



MINISTERIO DE
SANIDAD



RECOMENDACIONES PARA LA OBTENCIÓN DE PLASMA DE DONANTES CONVALECIENTES DE COVID-19

Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST)

Versión 2.0 – 15 abril de 2020



Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de la Enfermedad del Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

Justificación a la nueva versión

El pasado 1 de abril la Comisión Europea emplazó a las autoridades sanitarias competentes en sangre y componentes sanguíneos, a trabajar en un **programa común para la Unión Europea sobre obtención y transfusión de plasma de convaleciente de COVID-19**, con el objetivo de armonizar criterios a nivel europeo, y disponer de una plataforma común de datos, que permita obtener resultados más sólidos y de forma más rápida en relación con la eficacia y seguridad del uso de plasma de convaleciente de COVID-19.

Siguiendo la dinámica de trabajo habitual, y tal como la Comisión Europea expone en el preámbulo del mencionado trabajo, las autoridades sanitarias competentes de cada país, pueden adoptar criterios más exigentes a nivel nacional, en virtud de lo expuesto en el apartado 4 del artículo 152 del Tratado de la Unión Europea, que estipula que *“no se impedirá a ningún Estado miembro mantener o introducir medidas de protección más estrictas en relación con los niveles de calidad y seguridad de la sangre y de sus componentes”*.

De conformidad con lo anterior, el Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST), órgano asesor del Ministerio de Sanidad en materia transfusional, en reunión mantenida el 15 de abril, acuerda adoptar las directrices contempladas en el documento **“Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use”**, publicado por la Comisión Europea el 8 de abril, y en consecuencia, actualizar mediante el presente texto las Recomendaciones del Comité emitidas el pasado 26 de marzo.

1. Introducción

El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que el brote de COVID-19 constituye una emergencia de salud pública de preocupación internacional (PHEIC). El 11 de marzo de 2020, la OMS declara oficialmente la pandemia.

El COVID-19 es una enfermedad infecciosa aguda causada por un coronavirus zoonótico de reciente aparición.

La pandemia debida al virus SARS-CoV-2 requiere de medidas sanitarias urgentes encaminadas a reducir el riesgo de transmisión de la infección.

En el momento actual, no existen tratamientos eficaces para abordar la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). En un informe reciente de la OMS se indica que los primeros resultados con el uso de plasma de convaleciente (PC) sugieren que puede ser una modalidad de tratamiento potencialmente útil para el COVID-19.



En este sentido, señala la oportunidad de que los Sistemas Transfusionales de cada país realicen una evaluación de riesgos para calibrar su capacidad de extraer, preparar y almacenar este tipo de donaciones. Esto incluye recursos humanos y suministros críticos adecuados, así como un control exhaustivo de procedimientos e infraestructuras. En este marco, se sugiere el inicio de contactos con los servicios hospitalarios para que colaboren en la selección de pacientes, que habiendo superado la enfermedad del COVID-19, pudieran ser candidatos a donantes de plasma.

La decisión de desarrollar esta opción requiere una revisión rápida, pero exhaustiva, del agente etiológico o agentes relacionados y la respuesta inmune a ellos para evaluar los posibles beneficios y riesgos de la inmunización pasiva. Los principios generales establecidos en los documentos de posición de la Red de Reguladores de Sangre de la OMS (BRN) sobre el uso de plasma de convaleciente, como elemento de respuesta a brotes anteriores de virus emergentes (2017) y como respuesta al coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (2014) siguen siendo aplicables también a esta pandemia de SARS-CoV-2.

2. Objetivo

El objetivo de este documento es recoger las Recomendaciones sobre: Criterios mínimos de seguridad y calidad que se deben cumplir para la obtención de plasma proveniente de donantes “convalecientes” del COVID-19, teniendo en consideración, y por este orden, las siguientes premisas:

- La seguridad del donante
- La seguridad del personal sanitario involucrado en el proceso y
- La seguridad y calidad del producto obtenido.

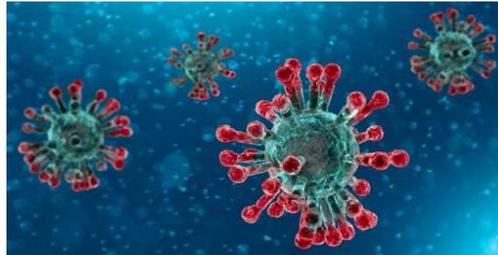
Dichos criterios se establecen en consonancia con las Directrices de la Comisión Europea, con el objetivo de **contribuir** a la obtención de resultados, que a gran escala, permitan demostrar la seguridad y calidad del plasma convaleciente para transfusión, y apoyar así, una respuesta terapéutica alternativa a la crisis originada por el COVID-19.

