangre, lo cual se debe verificar con estudios a gran escala.

La infección por SARS-CoV-2 puede provocar un espectro de enfermedades, desde síntomas respiratorios leves hasta neumonía grave y potencialmente mortal. Por lo tanto, es crítico considerar el potencial de transmisión de esta infección por transfusión sanguínea.

## **RECURSOS Y ESTRATEGIAS PARA LOS CENTROS DE DONANTES Y SERVICIOS DE TRANSFUSIÓN**

Con la globalización se ha llamado la atención durante años sobre las infecciones emergentes y reemergentes, y en las últimas décadas se ha visto la propagación del SARS-Cov-1, MERS-CoV, Virus del Nilo Occidental (VNO), Chikungunya, cepa de influenza H1N1, virus Zika y refuerzo de los virus del dengue;<sup>(77)</sup> algunos de ellos amenazaron los sistemas de salud pública en ciertos países.



El virus del Ébola no ha traspasado las fronteras de los países de África Occidental y ha comprometido la gestión de la salud pública en esas áreas.<sup>(78)</sup> La mayoría de los virus emergentes recientes no amenazaron ampliamente la seguridad de la sangre, algunos fueron considerados teóricamente posibles o en algunos casos descritos (VNO, dengue, Zika), la transmisión por sangre parece ser menos eficiente que la transmisión natural. Ahora hay evidencia de que tales crisis de salud resurgirán periódicamente. Al parecer, no estábamos preparados muy a pesar de que podría anticiparse una pandemia viral.<sup>(79,80)</sup>

### **Promoción de la donación**

Las dificultades en el reclutamiento de donantes, se deben a la aplicación de las medidas de distanciamiento social/cuarentena, las dificultades en el transporte y la cancelación de colectas móviles en los sitios habituales. Se hace necesario establecer campañas regulares de concientización pública sobre COVID-19, con énfasis en la seguridad del proceso de DS y la necesidad de DS regulares para mantener reservas estables y adecuadas de sangre para evitar poner en riesgo a aquellos pacientes cuyas vidas dependen de transfusiones regulares. Por tanto, se deben establecer estrategias de reclutamiento basadas en el uso de redes sociales y medios públicos para educar y motivar a las personas para la DS y para tranquilizar a los donantes sobre la disponibilidad de opciones seguras y accesibles para la DS a través de un sistema de citas horarias, unidades móviles de sangre en los hogares de los donantes, el uso de unidades móviles para donaciones en espacios abiertos (no son recomendables los espacios cerrados) y proyectar donaciones en casa o alrededor de la casa (condominios con más de 500 personas).

Dada la importancia de la donación de sangre y el efecto adverso de las estrategias de contención sobre ella, se debe diseñar un plan meticuloso con el aval del gobierno en colaboración con las asociaciones de atención médica. Además, enfatizar el uso de sistemas de telesalud para llevar a cabo jornadas de sangre de manera efectiva en medio de la pandemia. Considerando la movilidad restringida, el personal de varias unidades de recolección debe proporcionar servicios puerta a puerta para que los donantes puedan tener acceso fácil desde la comodidad de sus hogares. De igual manera, hay que trabajar sobre la ignorancia y las interpretaciones erróneas acerca de la transmisión de COVID-19 por la sangre y sus componentes que es otro obstáculo que ha llevado a una disminución de las donaciones de sangre y, por lo tanto, merece atención inmediata. Esto ayudará a alentar a los donantes preocupados por su seguridad y también la de los demás. La difusión de información precisa sobre COVID-19 y su modo de transmisión es la solución clave a este dilema.

Otro aspecto a trabajar es la actitud de las personas hacia los centros de donación de sangre durante la pandemia. La percepción de los donantes con respecto a las visitas al hospital y al centro de donación de sangre incluye la idea de un posible riesgo de infección en estas instalaciones lo que los desalienta a donar sangre. Por lo tanto, los profesionales de la salud y los encargados de formular políticas, deben tomar las medidas necesarias para facilitar una donación de sangre segura y fácil mediante la práctica del distanciamiento social, la mejora de sus procedimientos de desinfección y el uso de los equipo de protección.

En estos tiempos de crisis, la mayor parte de la atención médica se desvía hacia aquellos afectados con dolencias físicas del coronavirus. Aunque es imprescindible hacerlo, también es esencial que las personas que padecen afecciones médicas preexistentes, por ejemplo, los pacientes con talasemia, cuyas vidas dependen en gran medida de las donaciones de sangre, reciban el debido tratamiento; siendo fundamental que la cultura de la donación voluntaria de sangre no se rompa.

Parte de la población que está lo suficientemente sana no debe olvidar su responsabilidad hacia aquellos que están enfermos y que necesitan sangre o sus componentes.

En el mundo de hoy, los medios son la principal fuente de información entre la gente. La utilización de este recurso al máximo al actualizar a las personas sobre la última investigación de COVID-19 puede abordar su confusión y ayudar a crear conciencia. Los medios de comunicación también deben garantizar al público la seguridad de las donaciones de sangre, aliviando cualquier idea errónea que les impida donar sangre. Esto fomentará la participación de los donantes. Las organizaciones y centros de recolección de sangre deben idear planes para obtener sangre en este bloqueo a través de formas que impliquen una exposición mínima de los donantes. Por ejemplo, es posible establecer jornadas de sangre en áreas donde la infección pandémica aún no se ha infiltrado o puede tardar más en llegar. Los bancos de sangre y los hospitales deben instituir todos los protocolos de seguridad para atenuar el riesgo de propagación de la infección a los donantes y al personal. El gobierno también debería ayudar proporcionando recursos adicionales para llevar a cabo donaciones de sangre. La implementación de tales intervenciones para mantener el suministro de sangre debe ser nuestra máxima prioridad, ya que tememos que con un énfasis total en la mitigación de COVID-19, la negligencia en otras áreas pueda conducir a riesgos de salud más amplios.

### **Criterios de selección de los donantes**

En base a experiencias previas con epidemias de Coronavirus (SARS y MERS) y desde un punto de vista virológico relacionado con infecciones respiratorias, no hay evidencia de que SARS-CoV-2 pueda propagarse por transfusión sanguínea. Sin embargo, al ser un nuevo virus debe tenerse en consideración el principio de precaución. Se procederá a la exclusión temporal del donante durante 14 días tras exposición a un caso confirmado. Los donantes confirmados positivos para este virus serán excluidos al menos 14-28 días a partir de la resolución completa de los síntomas y con resultado negativo de las pruebas. Se solicitará al donante que si durante los 14 días postdonación presentan síntomas compatibles con enfermedad por COVID-19 lo comunique al centro de extracción, en cuyo caso se desestimaran aquellos componentes sanguíneos (CS) que no hayan sido transfundidos. Los donantes serán informados sobre la naturaleza y signos clínicos del COVID-19, los riesgos de transmisión y las restricciones de donación relacionadas. En caso de donantes procedentes de una región de transmisión comunitaria sostenida, y que presenten un cuadro clínico que pudiera hacer sospechar infección se realizará un seguimiento epidemiológico activo. En caso de confirmación para el COVID-19, será excluido como donante durante al menos 28 días después de la resolución de los síntomas. En cualquiera de estas eventualidades, se recomienda la eliminación y/o cuarentena de los componentes sanguíneos obtenidos a partir de dicha donación. En caso de conocer la existencia de algún caso sospechoso en un donante o receptor, se notificará con carácter inmediato a la autoridad sanitaria competente.

