

Aseguramiento del abastecimiento de sangre, recambio plasmático terapéutico y plasma convaleciente durante la pandemia de COVID-19

Blood supply assurance, therapeutic plasma exchange, and convalescent plasma during the COVID-19 pandemic

Ana Julia Moraga Salazar¹, Esteban Castro Artavia¹, José Pablo Mora Fallas¹

¹Microbiólogos químicos clínicos, Banco de Sangre, Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica.

Correspondencia: anajulia2901@gmail.com

Recibido: 07/09/2020; aceptado para publicación: 18/10/2020.

Resumen

La pandemia del SARS-CoV-2 ha provocado un aumento repentino y sustancial alrededor del mundo de pacientes hospitalizados por neumonía con fallas multiorgánicas. Esta revisión discute el papel del microbiólogo en los bancos de sangre de Costa Rica en el aseguramiento del abastecimiento de sangre, recambio plasmático terapéutico y manejo del plasma convaleciente durante la pandemia.

Palabras clave: recambio plasmático terapéutico, plasma convaleciente, donación de sangre, banco de sangre y COVID-19

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic has caused a sudden and substantial increase of hospital patients with pneumonia and multi-organ failure around the world. This review discusses the role of the microbiologist in blood banks in Costa Rica, regarding blood supply management, therapeutic plasma exchange, and management of convalescent plasma during the pandemic.

Keywords: Therapeutic plasma exchange, convalescent plasma, blood donation, blood bank, COVID-19

Pandemia de la COVID-19

La pandemia en curso, causada por el coronavirus SARS-CoV-2, está provocando un importante desequilibrio en todos los niveles de atención de salud a nivel global al atender la nueva enfermedad COVID-19. Este virus se ha esparcido rápidamente a través del

mundo con una alta tasa de transmisión y una considerable mortalidad (1). Hasta el 29 de agosto del 2020, en Costa Rica, se habían reportado 39 699 casos. La mortalidad había alcanzado el 1.1%; la necesidad de hospitalización, el 1.0%; y una tercera parte de los pacientes hospitalizados requiere cuidados intensivos (2). A la fecha, no hay tratamiento para contener la enfermedad (1,3); sin embargo, se han planteado opciones terapéuticas como el plasma convaleciente (PC) y el recambio plasmático terapéutico (TPE, por sus siglas en inglés) en los bancos de sangre; además, se presenta una peligrosa disminución en la disponibilidad de sangre. Esta revisión aborda el papel del microbiólogo del banco de sangre durante la pandemia de la COVID-19 en Costa Rica.

Aseguramiento del abastecimiento de sangre durante la pandemia COVID-19

El panorama al que se enfrentan los servicios transfusionales durante brotes de enfermedades infecciosas es incierto; este incluye: cambios en la demanda de transfusiones, disminución en la asistencia de donantes de sangre, disminución del aporte de proveedores y el riesgo de disminución del personal debido a aislamiento por enfermedad. Esto ha llevado a las más importantes organizaciones de salud a girar recomendaciones y guías para el manejo de los servicios transfusionales, seguridad de los donantes y receptores, el manejo del almacén y la reducción en el uso y en el desecho de los hemocomponentes (4-6). Los sistemas de salud de cada país deben tener elaborado un plan de respuesta para el abastecimiento de sangre, los riesgos asociados a la recolección y transmisión transfusional del agente (4). Los criterios de selección de los donantes afectados por COVID-19 han ido evolucionando de acuerdo con la recopilación de más información sobre la infección y su riesgo transfusional (7). Actualmente, a pesar de que el ARN viral se ha detectado en muestras de sangre de pacientes (8–10), ha surgido información sobre la baja probabilidad de transmisión transfusional del SARS-CoV-2 (9-11). Esto ha llevado a organizaciones como la Administración de Alimentos y

Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) junto con la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB, por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos a reducir los tiempos de diferimiento; se ha establecido 14 días tras el primer resultado positivo para donantes que no desarrollaron síntomas o 14 días tras la resolución de los síntomas para aquellos donantes que sí los desarrollaron (12). En nuestro país, no se ha dado una recomendación actualizada para donantes infectados asintomáticos o sintomáticos recuperados para donación regular de sangre; sin embargo, se ha establecido un tiempo de diferimiento de 14 días tras el segundo resultado PCR negativo para donar PC. Además de la completa resolución de síntomas (13), estas medidas podrían aplicarse también para donación en general. También, se debe implementar un sistema de hemovigilancia que permita detectar cualquier potencial caso de transmisión transfusional (4,5).