3. Algunos aspectos de interés

- Los primeros casos humanos de COVID-19 se identificaron en Wuhan (China) en diciembre de 2019. Aunque China no ha podido confirmar la fuente exacta del virus, las autoridades sospechan que el brote se originó en un mercado de esta ciudad en el que se realizaban "transacciones ilegales de animales salvajes" y que el virus se transmitió originalmente de un animal a un humano. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae. Los coronavirus son una familia amplia de virus, pero se sabe que solo seis (el nuevo sería el séptimo) infectan a las personas.



- Estructura viral: virus pleomórfico redondo con envoltura y espículas en su superficie externa. Contiene una cadena simple de RNA en sentido positivo. El virus se adhiere a los receptores de las células blanco por medio de las espículas de glucoproteínas.



- Los pacientes contagiados experimentan diversos síntomas, entre ellos, dificultad respiratoria, fiebre, tos seca, dolor muscular, disnea y hallazgos radiológicos de infiltrados pulmonares bilaterales.
- El periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días.
- Según la información disponible hasta el momento, en España, la letalidad de los casos de COVID-19 notificados al Centro Nacional de Epidemiología, es de 7,6%, con un rango desde 0% para los menores de 15 años hasta el 24,3 % para los mayores de 80 años (estos resultados deben ser confirmados en posteriores análisis).
- Se desconoce la eficacia del uso de plasma o inmunoglobulinas de pacientes convalecientes de COVID-19 en el tratamiento de pacientes graves, pero existen algunos estudios, reducidos, que pudieran avalar su posible eficacia.
- En el momento actual, la pandemia de COVID-19 es una situación en la que claramente el plasma procedente de pacientes recuperados podría ser un gran apoyo al tratamiento de la enfermedad. El uso de plasma de convalecientes de COVID-19 en pacientes infectados, se considera actualmente **terapia experimental**, y en este sentido, al objeto de demostrar su eficacia, lo ideal es **promover la realización de ensayos clínicos aleatorizados**, y por tanto favorecer la inclusión de pacientes en estos ensayos cuando cumplan con los criterios de selección.
- No obstante, en la crítica situación en la que nos encontramos, y dado que los ensayos clínicos tardarán un tiempo significativo en producir resultados, se considera pertinente que en paralelo, se haga un **uso controlado del plasma hiperinmune transfundido**, mediante **estudios observacionales**.



- Existen tests disponibles que permiten determinar los niveles de anticuerpos en sangre y/o plasma de potenciales donantes. Por ello, las unidades de plasma obtenidas se deberán testar para confirmar la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 IgG.
- 4. Autorización e instituciones encargadas de la selección de donantes, extracción, procesamiento, almacenamiento y distribución de unidades de plasma convaleciente de COVID-19**
- Las actividades de donación, obtención, procesamiento, almacenamiento y realización de pruebas, se realizarán en los **centros existentes autorizados** para dichas actividades, según se especifica en la legislación vigente correspondiente.
 - La extracción, procesamiento y almacenamiento de plasma de donantes convalecientes de COVID-19 es técnicamente similar al procedimiento de donaciones de plasma para uso transfusional, por lo que se recomienda que dicha actividad sea realizada por personal entrenado en el ámbito de la donación.
 - Los Centros de Transfusión (CT), deberán cumplir con los criterios descritos en el presente documento, al objeto de permitir la creación de registros nacionales e internacionales (UE) de plasma de convaleciente de COVID-19.
 - En consonancia con el punto anterior, los Centros de Transfusión deberán recoger los datos tal como se definen más adelante, y será condición previa a cumplir, antes de distribuir el plasma convaleciente de COVID-19 a los hospitales.
 - Tal como establece el Artículo 5 del RD 1088/2005, se garantizará a los donantes la confidencialidad de toda la información facilitada al personal autorizado relacionada con su salud, de los resultados de los análisis de sus donaciones, así como de la trazabilidad futura de su donación, y de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
 - En la donación de plasma de donantes convalecientes de COVID-19 se deberán mantener los principios de altruismo y donación no remunerada, así como recabar un documento de consentimiento informado.
 - Idealmente los donantes de plasma de convalecientes deberían ser reclutados a través de registros nacionales/regionales de pacientes y/o donantes que se infectaron con COVID-19 y se recuperaron. Alternativamente, los posibles donantes pueden identificarse mediante la colaboración de los hospitales donde han sido tratados. Las estrategias de intercambio de datos personales deben cumplir con la legislación vigente de protección de datos nacional y europea.