### **Medidas preventivas en colectas de sangre** <sup>(33,81)</sup>

Los centros de donantes deben implementar medidas para proteger la seguridad de los donantes y del personal sanitario, demostrando que su seguridad es una prioridad y que se garantizará la confianza en el proceso. Es muy importante proporcionar un ambiente seguro e intentar que sea percibido como tal por los donantes. Las siguientes medidas de seguridad ayudarán a proteger a los donantes:

---

Proporcionar a los donantes información adecuada, para evitar el acceso a la donación con síntomas asociados a infecciones respiratorias. Desarrolle y publique carteles alentando el auto-aplazamiento para las personas que no se sienten bien o no cumplen con los criterios críticos de elegibilidad, incluido cualquier criterio de aplazamiento temporal de COVID-19. La entrevista de los donantes puede ser por telemedicina. El triaje en la puerca de entrada al área de la recepción del donante, se incluirá la medición de la temperatura (usando termómetros sin contacto) o síntomas respiratorios. En este caso, 37.5°C puede ser la temperatura de referencia para la exclusión temporal del donante. Limitar el acceso a los centros de donación a solamente individuos con cita previa y no permitir el acompañamiento por otras personas. Faciliar y asegurar que los donantes se laven sus manos o utilicen antibacterial antes y después de la donación. Reducir el tiempo de espera y agilizar el proceso de selección del donante. Asegurar una adecuada distancia de 1.8 metros entre los donantes en las áreas de salas de espera, interrogatorio, colección y refrigerios, reorganizando la atención y limitando la recolección a sólo dos donantes a un mismo tiempo. Considere alterar la ubicación de muebles y equipos como sea posible/apropiado. Si no es posible reconfigurar el espacio para permitir la distancia recomendada, considere dar citas a horas separadas. La entrada de donantes se debe realizar en pequeños grupos, entre 2 y 6 personas y se realiza la inscripción en línea de los potenciales donantes. Los centros también pueden pedirles a los posibles donantes que esperen fuera hasta ser avisados a través de un mensaje de texto o una llamada telefónica. Replique esta estrategia para aumentar el espacio en unidades móviles limitando las colecciones solamente a dos donadores al tiempo. Proporcionar a cada donante refrigerios y bebidas envueltos individualmente, en lugar de permitirles el acceso a los suministros de refrigerios y bebidas. Proporcionar instrucciones y capacitación al personal para apoyar las prácticas seguras definidas. Todos los funcionarios deben trabajar con mascarillas (para su protección y la del donante), los flebotomista deben cambiarse los guantes con cada donante. Seguir los procedimientos de limpieza y desinfección de todas las áreas y aumentar su frecuencia, tales como limpiar la camilla o sillas para donar y otras superficies en el área de recolección después de cada donación y las áreas de interrogatorio, refrigerios, baños, las manijas de las puertas y otras superficies (cualquier material que entre en contacto con humanos). Vaciar frecuentemente los cestos de basura.

### **Abordar la seguridad del personal que atiende donantes, personal voluntario y donantes**

Brindar capacitación sobre los signos y síntomas de COVID-19. Considere el monitoreo diario de temperatura. Tomarse su propia temperatura todos los días antes de reportarse al trabajo. Quédarse en casa si tiene temperatura mayor a 37.5°C, está enfermo o no se siente bien. Consultar a su médico si desarrolla síntomas de COVID-19, tales como fiebre, tos, o falta de aire y avisar a su supervisor lo antes posible. Monitoree y siga las recomendaciones del CDC para el uso de equipos de protección personal (EPP) (según el riesgo que representa para los miembros del personal basado en la duración y frecuencia de su contacto con donantes, visitantes y el resto del personal) en respuesta a la epidemia actual para todo el personal del centro de sangre incluyendo los trabajadores de la salud y los donantes que no se sospechan ni saben si son positivos para COVID-19. El uso de EPP se recomienda para los profesionales de la salud que entren en contacto directo con pacientes posibles o confirmados con COVID-19 que deberán utilizar el equipo de protección personal adecuado – esto no es el caso de la mayoría del personal de los centros sanguíneos. Hacer un compromiso de prevenir la infección en su hogar, en su comunidad y trabajo. Lavarse las manos, frecuentemente, con agua y jabón, por lo menos 20 segundos. Si el agua y jabón no están disponibles, utilizar antibacterial, asegurarse que contenga al menos 60% de alcohol, cubrir toda la superficie de sus manos y frotarlas juntas hasta que se sientan secas – no

utilizar toalla de papel para secarlas. Solicite a los donantes que se laven sus manos o utilicen antibacterial antes y después de la donación. Eliminar el saludo de mano. Evitar tocarse los ojos, nariz y boca con las manos sin lavar. Cubrir su nariz y boca con un pañuelo desechable o con su manga cuando tosa o estornude e inmediatamente tirar el pañuelo después de usarlo. Si no posee un pañuelo desechable, tosa o estornude en su codo, no en sus manos. Limite físicamente el número de personas en una sala de reuniones alentando la participación por teleconferencia, Skype o reuniones de WebEx. Limpie las superficies públicas y los artículos que se tocan con frecuencia después del uso (teclados, pantallas táctiles, otras superficies de trabajo, como sillas y camas de donantes). Para actividades que no requieren guantes, use desinfectante para manos y/o lávese las manos con frecuencia. Asegúrese que las toallas/papel también sean visibles y accesibles y recordar a los demás que se cubran al toser y estornudar con un pañuelo o su brazo, en lugar de sus manos. Tener un plan para redireccionar a los prospectos donadores que muestren signos de enfermedad, con un área separada a donde dirigirlos. Para proteger al personal y prevenir la propagación de COVID-19 de donador a donador, todo el personal y voluntarios deben utilizar guantes en las áreas de colección y en cada estación a lo largo del proceso de colección. Cambiar de guantes entre cada donante

### **Garantía de Suficiencia en Componentes Sanguíneos**

La experiencia con brotes similares sugiere que podría haber impacto en el suministro de sangre debido a la reducción de la donación. Por tanto, las medidas deberán tomarse en un contexto de salud pública, pero principalmente ante un riesgo potencial de suficiencia. Los Centros de Transfusión deben tener en cuenta lo anterior para evaluar, planificar y responder de manera adecuada y proporcional a una hipotética falta de suministro. Es importante subrayar que no existe forma de predecir con antelación y exactitud cuál será el impacto. Consecuentemente, la respuesta debe basarse en previsiones ligadas siempre al nivel de alerta declarado, y de manera adecuada y proporcional. Los Centros de Transfusión deberán mantener comunicación de forma regular con los Servicios de Transfusión Hospitalarios, y conocer en todo momento las reservas existentes, así como desarrollar planes de actuación ante posibles situaciones de escasez. Hay que monitorear el suministro de sangre de emergencia, el manejo adecuado de la sangre disponible, el manejo apropiado de la coagulopatía, el tratamiento de las anemias con agentes farmacológicos apropiados, el aplazamiento de las cirugías electivas para que no conduzcan a situaciones médicas más complejas y urgentes, la utilización de sangre exclusivamente para condiciones de emergencia y el uso de métodos efectivos de conservación de la sangre<sup>(82)</sup> como el manejo del uso de sangre del paciente (PBM)<sup>(83,84)</sup> PBM implica una mejor utilización de la sangre,<sup>(85)</sup> y reduce la necesidad de transfusiones de sangre mientras produce resultados clínicos similares o mejores. Por lo tanto, la práctica de los métodos de PBM ayudará a proteger las reservas de sangre y es muy recomendable.<sup>(86)</sup> Los especialistas en bancos de sangre deben comunicarse con los médicos para garantizar que la sangre solo se use en situaciones de emergencia y urgencia. En el caso de que ocurra una escasez de sangre incluso después de estas medidas, se puede manejar mediante la asignación de reservas de sangre de los bancos de sangre de los hospitales vecinos.<sup>(87)</sup> Se necesitan estrategias de comunicaciones efectivas entre el personal del banco de sangre, los proveedores, los médicos, los donantes y el público sobre las noticias relacionadas con la pandemia y las reservas de sangre. Los BS deben integrarse en el sistema nacional de planificación COVID-19 para trabajar en coordinación. El departamento de transfusiones de sangre debe hacer un plan de manejo de sangre de emergencia basado en evidencia y tener políticas regulatorias flexibles para estar preparados para desastres y responder rápidamente si ocurre una escasez de sangre.