Una consecuencia en el suministro ha sido la disminución significativa de la asistencia de donantes de sangre a los centros de recolección o las colectas móviles, con reportes que alcanzan hasta el 67%, donde la causa principal es el miedo a acercarse a los centros de salud o sitios concurridos, pero también el aislamiento por enfermedad o contacto con gente infectada (14-16). Para solventar esta baja en el suministro, se deben implementar mecanismos que permitan al donante entender su importancia en el sistema de salud, educación sobre medidas de seguridad, la baja posibilidad de infectarse por SARS-CoV-2 al asistir a donar sangre, su responsabilidad de reportar el desarrollo de síntomas en las semanas siguientes a la donación y garantizarles que se tomen las medidas de protección adecuadas con el personal del centro (5,15).

Como medida emergente se ha disminuido la rigurosidad de criterios de selección de los donantes. Destacan en este aspecto los cambios implementados en abril de 2020 por la FDA y AABB donde se han reducido los tiempos de diferimiento por actividades que

implican un mayor riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, así como cambios en los tiempos de diferimiento por medicamentos y tratamientos médicos (17,18).

En cuanto al control de la demanda, la respuesta por defecto de los hospitales es girar directrices para el aplazamiento de procedimientos quirúrgicos y médicos no urgente (19).

No obstante, el uso de la sangre probablemente no disminuya en situaciones que de hecho representan la mayor demanda, como son las intervenciones urgentes o emergencias, las condiciones dependientes de transfusión crónica como las hemoglobinopatías o la anemia inducida por quimioterapia (20). Por esto, es necesario establecer medidas de transfusión restrictivas, idealmente dentro de un Programa de Manejo la Sangre del Paciente (21, 22).

Se deben poner en pie estrategias que permitan y promuevan la priorización de pacientes para ser transfundidos, la revisión y disminución, cuando sea posible, de valores gatillo para transfusión de glóbulos rojos, plaquetas y plasma, la valoración individualizada de la tolerancia a la anemia incluso en el caso de oxigenación por membrana extracorpórea, llegando a niveles de 7-7.5 g/dl de hemoglobina (23, 24). También, la restricción de las transfusiones profilácticas en las condiciones que lo permitan como las transfusiones de plaquetas en trombocitopenia hipoproliferativa sin sangrado clínico (24), evitar la transfusión de plasma para corregir elevaciones moderadas del INR ($INR < 1.8$) (25). Los protocolos de transfusión masiva deben ser revisados, y, en la medida de lo posible, adaptados a la guía por valores de laboratorio y el uso de proporciones mayores de plasma con relación a glóbulos rojos y plaquetas (2:1:1) así como iniciar con la transfusión de plasma (24). Para conservar el plasma AB, el uso de plasma A en vez de AB en emergencias en las que se desconoce el grupo ABO del paciente ha demostrado ser seguro y clínicamente eficiente (26).

Es importante también tener en cuenta las alternativas a la transfusión, según la condición clínica. El incremento de hemoglobina por medios alternativos a la transfusión (por

ejemplo, hierro o eritropoyetina) debe ser considerado cuando sea apropiado (16,18), el ácido tranexámico debe ser una opción para los pacientes con trombocitopenia hipoproliferativa severa (18). Se debe valorar el uso de hidroxurea en pacientes drepanocíticos con riesgo de accidente vascular cerebral que son dependientes de recambios de glóbulos rojos como un abordaje para el ahorro de unidades de glóbulos rojos (27).

