

RECOMENDACIONES SOCIEDAD CHILENA DE HEMATOLOGIA PLASMA DE PACIENTES CONVALECIENTES DE SARS CoV 2 o COVID 19

Introducción:

El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud declara el brote de infección por SARS CoV 2 o COVID 19 como una emergencia de salud pública a nivel mundial y el 11 de marzo del 2020 se declara oficialmente como pandemia.

El periodo de incubación es de 5-6 días con un rango de 1-14 días, la mortalidad general, de acuerdo a un estudio del Centro Chino para CDC es de 2.3%, pudiendo llegar a 14.8% en mayores de 80 años.

El uso de Plasma de Pacientes Convalecientes(PC) se considera actualmente una terapia experimental, por lo que debe efectuarse dentro de ensayos clínicos, con el objeto de demostrar su eficacia.

Existen disponibles mediciones de anticuerpos IgG e IgM y anticuerpos neutralizantes, pero no está claramente establecida la relación entre ellos ni el título de anticuerpos neutralizantes requerido para que esta terapia aún experimental, sea efectiva.

En el momento no existen tratamientos eficaces para el manejo de la enfermedad, en un informe reciente de la OMS indica que los primeros resultados con el uso de plasma de convalecientes sugieren que puede ser una modalidad de tratamiento potencialmente útil, se ha empleado con éxito en otros brotes de enfermedades respiratorias como la epidemia de SARS CoV 1 en el 2003, la pandemia de influenza H1N1 en el 2009 y 2010 y la epidemia del MERS CoV en el 2012.

En Chile, existe experiencia con el uso de plasma de convalecientes de infección por virus Hanta con buenos resultados.

Debe quedar claro que este es un producto de investigación

RECOMENDACIONES:

1.- Selección de donantes de plasma de convalecientes de SARS CoV 2 o COVID 19:

Los donantes potenciales deberán cumplir con los siguientes requisitos:

- Diagnóstico documentado de la infección mediante un test validado: RT-PCR para SARS-COV2 positivo.
- Resolución completa de los síntomas al menos 14 días antes de la donación, si han transcurrido entre 14 y 28 días de la recuperación de los síntomas, debe tener al menos una prueba de PCR negativa de hisopado nasofaríngeo previo a la donación
- Si han transcurrido más de 28 días desde la resolución completa de los síntomas, no es necesario efectuar PCR (FDA 13/04/20)
- Deben ser donantes hombres sin historia de transfusiones o mujeres sin antecedentes de transfusión o embarazo, esto a modo de prevención de injuria pulmonar asociada a transfusiones (TRALI) Excepcionalmente podría efectuarse en mujeres que han tenido embarazos solo si es posible estudia anticuerpos HLA y los mismos tienen resultado negativo.
- Deseable disponer de titulación de anticuerpos neutralizantes en el momento de la transfusión, con un título de al menos 1:160, un título de 1:80 puede ser considerado aceptable si no se dispone de otras unidades de plasma compatibles, si no se dispone de esta técnica, se debe guardar muestras congeladas para cuando se pueda hacer el estudio, respecto al título, una publicación más reciente del grupo español considera un título de 1:320.

- Se debe asegurar la presencia de anticuerpos positivos frente al SARS CoV 2 siendo alternativo el estudio de anticuerpos IgG por técnica de ELISA.
- El donante será sometido a una evaluación médica antes de la extracción y deberá cumplir con todos los criterios de selección de donantes de sangre establecidos en el país (Norma General Técnica N° 146 del Minsal)
- Deberán contar con los siguientes exámenes: Clasificación ABO y Rh D, Anticuerpos irregulares, Estudios serológicos para VIH, HBsAg, Hepatitis C, Chagas, HTLV-I y Sífilis además de evaluación de accesos vasculares

2.- Extracción de las unidades de plasma:

- La extracción de plasma se hará en los Centros de Sangre, Bancos de Sangre o Unidades de Medicina Transfusional autorizadas y equipadas para atender donantes de componente único por aféresis.
- La extracción será únicamente realizada existiendo conformidad de todos los estudios serológicos infecciosos e inmunohematológicos según las normativas nacionales vigentes. En el caso de existir parámetros alterados, estos serán notificados a los donantes de la misma manera que se realiza con cualquier otro donante que acude al servicio.
- En las donaciones de aféresis se recomienda extraer como máximo el 15% de la volemia del donante, se empleará ACD-A como anticoagulante o similar, y no se deberá extraer más de 600 ml de plasma, dado que no se efectuará reposición de volumen. Si no se cuenta con aféresis para la extracción del plasma, es aceptable obtener una unidad de plasma a partir de una unidad de sangre total.
- El intervalo entre dos procedimientos de aféresis será como mínimo de 48 horas (algunos centros establecen 7 días) y para quienes han donado sangre total como mínimo un mes antes.
- El volumen mínimo a extraer es de 200 ml y en caso de recolectar 600 ml por aféresis se fraccionará en tres unidades de 200 ml empleando un conector estéril