---

Se deben considerar los siguientes recursos para establecer estrategias y políticas con respecto al suministro de sangre: La posibilidad de usar glóbulos rojos O-negativo (RBC) solamente para mujeres en edad fértil y para pacientes con anticuerpos anti-D.<sup>(88)</sup> El uso del plasma A para transfusiones masivas.<sup>(89)</sup> Desarrollar estrategias para situaciones con recursos limitados,<sup>(90)</sup> desarrollar planes de contingencia para la posible escasez de sangre que incluyen: un sistema de notificación de la escasez de CS y el plan de contingencia; realizar pruebas cruzadas de una unidad de glóbulos rojos para más de un paciente, el uso de salvamento de sangre autóloga perioperatoria, diseñar y/o activar un programa de gestión de la sangre del paciente, recolección y administración de sangre autóloga perioperatoria, la posibilidad de reducir los “gatillos” para las transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos. Para pacientes estables que no sean de emergencia, se pueden revisar las órdenes de dos o más unidades a la vez para determinar si menos unidades/una unidad puede ser adecuadas para tratar al paciente (dar una, luego reevaluar). Por ejemplo, se produce una alerta que amerita revisar el caso si se solicita más de una unidad de globulos rojos en 24 horas para pedidos fuera del quirófano, más de 4 unidades de eritrocitos en casos quirúrgicos, más de una unidad de plaquetas en 24 horas para pedidos fuera del quirófano y más de dos unidades de plaquetas en 24 horas para pedidos desde el quirófano.

**Cuarentena de sangre y componentes** - Existe la posibilidad de que los Centros de Transfusión retengan los concentrados de hematíes por un periodo, no superior a 5 días, en previsión de que el donante informe de sintomatología compatible con COVID-19.

**Hemovigilancia** - Aunque el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 por transfusión es teórico, se recomienda que en el marco de los programas de Hemovigilancia se preste una atención especial ante cualquier efecto adverso de la transfusión potencialmente relacionado con una transmisión de la infección. En este sentido, debe efectuarse un seguimiento de la evolución de los pacientes transfundidos con CS procedentes de donantes que con posterioridad hayan sido confirmados de COVID-19.

**Reducción/inactivación de patógenos**- De forma genérica los coronavirus son sensibles a los sistemas de inactivación existentes. Por tanto, las tecnologías de inactivación de patógenos existentes podrían minimizar el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 a través de una transfusión de sangre.<sup>(39)</sup> Sin embargo, se retrasaron en términos de ensayos clínicos para verificar la ausencia de complicaciones y en la toma de decisiones públicas para permitir presupuestos y asumir los gastos. De igual manera, aplicar mayor seguridad al plasma de convalecencia por aféresis mediante tecnologías de reducción de patógenos.<sup>(91)</sup> Los coronavirus son virus de ARN monocatenarios con sentido positivo y envoltura. Por lo general, los coronavirus son vulnerables al pH ácido, pH básico y calor.<sup>(92)</sup> Después del brote de SARS y MERS, unos pocos estudios investigaron las tecnologías de inactivación / reducción de patógenos (PRT) basadas en métodos internos o comerciales con el objetivo de disminuir o erradicar por completo el riesgo potencial de transmisión de coronavirus a través de productos sanguíneos o derivados de la sangre.<sup>(93-102)</sup> Generalmente, ningún PRT único es adecuado para todos los productos sanguíneos porque el tratamiento con PRT daña algunos CS.<sup>(103)</sup> Los estudios de métodos para inactivar coronavirus en plasma y concentrados de plaquetas se centraron principalmente en el tratamiento con calor y solvente / detergente (S / D). Por lo general, 60 °C durante 15-30 minutos es suficiente para reducir el SARS-CoV del plasma sin células<sup>(97)</sup> y la inactivación podría lograrse a 60 °C durante 10 horas para los productos de plasma.<sup>(100)</sup> En el otro estudio, el calentamiento a 56 °C durante 25 minutos podría reducir más de 4 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub> / mL del virus MERS.<sup>(101)</sup> Debido a que el calentamiento podría desnaturalizar la proteína en los productos sanguíneos, solo podría usarse

en productos fabricados derivados del plasma. Además, se descubrió que el SARS-CoV es sensible a solventes y detergentes, como TNBP / Triton X-100, TNBP / Tween 80 y colato de sodio.<sup>(97)</sup> Después de un tratamiento de 30 minutos con S / D producido por Octaplas (Octapharma), el virus se redujo más de  $5,75 \pm 0,3 \log_{10}$  TCID<sub>50</sub> / ml.<sup>(98)</sup> La iluminación con diferentes longitudes de onda también influyó en las actividades del virus del SARS y MERS en la sangre. La luz ultravioleta (UV) –A<sup>(94,95,99)</sup> y la luz UV-B<sup>(102)</sup> en presencia de amotosalen o riboflavina podrían inactivar los ácidos nucleicos de los patógenos, mientras que un tercer método PRT usa solo luz UV-C.<sup>(93,96)</sup> Estos sistemas comerciales podrían reducir las actividades del virus SARS y MERS en plasma o concentrados de plaquetas en diferentes grados. El azul de metileno más la luz visible también tiene la capacidad de inactivar los coronavirus en plasma.<sup>(93,96)</sup> El costo sigue siendo un obstáculo administrativo importante para el uso de PRT.<sup>(103)</sup> Por lo tanto, si estos PRT deben implementarse o no en respuesta al SARS-CoV-2 depende de la gravedad y la prevalencia de COVID-19 en diferentes regiones y del riesgo real de transmisión por transfusión de SARS-CoV-2.