Por último, los servicios transfusionales pueden implementar cambios en el procesamiento, producción y despacho de hemocomponentes. El estudio PLADO demostró que la reducción de las dosis tradicionales de plaquetas hasta el 50% puede alcanzar el mismo beneficio clínico, por lo que se podría considerar la reducción de la dosis a la mitad o dos tercios (24, 28, 29). Se recomienda la extensión del tiempo de almacenamiento de las plaquetas a siete u ocho días, siempre que se cuente con mecanismos validados para la detección de crecimiento bacteriano, o se tenga tecnología para inactivación de patógenos (24, 30, 31). Es importante reforzar en el equipo médico la transfusión de la menor cantidad de volumen de glóbulos rojos (por ejemplo, una unidad en vez de dos) y revalorar al paciente clínicamente y por laboratorio, antes de decidir transfundir más volumen (21).

Recambio plasmático terapéutico: síndrome inflamatorio y microangiopatía trombótica

Los pacientes admitidos en el hospital generalmente presentan fiebre, tos seca, algunos con dificultad respiratoria, dolor muscular, diarrea, náuseas o, cefalea. Cuando inicia el síndrome de dificultad respiratoria son catalogados como COVID-19 severo (32). En años anteriores se demostró que en la presentación del SARS existe una producción masiva de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleuquina (IL)-1 β , IL-6, IL-10 e IL-8. Se reporta que a las dos semanas se presenta una respuesta

anti-viral Th₁ con interferón (IFN)- γ , IL-1 β , IL-6 e IL-12 (33, 34). A pesar de que el virus SARS-CoV no es lo mismo que el SARS-CoV-2 la fisiopatología es muy similar, donde el papel inmunológico de la inflamación es crucial para sus complicaciones (32, 35).

Cuando el SARS-CoV-2 infecta, lleva a piroptosis a las células pulmonares liberando IL-1 β y activando la respuesta de liberación de citoquinas asociada a una respuesta Th₁. Al mismo tiempo, las células endoteliales y los macrófagos alveolares utilizan receptores de reconocimiento de patrones (PRRs, por sus siglas en inglés) que reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés) y los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs, por sus siglas en inglés). Todo esto lleva a la producción de IL-6, IFN- γ , proteína inflamatoria del macrófago 1 (MCP1) y proteína inducida por INF- γ (IP-10) que atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de infección; de esta forma se produce más INF- γ y se activa una retroalimentación positiva en el sistema. El descontrol de la respuesta inmune provoca el daño a nivel pulmonar, disminuyendo el recambio de oxígeno, provocando edema pulmonar y propiciando la liberación al torrente sanguíneo de citoquinas que explican el daño inflamatorio en otros órganos que se observa en pacientes con COVID-19 severo (32, 33, 36). También, en pacientes graves los niveles de IL-6 siguen aumentando hasta el momento del deceso; además, se ha observado que monocitos inflamatorios CD14⁺ CD16⁺ están elevados en estos pacientes (37, 38). Hay terapias propuestas para modular la respuesta inmune como la hidroxicloroquina, el tocilizumab o más conocidas como los corticoesteroides (35).

La coagulopatía de los pacientes graves con COVID-19 está asociada con un mayor riesgo de mortalidad, con presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) o una microangiopatía trombótica (39). La microangiopatía trombótica se presenta con anemia hemolítica, trombocitopenia, daño neurológico, renal y cardiaco. También, hay una significativa activación del complemento, una desregulación de sus inhibidores y los

componentes de la convertasa C3 (40). Al mismo tiempo, el complemento tiene un papel importante; los componentes proinflamatorios como C5a estimulan la trombosis microvascular, al inhibir la fibrinólisis por medio del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)-1 (41). Por lo anterior, es fundamental regular y controlar la coagulación de estos pacientes por medio de pruebas de laboratorio y terapia anticoagulante (32).

El recambio plasmático terapéutico es una opción terapéutica utilizada en diferentes enfermedades o síndromes. La Asociación Americana de Aféresis (ASFA, por sus siglas en inglés) estableció en el 2019 la aplicación de TPE para sepsis con fallo orgánico como categoría III, grado 2B, donde la recomendación de uso debe ser individualizada. La ASFA también recomienda una frecuencia diaria, como fluido de sustitución el plasma sanguíneo, en un periodo de 1-14 días o hasta resolución de síntomas (42).