3.- Procesamiento del plasma:

- Una vez obtenidas las unidades serán congeladas siguiendo los procedimientos establecidos en el servicio de sangre a una temperatura de -20°C o menor y se mantendrá congelado hasta su utilización en un equipo independiente de las otras unidades de plasma disponibles para los fines habituales del servicio de sangre.
- Se mantendrá alícuotas de plasma del donante congeladas para estudios posteriores (se ha recomendado 10 alícuotas de 0.5 a 1 ml en criotubos)
- Cuando sea posible, se efectuará la inactivación de patógenos con los equipos destinados para ese fin.

4.- Etiquetado de las unidades de plasma:

- Las unidades de plasma de convalecientes de SARS CoV 2 deberán ser etiquetadas como producto exclusivo para investigación
- La etiqueta deberá permitir la identificación inequívoca del uso terapéutico de estas unidades y deberá contener al menos:
 - Información de estudios microbiológicos efectuados
 - Uso exclusivo en pacientes con confirmación de SARS CoV 2

5.- Almacenamiento, transporte y uso luego del descongelado de unidades de plasma de convalecientes de SARS CoV 2:

- Las unidades de plasma se almacenarán en equipos específicos, separado de otras unidades de plasma para uso transfusional.
- El congelado de estas unidades de plasma a temperaturas inferiores a -25°C, permite un almacenamiento de hasta 36 meses, si se almacena entre -18°C y -25°C su duración será de tres meses
- El transporte entre centros asistenciales de las unidades se efectuará de forma tal que se mantengan condiciones de temperatura trazables.
- La conservación de las unidades de plasma una vez descongeladas será entre 2 y 6°C hasta por 24 horas
- La administración de este producto es de responsabilidad del servicio de sangre local donde el paciente sea transfundido y debe seguir las normativas descritas en sus procedimientos e instructivos técnicos.

6.- Trazabilidad:

Se deberá mantener la trazabilidad entre donantes y receptores disponiendo de un registro para ello, es deseable que exista un registro único centralizado de estos procedimientos a nivel nacional a nivel de autoridad sanitaria y seroteca de donantes y pacientes.

Se debe registrar las reacciones y eventos adversos en los receptores.

7.- Instituciones encargadas de la selección de donantes, extracción, procesamiento y almacenamiento del plasma

- La extracción y almacenamiento del plasma se hará en la misma forma en que se realiza para el plasma de uso transfusional, con excepción del procedimiento de aféresis, y debe ser efectuada por personal entrenado
- Todo el proceso desde la selección de donantes, procesamiento, etiquetado, almacenamiento y distribución debe efectuarse en una institución autorizada para ello.
- Se garantizará a los donantes la confidencialidad de la información proporcionada durante el proceso de selección, resultados de sus estudios y trazabilidad de su donación.
- La donación de plasma de convalecientes de SARS CoV 2 deberá mantener los principios de altruismo y ser una donación no remunerada, el donante previo al proceso deberá firmar un consentimiento informado donde se explique en qué consiste el mismo, qué estudios se le efectuarán y eventuales riesgos asociados a el proceso de aféresis al que será sometido.

8.- Administración del plasma de convalecientes de SARS CoV 2

- Se respetará siempre que sea posible, la transfusión isogrupo ABO entre el plasma y el receptor. En caso de no ser posible, se optarán por alternativas compatibles ABO.
- Se obtendrá un consentimiento informado del receptor donde se detallen los potenciales efectos adversos generales de una transfusión de plasma y los específicos del estudio en desarrollo. Para estos efectos, no podrá emplearse consentimientos generales institucionales o consentimientos de transfusión sanguínea, sino que deberá emplearse uno específico para la actividad a señalar, que refuerce su carácter experimental.
- Se debe comunicar al receptor y equipo tratante la incertidumbre acerca de la eficacia del plasma de convaleciente en el tratamiento de personas con COVID 19, para evitar fomentar falsas expectativas, así como garantizar que los posibles receptores tomen decisiones sobre el tratamiento correctamente informados.

- Los Centros de Transfusión, Bancos de Sangre o Unidades de medicina Transfusional deberán tratar de distribuir las unidades de plasma con los títulos más altos de anticuerpos neutralizantes
- Todos los pacientes que reciban plasma de convalecientes estarán incluidos en un ensayo clínico, estudio observacional o bajo la modalidad de uso compasivo.