### **INMUNOTERAPIA PASIVA CON PLASMA**

Entre las diversas propuestas de tratamiento para la infección por COVID-19, la inmunoterapia pasiva con plasma de pacientes en recuperación ("plasma convaleciente" (PC)) podría ser una opción prometedora en el tratamiento de las infecciones por SARS-CoV-2.<sup>(104)</sup> Es posible explotar la inmunidad humoral desarrollada por estos pacientes contra el virus para tratar y prevenir un empeoramiento de la condición de pacientes con infección en fase activa. Las infusiones de plasma convaleciente es un método ya utilizado y autorizado por la OMS para tratar una variedad de enfermedades, como la poliomielitis, el sarampión, las paperas, el ébola, el SARS, el MERS y el H1N1. El PC contiene anticuerpos, que podrían ser valiosos para combatir la infección por COVID-19.<sup>(105,106)</sup> Según la OMS, el uso de la terapia con plasma se permite cuando se enfrentan a «enfermedades graves para las que no existen tratamientos farmacológicos efectivos». La FDA, la autoridad reguladora de los EE. UU., aprobó el uso de CP para uso compasivo en el tratamiento de pacientes con infección crítica por COVID-19. Ahora es necesario esperar resultados de ensayos clínicos controlados y aleatorizados para consolidar los datos obtenidos de las experiencias clínicas esporádicas. Los modos de inmunoterapia actualmente aceptables se pueden dividir en dos tipos: pasivos y activos. El tipo activo fortalece la respuesta del sistema inmune a varios ataques patogénicos activando tanto la inmunidad humoral como la inmunidad celular, utilizando la respuesta adaptativa. La terapia pasiva de anticuerpos implica la administración de anticuerpos contra un agente dado a un individuo susceptible, obtenido de PC de sujetos que se han recuperado de una infección, anticuerpos monoclonales (mAbs) o preparaciones generadas por una compañía farmacéutica que produce preparaciones purificadas que contienen un alto contenido de anticuerpos neutralizantes.<sup>(107)</sup> La inmunoterapia pasiva puede prevenir el desarrollo clínico de la infección o reducir la gravedad de la infección en aquellos sujetos recientemente expuestos a diversos patógenos. Su efectividad es mayor si se administra con fines preventivos o en una etapa temprana desde el inicio de los síntomas.<sup>(108,109)</sup> Un uso adicional del PC es el desarrollo de un concentrado policlonal de "globulina hiperinmune" obtenido de un grupo de donantes de plasma llamado "plasma hiperinmune", recolectado por aféresis de pacientes tratados después de una infección y que han desarrollado títulos elevados de anticuerpos neutralizantes.<sup>(110)</sup> Durante la aféresis plasmática de los donantes curados con SARS-Cov-2, además de los anticuerpos neutralizantes (NAb), se recogen otras proteínas como las citocinas antiinflamatorias, los factores de coagulación, los anticuerpos, las defensinas, las pentraxinas y otras proteínas indefinidas.<sup>(109)</sup> Por lo tanto, la transfusión de PC tiene una acción inmunomoduladora que mejora la respuesta inflamatoria severa desencadenada por la infección.

<sup>(111)</sup> Es de gran interés que la conversión sérica en pacientes con COVID 19 ocurre 12 días después de la infección, pero no es seguida por una disminución rápida en la carga viral.<sup>(112)</sup> Por esta razón, es importante una evaluación adecuada de la respuesta de anticuerpos en pacientes convalecientes y es esencial un título adecuado de NAb contra el SARS-CoV-2 presentes en el plasma recolectado. El pico de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 y de NAb es detectable hasta aproximadamente 4 meses de la infección, después de lo cual hay una disminución de hasta un 25%-6% de los anticuerpos IgG y de 16%-1% de los NAb en 36 meses.<sup>(113)</sup> El título promedio de NAb es de 1/60 (1/12 a 1 / 512), casi similar al día 35 y 180 del el inicio de los síntomas de infección.<sup>(114,115)</sup> Además, el nivel de anticuerpos en pacientes convalecientes se ha correlacionado con la carga viral inicial y se ha asociado independientemente con la gravedad de la enfermedad tanto en pacientes con H1N1 como con MERS-CoV.<sup>(114,115)</sup> Para tal evidencia sería preferible recolectar el plasma de pacientes convalecientes de una enfermedad significativa de SARS-CoV-2. Los candidatos para la donación de plasma hiperinmune son individuos con infección documentada por SARS-CoV-2 que voluntariamente y de manera informada se adhieren a la donación de plasma por aféresis dedicado a la terapia de SARS-CoV-2 complicado. Además, deben haberse recuperado recientemente de COVID-19 y haber sido hospitalizados previamente. Esto también incluye a individuos asintomáticos en cuarentena en el hogar y bajo supervisión activa luego de una prueba positiva, siempre que cumplan con los siguientes criterios de elegibilidad:

---

- edad entre 18 y 65 años de edad, peso mayor a 50 Kg,<sup>(116, 117)</sup>
- al menos 14 días después de la recuperación clínica (resolución de los síntomas) y con documentación negativa de dos pruebas de ácido nucleico (NAT) en hisopado nasofaríngeo y
- reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) en plasma /suero realizado en dos oportunidades con 24 horas de diferencia, inmediatamente antes de alta del paciente (si está hospitalizado);
- posible documentación de negatividad de una prueba de NAT en hisopado nasofaríngeo y plasma / suero RT-PCR 14 días después de la recuperación (si está en cuarentena) (solicitud no común a todos los protocolos examinados)
- negatividad a la prueba de COVID-19 repetida en el momento de la donación y después de 48 horas
- título de anticuerpos séricos específicos apropiado (> 160 por inmunoensayo enzimático (EIA) o valor equivalente por otro método)<sup>(118-120)</sup>
- ausencia de anticuerpos contra antígeno leucocitario humano (HLA)

Se recomienda verificar la ausencia de SARS-Cov2 RNA en el plasma recolectado por RT-PCR;<sup>(121)</sup> deben respetarse los otros criterios para la selección de donantes alogénicos, especialmente la exclusión de las personas que recibieron terapia transfusional y / o embarazos previos; además de estos pacientes convalecientes, los donantes de sangre regulares deben considerarse si el título de anticuerpos específico en su suero es > 160 por EIA (o valor equivalente por otro método). Estas personas entran en la categoría de donantes cuya donación puede usarse para la producción de plasma hiperinmune después de transcurrido un tiempo igual o superior al doble del período de incubación (es decir, al menos 28 días) desde la recuperación clínica de la enfermedad (en caso de que hayan sido sintomáticos), según lo

recomendado por la "Guía para la preparación, uso y garantía de calidad de los componentes sanguíneos" publicada por Consejo de Europa – EDQM.<sup>(122)</sup>

Las unidades de plasma recolectadas se someterán a las pruebas de calificación biológica previstas y por lo tanto, deben ser negativas para los siguientes marcadores virales: - Serología y serología molecular para HBV- VIH – HCV, serología de sífilis; como se trata de plasma convaleciente de donantes no periódicos, también se deben realizar pruebas de HAV y Parvovirus B19-DNA (<105 copias / ml); el contenido de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) ; el título de anticuerpos específicos (por EIA debe ser > 160 o equivalente por otro método), la efectividad de esta terapia se ha asociado con la concentración de Ab neutralizante en el plasma de los donantes;<sup>(123)</sup>

---

El tratamiento con solventes / detergentes (S / D) para la inactivación del plasma viral es un tema de discusión,<sup>(124,125)</sup> ya que el tratamiento no es efectivo para virus encapsulados como HAV y Parvovirus B19 y por lo tanto, el procedimiento no es obligatorio. Los servicios de transfusión de sangre deben adaptar sus bancos al almacenamiento de sueros, al tiempo que solicitan el consentimiento informado de los donantes, permitiendo posteriores investigaciones epidemiológicas de la población de donantes de sangre.