La TPE se utiliza en los pacientes con COVID-19 severa, basados en la teoría de que el individuo no fallece por el agente viral directamente sino por la tormenta de citoquinas, la inflamación, la disfunción endotelial y la coagulopatía (35,43). La lógica detrás del TPE es la remoción de citoquinas inflamatorias, estabilización de membranas y mejoramiento del estado de coagulación (43,44), aunque existe la posible desventaja de extraer moléculas que son necesarias para mantener un adecuado flujo microcirculatorio como ADAMTS-13, proteína C y antitrombina III. Otra propuesta, realizada por Stahl *et al*, es la utilidad potencial del plasma convaleciente para procedimientos de TPE como una forma de mejorar la eliminación de SARS-CoV-2 con la respuesta humoral, pero esta propuesta se mantiene poco viable por las necesidad de grandes cantidades de PC (35, 44).

Hay limitados reportes que respalden el uso de TPE para sepsis; actualmente, hay diversos estudios clínicos en curso para determinar la utilidad de TPE como tratamiento de

COVID-19 (45). Gucyetmez *et al.*, reportaron que pacientes con COVID-19 severa que desarrollaron neumonía y tenían alto riesgo de trombosis, mejoraron el estado hemostático después del tratamiento con TPE (45). Otro estudio realizado por Khamis *et al.* reportó que los pacientes tratados con TPE tienen disminución de la mortalidad y del tiempo ventilación mecánica asistida; sin embargo, el tamaño de la muestra no permite tener un poder estadístico alto para una conclusión estadísticamente significativa (46).

Una problemática de la implementación de TPE masivamente es la afectación que se puede producir en el inventario de plasma sanguíneo de los bancos de sangre. Al tomar en cuenta que la donación de sangre se encuentra disminuida por la pandemia, se plantea la alternativa de utilizar albúmina al 5% para el procedimiento de TPE; sin embargo, no existe evidencia científica que respalde este cambio en pacientes con coagulopatía severa por la disminución de ADAMTS13 y otros factores protectores, lo cual podría ser contraproducente (35). Selman *et al.* recomiendan usar solamente PC para realizar TPE (47). Por el contrario, en otro estudio se recomienda utilizar 50% del volumen con albúmina al 5% y 50% de PC en la TPE para poder disminuir el consumo de PC (48). Por último, existe un llamado a la cautela con el uso de TPE; son necesarios más estudios clínicos aleatorizados y controlados para suponer que existe un beneficio claro para estos pacientes (44).

Plasma convaleciente

La transferencia pasiva de anticuerpos se ha utilizado como una opción terapéutica para enfermedades infecciosas del sistema respiratorio; el uso de plasma convaleciente se recomendó para tratar los brotes de virus del Ébola en el 2014 y fue protocolo de tratamiento para el síndrome respiratorio de Oriente Medio (3); por esta razón, se emplea el PC para tratar la infección del SARS-COV2, aunque su eficacia es aún desconocida (49, 50). Es muy limitada la evidencia que apoya el uso PC para tratar COVID-19 y, por

lo tanto, su uso sigue siendo de investigación. También, hay una falta de comprensión sobre el mecanismo y los componentes terapéuticos precisos, no existe una estandarización o una justificación basada en la evidencia para la selección de donantes, el control de calidad o las indicaciones de transfusión para los pacientes. Estas deficiencias pueden ayudar a explicar los diferentes efectos terapéuticos del PC que se observan en una diversidad de enfermedades infecciosas (1).

Sin embargo, internacionalmente se han sugerido lineamientos para la recolección del PC. Se debe realizar la donación en centros recolectores de sangre o bancos de sangre autorizado según las legislaciones de cada país, los individuos deben cumplir con todo el proceso de selección y elegibilidad para donación de sangre, los donantes deben tener resultado previo confirmado de COVID-19 por un examen de laboratorio clínico; como se mencionó anteriormente, encontrarse al menos 14 días libre de síntomas. Los donantes pueden ser masculinos o femeninos sin historial de embarazo, o donantes femeninos que tengan resultados negativos en pruebas de anticuerpos anti-HLA posterior a su embarazo más reciente y se permite la donación aunque el título de anticuerpos contra SARS-CoV-2 sea desconocido al momento de la colecta (12, 49).