9.- Registros: Es deseable que exista un registro nacional al cual se informe ya sea a través del centro que proporcionó el plasma o en forma directa, información que debe incluir al menos los siguientes parámetros:

- a) Género, edad, comorbilidades
- b) Momento de la transfusión
- c) Número de unidades, volumen y título de anticuerpos neutralizantes si se cuenta con ellos
- d) Tratamientos administrados en paralelo
- e) Síntomas clínicos de acuerdo a la escala de progresión de la OMS (Anexo 1):
 - Antes de la transfusión
 - 5 días después de la transfusión
 - Al alta (si el paciente sobrevive)
- f) Cualquier reacción adversa grave o evento posiblemente relacionado con la transfusión
- g) Duración de la hospitalización

Referencias:

- 1.- Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de COVID 19 Comité Científico para la Seguridad Transfusional y Ministerio de Salud de España, Versión 2 (15/04/2020)
- 2.- Points to consider in the preparation and transfusion of COVID 19 convalescent plasma Jay Epstein and Thierry Burnouf, ISBT working party on Global Blood Safety
- 3.- Investigational COVID 19 convalescent Plasma Guidance for the Industry US FDA April 13, 2020.
- 4.- COVID 19 Convalescent Plasma Collection: Donor Eligibility, Processing, Labeling and Distribution American Association of Blood Banks, 31/03/2020
- 5.- American Red Cross COVID 19 Convalescent Plasma for Clinicians
- 6.- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients, MedRxiv. March 23, 2020.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1.full.pdf>
- 7.- The convalescent sera option for containing COVID 19 Arturo Casadevall, Lise-Anne Pirofski J Clin Invest <https://doi.org/10.1172/JCI38003>
- 8.- Treatment of 5 critically ill Patients With COVID-19 Convalescent Plasma Chenguang Shen; Zhaoquin Huang, Fan Zhao et al. JAMA .doi:10.1001/jama.2020.4783
- 9.- Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Possibilities and Challenges John Roback and Jeanette Guarner Editorial, JAMA 27/03/2020 on line.
- 10.- Convalescent Plasma to Limit Coronavirus Associated Complications: An Open label, Phase 2A Study of High-Titer Anti-SARS-CoV-2 plasma in hospitalized patients with COVID-19 2A Open Label Mayo Clinic in collaboration with Johns Hopkins University, Washington University in St. Louis and other interested parties
- 11.- An EU programme of COVID19 convalescent plasma collection and transfusion. Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use. European Commission Ref. Ares (2020) 1993684-08/04/2020
- 12.- Consideraciones regulatorias sobre la autorización del uso de plasma de convalecientes (PC) para atender la emergencia de COVID-19 Organización Panamericana de la Salud, Abril 2020

ANEXO 1. Escala de progresión de la OMS

Escala de progresión OMS	Descriptor	Score
No infectado	No infectado, RNA viral no detectado	0
Ambulatorio	Asintomático, RNA viral detectado	1
Ambulatorio	Sintomático, independiente	2
Ambulatorio	Sintomático, necesita asistencia	3
Hospitalizado: Enfermedad leve	Hospitalizado, sin oxigenoterapia	4
Hospitalizado: Enfermedad leve	Hospitalizado, oxígeno por mascarilla o naricera	5
Hospitalizado: enfermedad severa	Hospitalizado: mascarilla de alto flujo VM no invasiva	6
Hospitalizado: Enfermedad severa	Intubación y ventilación mecánica $pO_2/FiO_2 \geq 150$ o $SpO_2/FiO_2 > 200$	7
Hospitalizado: Enfermedad severa	Ventilación mecánica, ($pO_2/FiO_2 < 150$ o $pO_2/FiO_2 < 200$) o vasopresores (Norepinefrina > 0.3 mcg/kg/min)	8
Hospitalizado: Enfermedad severa	Ventilación mecánica, ($pO_2/FiO_2 < 150$ y vasopresores (Norepinefrina > 0.3 mcg/kg/min) o Diálisis o ECMO	9
Muerte	Muerte	10

Este documento ha sido preparado y revisado por un grupo de especialistas integrado por los Dres. Jaime Pereira, Presidente del Comité Científico, Milton Larrondo, Mayling Chang, Marcelo Díaz de Valdés, Presidenta del Capítulo de Medicina Transfusional Sra. María Antonieta Nuñez, TM Sra. Carolina Villalobos, TM Sr. Diego Zapata, el Sr Hector Galeno del ISP a quienes agradecemos su generosa colaboración y comentarios.

Dra María de los Angeles Rodríguez
 Presidenta
 SOCIEDAD CHILENA DE HEMATOLOGÍA