En esta epidemia de COVID-19 hay varios informes en el que esta terapia se ha utilizado con éxito.<sup>(123, 126-128)</sup> Los resultados sugieren que la administración de plasma a los convalecientes es segura, reduce la carga viral y mejora el curso clínico.<sup>(124)</sup> Son necesarios ensayos clínicos controlados para definir los protocolos de tratamiento más adecuados en las distintas etapas de la infección por COVID-19, para evaluar la seguridad y la eficacia de esta inmunoterapia pasiva. El uso de altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas (IVIg-HD) también parece prometedor; sin embargo, los datos obtenidos son pocos y por lo tanto, confusos. La eficacia y seguridad de la inmunoterapia con plasma de convalecientes están siendo sometidas a prueba con ensayos clínicos.<sup>(123)</sup> La FDA de los Estados Unidos publicó pautas para el uso del PC - COVID-19<sup>(129)</sup> y describió tres vías para el acceso terapéutico: Uso compasivo, Ensayos clínicos y Protocolos de terapia. No se permite el uso con fines profilácticos. El volumen y la posología de la administración de plasma hiperinmune son variables y anecdóticos porque se basan en la experiencia clínica adquirida en epidemias previas y en la comparación con ensayos clínicos en pacientes afectados por SARS-Cov-2.<sup>(127,128)</sup> El volumen máximo administrado no debe exceder los 600 ml, ya que el uso de mayores volúmenes de plasma estaría contraindicado debido al riesgo de sobrecarga.<sup>(130)</sup> Se recomienda la administración oportuna, siendo óptima en los primeros 7 días, con buena eficacia dentro de los 14 días. Ciertamente no se indica más allá de tres semanas después del inicio de la enfermedad. Es importante llevar a cabo la terapia durante la fase de replicación viral.<sup>(123,127-129)</sup>

La inmunoterapia pasiva, según los estudios realizados sobre el virus del Ébola y Mers-Cov, no implica eventos adversos graves, excepto en el 2% de los casos en forma de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI). Se han presentado eventos adversos leves en el 8% de los pacientes tratados, entre ellos reacción febril en el 5% y reacción urticarial en el 4%.<sup>(115,123,126-129,131,132)</sup> En ensayos clínicos con plasma hiperinmune, un pequeño porcentaje de pacientes genéticamente susceptibles podría desarrollar un empeoramiento de la sintomatología paradójica.<sup>(133,134)</sup> Finalmente, este producto está sujeto a todas las precauciones con respecto a los efectos indeseables y contraindicaciones comunes a la terapia con plasma humano, como la contraindicación absoluta para su administración en déficit completos de IgA y la precaución contra la sobrecarga circulatoria (TACO).<sup>(135)</sup> Se necesitan más estudios exhaustivos para probar su seguridad y la eficacia para hacer el mejor uso del PC en un objetivo apropiado del paciente

---



En conjunto, después de haber sufrido colectivamente el fallecimiento de nuestros familiares, amigos y colegas, debemos instar a los tomadores de decisiones a que se comprometan con planes de preparación y a las sociedades científicas para acciones de mejora de los servicios de salud pública, con el fin de asegurarse de que los planes de preparación no se trasladen a la segunda línea por muchas razones posibles. Los tiempos probablemente cambiarán y también lo harán los comportamientos. Lo que no cambiará será la necesidad de componentes sanguíneos para los pacientes.

## CONCLUSIÓN

Los centros de sangre deben continuar adaptándose y considerar la implementación de recomendaciones para garantizar la seguridad pública durante el brote actual de COVID-19 en la medida que lo demande la pandemia actual. Es muy importante considerar el suministro de sangre y desarrollar un plan para garantizar el inventario de sangre en los hospitales a medida que continúen participando en los esfuerzos para responder a la evolución de la pandemia por coronavirus (COVID-19). Los individuos no están en riesgo de contraer COVID-19 a través del proceso de donación de sangre o por vía de una transfusión sanguínea, ya que los virus respiratorios generalmente no se transmiten por donación o transfusión. Sin embargo, los centros de sangre han estado experimentando una disminución en las tasas de donación y la cancelación de jornadas móviles de donación debido a las restricciones en los criterios de donación y los esfuerzos para mantener la distancia social. Nos preocupa que a medida que el COVID-19 siga propagándose, tenga el poder de afectar negativamente la disponibilidad de sangre al cancelarse más eventos de donación, menor cantidad de donantes sanos puedan sostener el suministro de sangre y el ausentismo potencial entre el personal de los centros de sangre pueda limitar la capacidad para extraer y procesar la sangre. Al ser impredecibles las necesidades de suministro de sangre durante una pandemia, debe haber disponible suficiente cantidad de sangre para tratar a los pacientes. También es importante considerar las medidas para optimizar y manejar eficientemente la sangre disponible en sus planes de respuesta al COVID-19. Nos enfrentamos a muchas incógnitas, y se debe continuar con un monitoreo cuidadoso y más estudios para ir ajustando las medidas y tomar decisiones con respecto a este nuevo virus y la seguridad pública

---

## REFERENCIAS

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92(4):401–2.
  2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382(13):1199–207.
  3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020;395(10223):507–13.
  4. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967–76.
  5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China novel coronavirus I, research T. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727–33.
  6. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>. Accessed 17 June 2020.
  7. Enjuanes L, Zuniga S, Castano-Rodriguez C, Gutierrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Molecular basis of coronavirus virulence and vaccine development. *Adv Virus Res* 2016; 96:245–86 <http://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.003>.
  8. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003, [https://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/); 2004 [accessed 2020-17-6].
-

9. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>; 2013 [accessed 2020-17-6].
  10. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol* 2003;200:282–9 <http://doi.org/10.1002/path.1440>.
  11. Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: understanding the latest human coronavirus threat. *Viruses* 2018;10 <http://doi.org/10.3390/v10020093>.
  12. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523–34 <http://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>.
  13. Nie Q-H, Luo X-D, Hui W-L, et al. Advances in clinical diagnosis and treatment of severe acute respiratory syndrome. *World J Gastroenterol* 2003;9:1139–43. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i6.1139>.
  14. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367:1814–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.
  15. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006;12:15–22.
  16. Cobos AJ, Nelson CG, Jehn M, et al. Mortality and transmissibility patterns of the 1957 influenza pandemic in Maricopa County, Arizona. *BMC Infect Dis* 2016;405:1716–7. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1716-7>.
  17. García-Herrera R, Díaz J, Trigo R, Luterbacher J, Fischer E. A review of the European Summer Heat Wave of 2003. *Crit Rev Envir Sci Technol* 2010; 40:267–306
  18. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514–23.
  19. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020;7:4.
  20. Shan H, Zhang P. Viral attacks on the blood supply: the impact of severe acute respiratory syndrome in Beijing. *Transfusion* 2004;44:467–9. <https://doi.org/10.1111/j.00411132.2004.04401.x>.
  21. Landro L. New flu victim: blood supply. *The Wall Street Journal*; 2009 Available at: <https://www.wsj.com/articles/SB10001424052748703808904574525570410593800>. Accessed 17 June 2020.
  22. World Health Organization. Maintaining a safe and adequate blood supply during pandemic influenza: guidelines for blood transfusion services. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011 Available at: [https://www.who.int/bloodsafety/publications/WHO\\_Guidelines\\_on\\_Pandemic\\_Influenza\\_and\\_Blood\\_Supply.pdf](https://www.who.int/bloodsafety/publications/WHO_Guidelines_on_Pandemic_Influenza_and_Blood_Supply.pdf). Accessed 17 June 2020.
  23. Shander A, Goobie Sm, Warner Ma, Aapro M, Bisbe E, et al. Essential role of patient blood management in a pandemic: a call for action. *Anesth Analg* 2020. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004844>. XXX:00–00.
  24. Zorlu F. World Facing Blood Shortages Due to Covid-19 Pandemic Available from: Anadolu Agency; 2020 [accessed 16 April 2020]. <https://www.aa.com.tr/en/lateston-coronavirus-outbreak/world-facing-blood-shortages-due-to-covid-19-pandemic/1802664>.
  25. Main D. Blood and Organ Donations Shrink Amid Coronavirus Fears. *National Geographic*; 2020 Available from: [accessed 17 June 2020]. <https://api.nationalgeographic.com/distribution/public/amp/science/2020/03/blood-andorgan-donations-shrink-amid-coronavirus-fears>.
  26. American Red Cross email communication: March 18, 2020 from Pampee P. Young, M.D., Ph.D., Chief Medical Officer, American Red Cross.
  27. Gschwender AN, Gillard L. Disaster preparedness in the blood bank. *Am Soc Clin A.I.O. Yahia Transfusion and Apheresis Science xxx (xxxx) xxxx 4 Lab Sci* 2017;30(4):250–7.
  28. Teo D. Blood supply management during an influenza pandemic. *ISBT Sci Ser* 2009;4(n2):293–8.
  29. Kim KH, Tandil TE, Choi JW, Moon JM, Kim MS. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreak in South Korea, 2015: epidemiology, characteristics and public health implications. *J Hosp Infect* 2017;95(2):207–13.
  30. World Health Organization. Towards 100% voluntary blood donation: a global framework for action,” [internet]. Melbourne. 2010. [http://www.who.int/world\\_blood\\_donor\\_day/Melbourne\\_Declaration\\_WBDD09.pdf](http://www.who.int/world_blood_donor_day/Melbourne_Declaration_WBDD09.pdf).
  31. Cancelas JA, Dumont LJ, Maes LA, Rugg N, Herschel L, Whitley PH, et al. Additive solution-7 reduces the red blood cell cold storage lesion. *Transfusion* 2015;55(3):491–8.
  32. Kaplan C. Toddy for chilled platelets? *Blood* 2012;119(5):1100–2.
  33. Miller H. Blood Donations Needed During Coronavirus Pandemic. *CNBC*; 2020 Available from: [accessed 16 April 2020]. <https://www.cnn.com/2020/03/23/blood-donations-needed-during-coronavirus-pandemic.html>.
  34. American Association of Blood Banks. Update: impact of 2019 novel coronavirus and blood safety. 2020 Available at: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronaviruson-BloodDonation.pdf>. Accessed 17 June 2020.
-

35. U.S. Food and Drug Administration. Important information for blood establishments regarding the novel coronavirus outbreak Available at: [https:// www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/importantinformation-blood-establishments-regarding-novel-coronavirusoutbreak](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/importantinformation-blood-establishments-regarding-novel-coronavirusoutbreak). Accessed 17 June 2020 2020.
  36. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) supply chain update Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-supply-chain-update>. Accessed June 17, 2020 2020. Gehrie EA, Frank SM, Goobie SM. Balancing supply and demand for blood during the COVID-19 pandemic. *Anesthesiology* 2020. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003341>. XXX:00–00.
  37. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Outbreak of Acute Respiratory Syndrome Associated with a Novel Coronavirus, Wuhan, China; first update. 2020 Available from [accessed 17 June 2020]. [https:// www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk-assessment-pneumoniaWuhan-China-22-Jan-2020.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk-assessment-pneumoniaWuhan-China-22-Jan-2020.pdf).
  38. World Health Organization. WHO recommendations on SARS and blood safety. 2003 Available at: [https:// www.who.int/csr/sars/guidelines/bloodsafety/en](https://www.who.int/csr/sars/guidelines/bloodsafety/en). Accessed 17 June 2020.
  39. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. *Transfus Med Rev* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003>. XXX:00–00.
  40. Chinese Society of Blood Transfusion. Recommendations for blood establishments regarding the novel coronavirus disease (COVID-2019) outbreak (v1.0) (English translation) Available at <http://eng.csbt.org.cn/portal/article/index/id/606/cid/7.html> 2020.
  41. World Health Organization. Maintaining a safe and sufficient blood supply during the 2019 coronavirus disease pandemic (COVID-19): provisional guidelines, March 20, 2020. World Health Organization; 2020.
  42. National Health Commission of the People’s Republic of China. The laboratory biosafety guidelines for the novel coronavirus. second edition 2020 Available at: <http://stic.sz.gov.cn/xgk/tzgg/202002/P020200206583160300533.pdf>. Accessed 17 June 2020. [In Chinese.].
  43. Blut A. Influenza virus. *Transfus Med Hemother* 2009;36:32–9. <https://doi.org/10.1159/000197314>.
  44. Blood Banks; 2020. Available at: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-onBlood-Donation.pdf>. [Accessed on 17 June 2020].
  45. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
  46. Grant PR, Garson JA, Tedder RS, Chan PK, Tam JS, Sung JJ. Detection of SARS coronavirus in plasma by real-time RT-PCR. *N Engl J Med* 2003;349:2468–9 <http://doi.org/10.1056/nejm200312183492522>.
  47. Ng EK, Hui DS, Chan KC, Hung EC, Chiu RW, Lee N, et al. Quantitative analysis and prognostic implication of SARS coronavirus RNA in the plasma and serum of patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem* 2003;49:1976–80 <http://doi.org/10.1373/clinchem.2003.024125>.
  48. Ng EK, Ng PC, Hon KL, Cheng WT, Hung EC, Chan KC, et al. Serial analysis of the plasma concentration of SARS coronavirus RNA in pediatric patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem* 2003;49:2085–8 <http://doi.org/10.1373/clinchem.2003.024588>.
  49. Corman VM, Albarak AM, Omrani AS, Albarak MM, Farah ME, Almasri M, et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 2016;62:477–83 <http://doi.org/10.1093/cid/civ951>.
  50. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, Ip SM, Lo AC, Lau CS, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2004;363:1699–700 [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16255-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16255-7).
  51. Hung IF, Cheng VC, Wu AK, Tang BS, Chan KH, Chu CM, et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1550–7 <http://doi.org/10.3201/eid1009.040058>.
  52. Poon TC, Chan KC, Ng PC, Chiu RW, Ang IL, Tong YK, et al. Serial analysis of plasma proteomic signatures in pediatric patients with severe acute respiratory syndrome and correlation with viral load. *Clin Chem* 2004;50:1452–5 <http://doi.org/10.1373/clinchem.2004.035352>.
  53. Wang H, Mao Y, Ju L, Zhang J, Liu Z, Zhou X, et al. Detection and monitoring of SARS coronavirus in the plasma and peripheral blood lymphocytes of patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem* 2004;50:1237–40 <http://doi.org/10.1373/clinchem.2004.031237>.
  54. Li L, Wo J, Shao J, Zhu H, Wu N, Li M, et al. SARS-coronavirus replicates in mononuclear cells of peripheral blood (PBMCs) from SARS patients. *J Clin Virol* 2003;28: 239–44 [http://doi.org/10.1016/s1386-6532\(03\)00195-1](http://doi.org/10.1016/s1386-6532(03)00195-1).
  55. Yilla M, Harcourt BH, Hickman CJ, McGrew M, Tamin A, Goldsmith CS, et al. SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages. *Virus Res* 2005; 107:93–101 <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.09.004>.
-