Preocupaciones importantes han surgido relacionadas con el uso de PC en pacientes con COVID-19, la principal es el riesgo de una infección transmitida por transfusión. Para disminuir este riesgo, se recomienda utilizar tecnologías para mejorar el rendimiento y la seguridad de la transfusión como las pruebas de ácido nucleico (NAT) y la inactivación de patógenos. Aunque ni la FDA ni el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés) recomiendan la inactivación de patógenos, Focosi *et al.* sugieren que bajo situaciones de emergencia, la serología y las pruebas de NAT convencionales no son suficientes para asegurar la seguridad del PC (50,51). Otra complicación es el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundaria

a transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés), por ello se prefieren donantes masculinos o femeninos sin anticuerpos anti-HLA. Además, hay una preocupación teórica de que la administración de anticuerpos puede agravar la enfermedad a través del aumento de los efectos proinflamatorios mediado por anticuerpos (50, 52).

Existen diferentes estudios de casos no controlados del uso de PC en pacientes con COVID-19 que proponen un posible beneficio (52). Dentro de los primeros estudios, se reporta el tratamiento de cinco pacientes críticos con ventilación mecánica que recibieron PC y a los 37 días postransfusión tres de los pacientes fueron dados de alta y dos se mantenían hospitalizados, pero estables (3). Otro reporte de 10 casos de pacientes con soporte médico y tratamientos antivirales recibieron una dosis de PC de 200 ml con un título de 1:640 de anticuerpos neutralizantes, y se concluyó que el PC fue bien tolerado, no se reportaron efectos adversos y el reporte sugiere que la transfusión de PC puede, potencialmente, mejorar la condición de los pacientes (53). Un estudio en Wuhan, China, de seis pacientes que recibieron una dosis de 200 ml de PC, reporta que cinco tuvieron una resolución de la «opacidad en vidrio esmerilado» en sus pruebas radiológicas (54). En un estudio retrospectivo, controlado y aleatorizado de 39 pacientes que recibieron dos unidades de PC de 250 ml con un título de 1:320 de anticuerpos contra la proteína viral *spike* del SARS-CoV-2, se reporta que los pacientes que reciben PC tenían más posibilidad de no necesitar mayor suplementación de oxígeno al día 14 postransfusión y describen una mejora en la supervivencia solamente en pacientes no intubados (55). Ling *et al.* en un estudio clínico aleatorizado de 103 pacientes, reportan que no se presentó beneficio estadísticamente significativo en la mortalidad ni una mejora clínica a los 28 días, pero concluyen la existencia de un posible beneficio en un subgrupo de pacientes gravemente enfermos y sugiere que las concentraciones altas de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 pueden tener eficacia antiviral (52). Actualmente, se reportan diferentes

estudios clínicos sobre el uso de PC, pero muchos presentan limitaciones como, por ejemplo, muestras pequeñas, falta de pacientes control o que los sujetos de estudio estaban recibiendo otros tratamientos antivirales al mismo tiempo. Además, no se conoce la dosis óptima de PC ni se sabe cuál es el momento oportuno de transfusión, aunque hay reportes que recomiendan la transfusión en los primeros días pos diagnóstico y no solamente a pacientes críticos (3,49). El uso del PC se mantiene esperanzador como una terapia contra la COVID-19, pero se necesitan más estudios clínicos para comprobar su beneficio.

Conclusión

La pandemia de la COVID-19 representa grandes retos para los bancos de sangre como la disminución significativa de donantes, la implementación de nuevos procesos con el plasma convaleciente o la necesidad de aumentar tratamientos como el recambio plasmático terapéutico y su subsecuente demanda de plasma sanguíneo.

Enfrentar estos retos y respaldar las terapias transfusionales ante la COVID-19 demuestran la importancia de que los profesionales en microbiología se mantengan actualizados en los nuevos lineamientos y estudios clínicos que se generan a grandes velocidades en el mundo en este campo.

Conflictos de interés

Los autores no presentan conflictos de interés.