Recomendaciones

1. Selección de donantes de plasma convalecientes de COVID-19

Los potenciales donantes deberán cumplir los siguientes **requisitos**:

- Diagnóstico previo de COVID-19 documentado por una prueba de laboratorio o historia clínica con síntomas claramente compatibles con COVID-19, cuando la prueba no haya sido realizada.
- Antes de la donación, debe de haber transcurrido un periodo mínimo 14 días desde la recuperación total, o al menos 14 días desde la evidencia, mediante prueba de laboratorio, de la eliminación del RNA viral del tracto respiratorio superior.
- Personas asintomáticas, con prueba confirmada de COVID-19 en aislamiento preventivo, pueden también donar plasma, una vez transcurridos como mínimo, 14 días desde la finalización de su cuarentena (esta se establece en 14 días contados a partir de la prueba positiva).
- Los Centros de Transfusión podrían retrasar el momento de la extracción de plasma cuando se tengan evidencias respecto al momento de la producción óptima y máxima de anticuerpos en personas recuperadas de COVID-19.
- Los donantes no tendrán antecedentes de transfusión. Además, en caso de donantes femeninos, no deben tener historia gestacional o abortos previos, o bien deberán tener anticuerpos anti HLA/HPA/HNA negativos.
- El candidato a donante será sometido a un reconocimiento médico previo a cada extracción, que garantice el cumplimiento de los criterios y requisitos establecidos en el RD 1088/2005.
- La serología y prueba NAT será negativa para los virus VHB; VHC; HIV 1-2, así como una prueba serológica negativa para sífilis y/o cualquier otra enfermedad transmisible, teniendo en cuenta los antecedentes epidemiológicos del candidato.
- Se asegurará la presencia de anticuerpos positivos IgG frente al SARS-CoV-2.
- Se deberán evitar las excepciones en los criterios utilizados de forma habitual en la detección de enfermedades infecciosas por el potencial riesgo de cometer errores graves. En nuestro país estos criterios se compilan en el RD 1088/2005 arriba referenciado.



2. Extracción

- La extracción se realizará en centros autorizados para ello, según se especifica en el art. 28, apartado a) y art.29, punto 1 del RD.1088/2005.
- La donación de plasma se realizará por el procedimiento de plasmaféresis. Sólo cuando esto no sea posible, el plasma se podrá obtener a través de la donación de sangre total.
- En donaciones de aféresis, se recomienda extraer un volumen máximo de plasma del 15% de la volemia del donante. Como anticoagulante se utilizará ACD-A o similar. En los casos en que no se use compensación se recomienda no sobrepasar la extracción de 600 ml.
- El intervalo entre dos sesiones de plasmaféresis no debe ser inferior a 48h. y en los casos en que la frecuencia de donación sea superior a dos sesiones por semana, se realizarán determinaciones de proteínas totales al menos con carácter semanal. El plasma obtenido se dividirá antes de su congelación en 2-3 unidades (ejemplo 3 unidades de 200 ml).
- Cualquier reacción adversa grave en el donante, deberá notificarse a la autoridad competente sin demora.

3. Etiquetado

- El etiquetado de las unidades de plasma se realizará según los requisitos establecidos en el RD 1088/2005 (anexo XI).
- Además, la etiqueta deberá permitir la **identificación inequívoca** del uso terapéutico de estas unidades, y la misma incluirá al menos :
 - La información de Anticuerpos anti SARS-CoV-2 IgG positivos, y
 - Que su uso sea exclusivo para el tratamiento de pacientes diagnosticados de COVID-19
- En la etiqueta deberá constar que es producto exclusivo para investigación (ensayo clínico o estudio observacional).
- En el caso que el plasma haya sido sometido a algún tipo de reducción de patógenos o cuarentena, se hará constar en la etiqueta.



4. Pruebas del plasma

- Se recomienda la medición de los títulos de anticuerpos (Acs) neutralizantes del SARS-CoV-2 en el plasma donado. Se sugiere que los títulos de Acs neutralizantes deberían ser superiores a 1:320, si bien umbrales inferiores también podrían ser efectivos.
- Ante la evidente dificultad de disponer de Acs neutralizantes, se debe realizar una prueba de presencia de Acs anti-SARS-CoV-2 IgG antes de su liberación.
- En el caso en el que se establezca una correlación adecuada entre la actividad neutralizante y las pruebas de anticuerpos IgG, estas últimas podrían reemplazar a las pruebas de anticuerpos neutralizantes.
- Se aconseja guardar congeladas muestras adicionales del plasma para estudios posteriores, extraídas en el momento de la donación.