56. Law HK, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W, et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood* 2005; 106:2366–74 <http://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4166>.
  57. US Food and Drug Administration. Revised recommendations for the assessment of donor suitability and blood product safety in cases of suspected severe acute respiratory syndrome (SARS) or exposure to SARS: guidance for industry, <https://www.fda.gov/media/124354/download>; 2003.
  58. Schmidt M, Brixner V, Ruster B, Hourfar MK, Drosten C, Preiser W, et al. NAT screening of blood donors for severe acute respiratory syndrome coronavirus can potentially prevent transfusion associated transmissions. *Transfusion* 2004;44:470–5 <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.03269.x>.
  59. American Association of Blood Banks. Middle East respiratory syndrome coronavirus, <http://www.aabb.org/tm/eid/Documents/middle-east-respiratory-syndromecoronavirus.pdf>; 2013 [accessed 2020-17-6].
  60. Control Ecfdpa. Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk-assessment-pneumonia-Wuhan-China-22-Jan-2020.pdf>; 2020 [accessed 2020-17-6].
  61. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J. et al Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020; 382:1278-1280 DOI: 10.1056/NEJMc2001899
  62. Russell Timothy W, Hellewell Joel, Jarvis Christopher I, van Zandvoort Kevin, Abbott Sam, Ratnayake Ruwan, CMMID COVID-19 working group, Flasche Stefan, Eggo Rosalind M, Edmunds W John, Kucharski Adam J. Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(12):pii=2000256. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000256>
  63. Mizumoto Kenji, Kagaya Katsushi, Zarebski Alexander, Chowell Gerardo. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10):pii=2000180. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
  64. Mizumoto K, Chowell G. Transmission potential of the novel coronavirus (COVID-19) onboard the diamond Princess Cruises Ship, 2020. *Infectious disease modelling* 2020; 5: 264 – 270. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.003>
  65. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating possible person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect* 2020 doi: 10.1093/jiaa077
  66. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China *Lancet Infect Dis* 2020 doi: 10.1016/ S1473-3099(20)30147-X
  67. Pan X, Chen D, Xia Y et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020 doi : 10.1016/ S1473-3099(20)30114-6
  68. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, Li P, Wang H-L, Yi J-P, et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 doi : 10.3201/eid2605.200198
  69. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR*, 1 April 2020/69.
  70. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. *MMWR*, 3 April 2020, 69(13);377–381.
  71. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR*, 1 April 2020/69.
  72. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 16-24 February 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-finalreport.pdf>
  73. So-Yong Kwon, Eun-Jin Kim, Yu Soek Jung, Jin Sung Jang& Nam-Sun Cho. Post-donation COVID-19 identification in blood donors *International Society of Blood Transfusion* DOI: 10.1111/vox.12925

---

  74. Hee Jeong Choa, Ji Wan Koo, Soong Ki Roh, Yu Kyung Kim, Jang Soo Suh, Joon Ho Moon, Sang Kyun Sohn, Dong Won Baek. COVID-19 transmission and blood transfusion: A case report. *J Infect Public Health* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.001>
  75. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis* 2020;94:44–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004> [Epub ahead of print].
  76. Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update. Control ECFDPa; 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk-assessment-pneumoniaWuhan-China-22-Jan-2020.pdf>. [Accessed on 17 June 2020].
  77. Grubaugh ND, Ladner JT, Lemey P, et al. Tracking virus outbreaks in the twentyfirst century. *Nat Microbiol* 2019;4:10–9.
-

78. Hasan S, Ahmad SA, Masood R, Saeed S. Ebola virus: a global public health menace: a narrative review. *J Family Med Prim Care* 2019;8:2189–201.
79. Swerdlow DL, Finzelli L. Preparation for possible sustained transmission of 2019 novel Coronavirus. Lessons from previous epidemics. *JAMA* 2020; 323:1129–30.
80. Garraud O, World Apheresis Association Board. World Apheresis Association letter to the WHO: the World Apheresis Association urges the development of preparedness plans to make specific plasma available when urgently needed. *Transfus Apher Sci* 2014;51:2–3.
81. Main D. Blood and Organ Donations Shrink Amid Coronavirus Fears. *National Geographic*; 2020 Available from: [accessed 17 June 2020]. <https://api.nationalgeographic.com/distribution/public/amp/science/2020/03/blood-andorgan-donations-shrink-amid-coronavirus-fears>.
82. Sadana D, Pratzler A, Scher Lj, Saag Hs, Adler N, Volpicelli Fm, et al. Promoting high-value practice by reducing unnecessary transfusions with a patient blood management program. *JAMA Internal Med* 2018;178(1):116–22.
83. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist* 2011;16(S3):3–11.
84. Spahn Dr, Munoz M, Klein Aa, Levy Jh, Zacharowski K. Patient blood management: effectiveness and future potential [published online ahead of print 24 February 2020]. *Anesthesiology* 2020.
85. Frank Sm, Thakkar Rn, Podlasek Sj, Lee Kk, Wintermeyer Tl, Yang Ww, et al. Implementing a health system-wide patient blood management program with a clinical community approach. *Anesthesiology* 2017;127(5):754–64.
86. National Health and Health Commission, Health Bureau of the logistics support Department of the Central Military Commission. Notification on ensuring blood safety and supply during the outbreak of the novel coronavirus pneumonia. 2020 Available at: [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/11/content\\_5477191.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/11/content_5477191.htm). Accessed 21 March 2020. [In Chinese].
87. World Health Organization. Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). 2020 Available at: [https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-andadequate-bloodsupply-during-the-pandemic-outbreak-ofcoronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-andadequate-bloodsupply-during-the-pandemic-outbreak-ofcoronavirus-disease-(covid-19)). Accessed 17 June 2020

---

88. Dunbar N, Yaser MH, et al. Safety of the use of group A plasma in trauma: The STAT study. *Transfusion*. 2017;57(8):1879-1884
89. Murphy M. Association Bulletin #19-02 AABB 2019. <https://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Documents/ab19-02.pdf>
90. Scarce Resource Management & Crisis Standards of Care Northwest Healthcare Response Network. R; 2019. <https://nwhrn.org/wp-content/uploads/2019/07/Scarce-Resource-Management-and-Crisis-Standards-of-Care-Overview-and-Materials.pdf>
91. Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, Lefrère JJ, Girot R, Saillol A, et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfus Clin Biol* 2016;23:39–44.