Referencias

1. Ling L, Wei Z, Yu H, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;E1–11.
2. Ministerio de Salud. Costa Rica. Situación Nacional Covid. 2020. Disponible en : <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/centro-de-prensa/noticias/741-noticias-2020/1725-situacion-nacional-covid-19> visitado 30 agosto 2020
3. Chenguang S, Zhaoqin W, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020; 323(16):1582–9.
4. World Health Organization. Protecting the blood supply during infectious disease

- outbreaks: guidance for national blood services. 2020 [cited 2020 Sep 1]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/protecting-the-blood-supply-during-infectious-disease-outbreaks-guidance-for-national-blood-services>
5. World Health Organization. Guidance on maintaining a safe and adequate blood supply during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and on the collection of COVID-19 convalescent plasma. *World Heal Organ Interim Guid.* 2020;July(10):1–6.
 6. Beth S, BenAvram D. Association Bulletin #20-02 - *Recommendations for Providing a Safe Environment for Blood Donation During the COVID-19 Epidemic.* 2020. 2–3. Disponible en: <http://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Documents/ab20-02.pdf>
 7. Ministerio de Salud. Costa Rica. *Lineamientos para los Servicios de Sangre Públicos y Privados en el Marco de la Alerta Sanitaria por Coronavirus (COVID-19).* 2020. Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/prensa/docs/lineamientos_tecnicos_servicios_sangre_marco_coronavirus_v2_20032020.pdf
 8. 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;395(10223):497–506.
 9. Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. Post-donation COVID-19 identification in blood donors. *Vox Sang.* 2020;1–2.
 10. Katz LM. Is SARS-CoV-2 transfusion transmitted? *Transfusion.* 2020;60(6):1111–4.
 11. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis.* 2020;13–5. Disponible en: doi: 10.1093/cid/ciaa449
 12. U.S. Food and Drugs Administration. *Updated Information for Blood Establishments Regarding the Novel Coronavirus Outbreak.* 2020. 1–3. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/updated-information-blood-establishments-regarding-novel-coronavirus-covid-19-outbreak>
 13. Molina-Ulloa S, Valerín-Cháves A. *Lineamiento Técnico para la Recolección y Procesamiento de Plasma Convaleciente COVID-19 (PCC).* 2020. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/web/coronavirus/assets/materiales/personal/lineamientos/250.pdf>
 14. Ou-Yang J, Li SJ, Bei C hua, He B, Chen J yan, Liang H qin, et al. Blood Donor Recruitment in Guangzhou, China, during the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Epidemic. *Transfusion.* 2020. Abril:1–14.
 15. Pagano MB, Hess JR, Tsang HC, Staley E, Gernsheimer T, Sen N, et al. Prepare to adapt: blood supply and transfusion support during the first 2 weeks of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) pandemic affecting Washington State. *Transfusion.* 2020;60(5):908–11.
 16. Wang Y, Han W, Pan L, Wang C, Liu Y, Hu W, et al. Impact of COVID-19 on blood centres in Zhejiang province China. *Vox Sang.* 2020;1–5.
 17. U.S. Food and Drugs Administration. *Revised recommendations for reducing the risk of Zika virus transmission by blood and blood components. Guidance for industry.* 2020. Disponible en: <http://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Documents/ab20-03.pdf>