5. Almacenamiento, y transporte tras la descongelación de unidades de plasma de donante convaleciente de COVID-19

- Las unidades de plasma se almacenarán en equipos específicos, separado de otras unidades plasmáticas de uso transfusional.
- La congelación de las unidades de plasma a temperaturas inferiores a -25°C, permite un almacenamiento 36 meses; entre -18°C y -25°C, 3 meses.
- El transporte de las unidades se realizará de forma tal, que se mantenga la congelación.
- La conservación de las unidades de plasma una vez descongeladas será entre 2 y 6°C, hasta 24 horas.

6. Distribución y consideraciones para el uso terapéutico del plasma obtenido a partir de donantes convalecientes de COVID-19

- El plasma convaleciente debe ser distribuido por los CT a petición de un hospital en las siguientes circunstancias:
 - a) El paciente está diagnosticado de COVID-19;
 - b) Se encuentra hospitalizado debido a una enfermedad grave o por riesgo de enfermedad grave;
 - c) Ha otorgado consentimiento informado



- La incertidumbre sobre la eficacia del plasma convaleciente en el tratamiento de personas con COVID-19 debe comunicarse a los posibles receptores, ya formen parte de un ensayo clínico, o de un estudio observacional. El objetivo es evitar fomentar falsas expectativas, así como garantizar que los posibles receptores toman decisiones sobre el tratamiento, correctamente informados.
- Los Centros de Trasmisión deberán de tratar de distribuir componentes con los títulos de anticuerpos lo más altos posibles.
- La dosis de plasma a transfundir deberá ajustarse al volumen plasmático del receptor.
- Todos los pacientes que reciban plasma de convaleciente, estarán incluidos, o bien en un ensayo clínico o en un estudio observacional.
- El plasma convaleciente para uso en un ensayo clínico aprobado, debe distribuirse de acuerdo con el protocolo de ese ensayo y de conformidad con la legislación.
- Se respetará la compatibilidad ABO del plasma con el posible receptor.
- Se recabará un consentimiento informado del receptor en el que se detallen los potenciales efectos adversos generales del plasma, y los específicos del ensayo concreto del que se trate.
- Todo el proceso desde la selección de los donantes, procesamiento, etiquetado, almacenamiento y distribución, se realizará en instituciones debidamente autorizadas. Dichas instituciones deben disponer de todas las garantías que acrediten la correcta práctica de los procedimientos.

7. Contribución a una base de datos Nacional y Europea

- Con el fin de apoyar la vigilancia de la donación y el uso de plasma convaleciente, la Comisión Europea, albergará una base de datos, de conformidad con las Regulaciones de Protección de Datos 2016/679 y 2018/17/25, que coordinará la European Blood Alliance (EBA).
- Los hospitales participantes deberán proporcionar información específica al Centro de Transmisión que le distribuyó el plasma. Esta información debe incluir al menos los siguientes parámetros:
 1. Género, rango de edad (30-39, 40-49, etc.), comorbilidades
 2. Momento de la transfusión (en días desde el inicio de la enfermedad)
 3. Número, volumen y título de anticuerpos de la unidad transfundida (s)
 4. Tratamientos administrados al paciente en paralelo (que no sean cuidados de apoyo)



5. Síntomas clínicos y parámetros de laboratorio: de acuerdo con la escala de progresión de la OMS (Anexo I) en la siguiente secuencia temporal:

- Antes de la transfusión.
- > 5 días después de la transfusión
- Al alta (si el paciente sobrevive)

6. Cualquier reacción adversa grave o evento posiblemente relacionado con la transfusión.

7. Duración de la hospitalización (si no hay muerte).

- A su vez, los datos arriba enumerados recogidos por los Centros de Transfusión, serán suministrados, debidamente codificados, a la Unidad de Hemovigilancia del Ministerio de Sanidad, que desarrollará una base de datos nacional, y que será el órgano responsable de registrar la información recibida en la base de datos a nivel europeo (Anexo II).
- Los datos de los ensayos clínicos controlados se analizarán primero de acuerdo con el plan de análisis predefinido en el protocolo de cada ensayo clínico y se publicarán lo antes posible. En esta circunstancia, los datos mínimos arriba citados también deben comunicarse a la base de datos nacional y europea, para permitir el metanálisis en un conjunto de datos más amplio.
- La Comisión Europea, elaborará informes estándar para la Comisión, Autoridades Competentes de los EEMM y la EBA.
- Acceso a la Base datos de la UE sobre plasma convaleciente:
Los datos que no identifiquen al donante o paciente serán accesibles al público y la base de datos estará vinculada al espacio “Open Science Cloud para COVID-19”. Esto permitirá una evaluación periódica y respaldará la actualización y mejora de los protocolos de recolección, pruebas, procesamiento, almacenamiento y distribución.