---

92. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr HW. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol* 2005;194:1–6 <http://doi.org/10.1007/s00430-004-0219-0>.
93. Eickmann M, Gravemann U, Handke W, Tolksdorf F, Reichenberg S, Muller TH, et al. Inactivation of three emerging viruses—severe acute respiratory syndrome coronavirus, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus and Nipah virus—in platelet concentrates by ultraviolet C light and in plasma by methylene blue plus visible light. *Vox Sang* 2020. <https://doi.org/10.1111/vox.12888>.
94. Hashem AM, Hassan AM, Tolah AM, Alsaadi MA, Abunada Q, Damanhour GA, et al. Amotosalen and ultraviolet A light efficiently inactivate MERS-coronavirus in human platelet concentrates. *Transfus Med* 2019;29:434–41 <http://doi.org/10.1111/tme.12638>.
95. [Hindawi SI, Hashem AM, Damanhour GA, El-Kafrawy SA, Tolah AM, Hassan AM, et al. Inactivation of Middle East respiratory syndrome-coronavirus in human plasma using amotosalen and ultraviolet A light. *Transfusion* 2018;58:52–9 <http://doi.org/10.1111/trf.14422>.
96. Eickmann M, Gravemann U, Handke W, Tolksdorf F, Reichenberg S, Muller TH, et al. Inactivation of Ebola virus and Middle East respiratory syndrome coronavirus in platelet concentrates and plasma by ultraviolet C light and methylene blue plus visible light, respectively. *Transfusion* 2018;58:2202–7 <http://doi.org/10.1111/trf.14652>.
97. Darnell ME, Taylor DR. Evaluation of inactivation methods for severe acute respiratory syndrome coronavirus in noncellular blood products. *Transfusion* 2006;46: 1770–7 <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00976.x>.

98. Rabenau HF, Biesert L, Schmidt T, Bauer G, Cinatl J, Doerr HW. SARS-coronavirus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent (S/D) treated immunoglobulin preparation. *Biologicals* 2005;33: 95-9. <http://doi.org/10.1016/j.biologicals.2005.01.003>.
  99. Lin L, Hanson CV, Alter HJ, Jauvin V, Bernard KA, Murthy KK, et al. Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion* 2005;45:580–90 <http://doi.org/10.1111/j.0041-1132.2005.04316.x>.
  100. Yunoki M, Urayama T, Yamamoto I, Abe S, Ikuta K. Heat sensitivity of a SARS-associated coronavirus introduced into plasma products. *Vox Sang* 2004;87:302–3 <http://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2004.00577.x>.
  101. Leclercq I, Batejat C, Burguiere AM, Manuguerra JC. Heat inactivation of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Influenza Other Respir Viruses* 2014;8: 585–6 <http://doi.org/10.1111/irv.12261>. [
  102. Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion* 2016;56:2948–52 <http://doi.org/10.1111/trf.13860>.
  103. Rebullà P. The long and winding road to pathogen reduction of platelets, red blood cells and whole blood. *Br J Haematol* 2019;186:655–67 <http://doi.org/10.1111/bjh.16093>.
  104. Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):P398–400.
  105. Yoy Soo, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:676–8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x>.
  106. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos Maria, Kenneth Baillie J, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211:80–90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>.
  107. Walker Laura M, Burton Dennis R. Passive immunotherapy of viral infections: 'super-antibodies' enter the fray. *Nat Rev Immunol* 2018;18(5):297–308. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.148>.
  108. Casadevall A, Pirofski LA, et al. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol* 2003;24(9):474–8. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(03\)00228-x](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(03)00228-x).
  109. Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfus Clin Biol* 2016;23:39–44. <https://doi.org/10.1016/j.tracbi.2015.12.003>.
  110. Casadevall Arturo, Pirofski Liise-anne. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130(4):1545–8. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
  111. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015;11. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.253>. 80–9.
  112. Woelfel R, Comran VM, Guggemos W, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *MedRxiv* 2020. 03.05.20030502 (not peer-reviewed yet).
  113. Cao WC, Liu W, Zhang PH, et al. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N Engl J Med* 2007;357:1162–3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc070348>.
  114. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Effect of clinical and virological parameters on the level of neutralizing antibody against pandemic influenza A virus H1N1 2009. *Clin Infect Dis* 2010;51:274–9. <https://doi.org/10.1086/653940>.
  115. Ko JH, Muller MA, Seok H, et al. Serologic responses of 42 MERS-coronavirus-infected patients according to the disease severity. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;89:106–11. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.07.006>.
  116. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS* 2020;117(17):9490–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>.
  117. Tiberghien P, de Lambalerie X, Morel P, et al. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how. *Vox Sang* 2020. <https://doi.org/10.1111/vox.12926>.
  118. Shchukina VN, Sia Loginova, Borisevich SV, et al. Experience with empirical treatment of severe acute respiratory syndrome due to coronavirus, genotype IV. *Antibiot Khimioter* 2011;56(7-8):42–6. PMID: 22359870 [Article in Russian].
  119. Arabi Yaseen, Balkhy Hanan, Ali H, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springer plus* 2015;19(November (4)):709. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1490-9>.
  120. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44–6. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9>.
  121. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA* 2020. (Pubmed ahead of print).
-

122. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 19th ed. Council of Europe; 2017. [Printed at the Council of Europe]. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/list\\_of\\_contents\\_19th\\_ed-blood-quality.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/list_of_contents_19th_ed-blood-quality.pdf).
  123. Bloch Evan M, Bailey Jeffrey A, Tobian Aaron AR. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>.
  124. Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):P398–400.
  125. Xue X, Zhu C, Huang S, et al. Effect of heat inactivation of blood samples on the efficacy of three detection methods of SARS-CoV-2 antibodies. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2020;40(March (3)):316–20.
  126. Xinhua NET. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy Xinhua. 2020 [accessed 28 February 2020]. [http://www.xinhuaN.E.T.com/english/2020-02/28/c\\_138828177.htm](http://www.xinhuaN.E.T.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm).
  127. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>.
  128. Duan K, Liu B, Li C, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>.
  129. US food & drug administration development & approval process (CBER) investigational COVID-19 convalescent plasma - emergency INDs. 2020 [accessed 24 March 2020]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-newdrug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>.
  130. Clinicaltrials.gov hyperimmune plasma for critical patients with COVID-19 (COV19 PLASMA). 2020 [accessed 25 March 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321421>.
  131. Zhang JS, Chen JT, Liu YX, Zhang ZS, Gao H, Liu YX, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol* 2005;77(2):147–50. <https://doi.org/10.1002/jmv.20431>
  132. WHO. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. 2014 2020 [accessed 20 February 2020]. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135591/WHO\\_HIS\\_SDS\\_2014.8\\_eng.pdf;jsessionid=AED599D4070B0B37D7FD54414CFD9F99?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135591/WHO_HIS_SDS_2014.8_eng.pdf;jsessionid=AED599D4070B0B37D7FD54414CFD9F99?sequence=1)
  133. Yuan FF, Tanner J, Chan PK, et al. Influence of Fc gamma RIIA and MBL polymorphisms on severe acute respiratory syndrome. *Tissue Antigens* 2005;66:291–6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2005.00476.x>.
  134. Fleming Andrew B. Current studies of convalescent plasma therapy for COVID-19 may underestimate risk of antibody dependent Enhancement. *J Clin Virol* 2020;127(June):104388 <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104388>.
  135. SIMTI /SIDEM “Position paper” sulla produzione di plasma iperimmune da utilizzare nella terapia della malattia da SARS-CoV2. SIMTI /SIDEM; 2020 [Accessed 26 March 2020]. <https://aiceonline.org/wp-content/uploads/2020/04/SIMITSIDEM-convalescent-plasma.pdf>.
-