18. Beth Shaz, BenAvram D. Association Bulletin #20-03 - Emergent Standards to the 31st and 32nd editions of Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 2020. Disponible en from: <http://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Documents/ab20-03.pdf>
19. Raturi M, Kusum A. The blood supply management amid the COVID-19 outbreak. *Transfus Clin Biol.* 2020;27(3):147–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2020.04.002>
20. Cai X, Ren M, Chen F, Li L, Lei H, Wang X. Blood transfusion during the COVID-19 outbreak. *Blood Transfus.* 2020;18(2):79–85.
21. Shander A, Goobie SM, Warner MA, Apro M, Bisbe E, Perez-Calatayud AA, et al. Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action. *Anesth Analg.* 2020;131(1):74–85.
22. Baron DM, Franchini M, Goobie SM, Javidroozi M, Klein AA, Lasocki S, et al. Patient blood management during the COVID–19 pandemic: a narrative review. *Anaesthesia.* 2020;75(8):1105–13.
23. Singh G, Nahirniak S, Arora R, Légaré J-F, Kanji H, Nagpal D, et al. Transfusion Thresholds for Adult Respiratory Extracorporeal Life Support: An Expert Consensus Document. *Can J Cardiol.* 2020;(July):10–3.
24. Stanworth SJ, New H V, Apolseth TO, Brunskill S, Cardigan R, Doree C, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol-* 2020;3026(theme 2):1–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30186-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30186-1)
25. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion.* 2006;46(8):1279–85.
26. Dunbar NM, Yazer MH, Carey PM, Christie JD, Fadeyi EA, Fontaine MJ, et al. Safety of the use of group A plasma in trauma: the STAT study. *Transfusion.* 2017;57(8):1879–84.
27. Nickel RS, Margulies S, Frazer B, Luban NLC, Webb J. Combination dose-escalated hydroxyurea and transfusion: an approach to conserve blood during the COVID-19 pandemic. *Blood.* 2020;135(25):2316–9.
28. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med.* 2010;362(7):600–13.
29. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, et al. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-020-0919-0>
30. Slichter SJ, Bolgiano D, Corson J, Jones MK, Christoffel T, Bailey SL, et al. Extended storage of buffy coat platelet concentrates in plasma or a platelet additive solution. *Transfusion.* 2014;54(9): 2283–91.
31. Stolla M, Fitzpatrick L, Gettinger I, Bailey SL, Pellham E, Christoffel T, et al. In vivo viability of extended 4°C-stored autologous apheresis platelets. *Transfusion.* 2018; 58(10): 2407–13.
32. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20: 363–74.

33. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004; 136(1): 95–103.
34. Hsueh-Limg J, Gan SKE, Bertoletti A, Tan YJ. Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. 2020, 1: Emerging Microbes and Infections. Taylor & Francis; 2012; 1(9); 23.
35. Tabibi S, Tabibi T, Conic RRZ, Banisaeed N, Streiff MB. Therapeutic Plasma Exchange: A potential Management Strategy for Critically Ill COVID-19 Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2020;35: 827–35.
36. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5): 2620–9.
37. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020;c7(6):998–1002.
38. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054–62.
39. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*. 7; 2020: 438–40.
40. Gavriilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(6): 227–30.
41. Chauhan A, Wiffen L, Brown T. COVID-19: a collision of complement, coagulation and inflammatory pathways. *J Thromb Haemost*. 2020; 0–3.
42. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquino N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171–354.
43. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: An argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Critical Care*. 2020; 24 (128).
44. Stahl K, Bode C, David S. First do no harm-beware the risk of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19. *Critical care*. 2020; 24(363).
45. Gucyetmez B, Atalan HK, Sertdemir I, Cakir U, Telci L. Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: a retrospective study. *Crit Care*. 2020;24(1):1–4.
46. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, Al Dowaiqi S, Al Bahrani M, Pandak N, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Adults with Severe COVID-19 Infection. *Int J Infect Dis*. 2020; 99: 214-218.
47. Kesici S, Yavuz S, Bayrakci B. Get rid of the bad first: Therapeutic plasma exchange with convalescent plasma for severe COVID-19. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. National Academy of Sciences; 2020.(117): 12526–7.
48. Malkovsky M. Therapeutic Plasma Exchange-Neutralizing Antibody Combination Therapy for Severe Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020 Jul; 222(3):509–10.
49. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with

- COVID-19: Initial Three-2 Month Experience. *medRxiv*. 2020. Disponible en <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>
50. Focosi D, Tang J, Anderson A, Tuccori M. Convalescent Plasma Therapy for Covid-19: State of the Art. *Clin Microbiol Rev*. 2020; 33(4):1–17.
 51. Franchini M, Marano G, Velati C, Pati I, Pupella S, Liunbruno GM. Operational protocol for donation of anti-COVID-19 convalescent plasma in Italy. *Vox Sang*. 2020; 116(1) 136-137.
 52. Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski LA. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19 - Potentially Hopeful Signals. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020; 324(5):455–7.
 53. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(17): 9490–6.
 54. Mingxiang Y, Dian F, Yi R, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020; 92(10): 1890-1901.
 55. Liu S, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236>