8. Trazabilidad. Sistema de Hemovigilancia

Se deberá mantener la trazabilidad entre donantes y receptores. En este sentido, se dispondrá de un registro específico.

La comunicación de reacciones y eventos adversos graves acaecidos en los receptores se deberán comunicar, de manera proactiva, por los servicios hospitalarios de transfusión a los CT, quien a su vez los comunicará, sin demora, a la Unidad de Hemovigilancia del Ministerio de Sanidad. Esta comunicación resulta preceptiva independientemente del ámbito de uso del plasma, es decir, ya sea plasma transfundido en un ensayo clínico controlado o en un estudio observacional. Esta información deberá incluirse por las Autoridades Sanitarias en el ejercicio anual de informes de la UE (SARE).

ANEXO I
Síntomas clínicos y parámetros de laboratorio

| Escala de progresión. OMS | Descripción | Puntuación |
|---------------------------------|---|------------|
| NO infectado | NO infectado; no detección RNA viral | 0 |
| Ambulatorio | Asintomático; detección RNA viral | 1 |
| Ambulatorio | Sintomático. Independiente | 2 |
| Ambulatorio | Sintomático. Necesidad de asistencia | 3 |
| Hospitalizado. Enfermedad leve | Hospitalizado. Sin oxígeno | 4 |
| Hospitalizado. Enfermedad leve | Hospitalizado. Oxígeno con mascarilla o puntas nasales | 5 |
| Hospitalizado. Enfermedad grave | Hospitalizado. Oxígeno por NIV o flujo alto | 6 |
| Hospitalizado. Enfermedad grave | Intubación o ventilación mecánica. PO ₂ /FIO ₂ ≥ 150. O SpO ₂ /FO ₂ > 200 | 7 |
| Hospitalizado. Enfermedad grave | Ventilación mecánica. (pO ₂ /FIO ₂ < 150, o SpO ₂ /FIO ₂ < 200), o vasopresor (norepinefrina > 0,3 microg/Kg/min) | 8 |
| Hospitalizado. Enfermedad grave | Ventilación mecánica. pO ₂ /FIO ₂ < 150, y vasopresor (norepinefrina > 0,3 microg/Kg/min) o diálisis o ECMO | 9 |

ANEXO II

**DIAGRAMA COMUNICACIÓN DATOS
PLASMA de DONANTE CONVALESCIENTE de COVID-19
(PDC-COVID-19)**





Referencias

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA. Stockholm 20 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-supply-substances-human-origin.pdf>
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid Risk Assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update Stockholm 25 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>
3. World Health Organization Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). 20 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-(covid-19))
4. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report-65. 25 March 2020 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200325-sitrep-65-covid-19.pdf?sfvrsn=ce13061b_2
5. World Health Organization. WHO Blood Regulators Network (BRN) Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus* September 2017 https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1
6. Food and Drug Administration (FDA) *Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs*. 24 March 2020 <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-ind>
7. Food and Drug Administration (FDA) *Guidance on conduct of clinical trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards*. March 2020
8. Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide. AABB's Resources for: FDA's Updated Information for Blood Establishments Regarding The novel Coronavirus (COVID-19). Outbreak. March 2020
9. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev*. 2020 Feb 21
10. Kai Duan and col: The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study . <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1>
11. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 27.
12. Wong HK et al Practical limitations of convalescent plasma collection: a case scenario in pandemic preparation for influenza A (H1N1) infection. *Transfusion*. 2010 Sep;50(9):1967-71.
13. Hung IF et al Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):447-56
14. Asia Pacific Blood Network. APBN Rapid Brief White Paper. 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2); Expected challenges and risks to blood safety. 17 February 2020



15. European Directorate for the Quality of Medicines and Helathcare (EDQM) Council of Europe European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion. (CD-P-TS). Guide to the preparation, use and quality assurance of Blood components.19th Edition.. <https://www.edqm.eu/en/blood-guide>
16. World Health Organization WHO Guidelines on blood donor selection. http://www.who.int/bloodsafety/publications/guide_selection_assessing_suitability.pdf
17. World Health Organization. WHO/CDC/IFRC implementation guidelines: Blood donor counselling http://www.who.int/bloodsafety/voluntary_donation/Blooddonorcounselling.pdf?ua=1
18. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.
19. Informe nº 22. *Situación de COVID-19 en España*. 13 de abril de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII)
20. European Commission. “An EU programme of COVID-19 convalescent plasma, collection and transfusion. Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use”. Version 1.0 April 4 2020