



***RECOMENDACIONES PARA LA OBTENCIÓN DE PLASMA
DE DONANTES CONVALECIENTES DE LA ENFERMEDAD
DEL VIRUS ÉBOLA (EVE)***

Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST)

Versión 1.0 - 8 de octubre de 2014
Addendum – 28 de octubre de 2014



Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de la Enfermedad del Virus Ébola (EVE)

1. Introducción

La reciente epidemia de fiebre debida al virus Ébola (VE) constituye un riesgo de salud internacional que requiere la toma 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 VE. La utilización de suero o plasma de pacientes curados de VE (donantes convalecientes), como fuente de anticuerpos neutralizantes en pacientes infectados agudos, es una terapéutica recientemente utilizada.

La organización mundial de la salud (OMS) ha elaborado una guía sobre este tipo de donaciones dirigida al tratamiento empírico de los pacientes infectados por Ébola. Dicha guía recomienda que sólo se acepten donaciones procedentes de donantes que en el momento de efectuar la donación, ya hayan sido dados de alta, que cumplan con los requisitos de encontrarse clínicamente asintomáticos, y que las pruebas de detección del virus (Zaire ebolavirus) sean repetidamente negativas en dos determinaciones, con un intervalo de 48h.

2. Objetivo

Redactar las Recomendaciones sobre: Criterios mínimos de seguridad y calidad que se deben cumplir para la obtención de plasma proveniente de donantes “convalecientes” del VE, 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.

3. Elementos de Riesgo

Lo constituyen, además del riesgo para la salud del propio donante, la posibilidad de que los donantes puedan transmitir el VE al personal involucrado en la obtención y procesamiento de las unidades de plasma, o bien transmitir cualquier otro tipo de infección a los pacientes susceptibles de recibir dicha terapia.

La presencia y concentración de VE en órganos, tejidos, sangre y otros fluidos cambia con el curso de la infección. Tras la recuperación de la fase aguda, los pacientes pueden continuar excretando virus vivos e infectivos durante largos períodos.

La convalecencia de la EVE es larga, y a menudo va acompañada de secuelas como mielitis, hepatitis persistente, psicosis o uveítis. No existen datos concluyentes relativos al período virémico tras la recuperación, aunque se ha comprobado la presencia de virus en leche materna y semen después de haber desaparecido en sangre.

La evidencia existente de que el VE puede persistir durante cierto tiempo tras la recuperación, es aún insuficiente para definir un período de exclusión específico en donantes que han superado la enfermedad.

4. Aspectos de interés

- El VE es un virus encapsulado, RNA de la familia *Filoviridae*.



- El VE produce fiebre hemorrágica en humanos, con morbilidad/mortalidad elevada, que puede alcanzar el 90%.
- El reservorio de los filovirus suele encontrarse en primates y en murciélagos. Existen también datos que indican que los cerdos y perros podrían también actuar como reservorio del VE
- La epidemia en humanos se inicia a través del consumo de carne de dichos animales, o a través de las heces y orina de los mismos; como es el caso de las cuevas donde habitan murciélagos.
- En España se han identificado virus *Cuevavirus* (de la familia *Filoviridae*) en murciélagos; con lo que existe la posibilidad de que puedan actuar también como reservorio.
- El origen de la actual epidemia de VE se encuentra en Guinea. A fecha actual existen dos focos epidémicos; uno en el oeste de África; que afecta a Guinea, Sierra Leona, Senegal, Liberia y Nigeria y otro en la República Democrática del Congo; ha sido notificado además un caso en EEUU. (Tabla 1)



Tabla 1: Casos de VE y mortalidad. Ref: <http://healthmap.org/ebola/#timeline>

6 de octubre de 2014	casos	muertes	mortalidad
Guinea	1199	739	61,6%
Sierra Leona	2437	623	25,6%
Senegal	1	0	0,0%
Liberia	3834	2069	54,0%
Nigeria	20	8	40,0%
Congo	70	43	61,4%
EEUU	1	0	0,0%
España	1	0	0,0%
Total	7561	3482	46,1%

- La presencia de los antígenos virales deja de estar presente en pacientes infectados que sobreviven después de las 3 semanas. Las pruebas genómicas no detectan el virus a partir de los 90 días, y en la mayoría, a partir de los 2 años.
- Los pacientes convalecientes mantienen títulos elevados de anticuerpos anti-VE por muchos años
- No existe protección cruzada entre las cinco diferentes especies del género *Ebolavirus*, por lo que su potencialidad terapéutica se limita específicamente a la infección por cada especie del VE
- Se desconoce la eficacia del uso de plasma o inmunoglobulinas de pacientes convalecientes de VE en el tratamiento de pacientes agudos, pero existen datos que avalan su posible eficacia en base a modelos animales, o en otras epidemias de virus similares al VE.
- La posible utilidad terapéutica de este tipo de plasma no es sólo para el tratamiento de pacientes ya enfermos, sino también para la profilaxis de personas expuestas, que no han desarrollado aún la infección. Su mayor eficacia se presupone cuando se usa en fases precoces de la enfermedad, en las que la viremia es aún baja.
- El uso de plasma de convalecientes de VE en pacientes infectados agudos, se considera actualmente terapia experimental. Se recomienda por ello promover la realización de ensayos clínicos al objeto de demostrar su eficacia. A tales efectos, existen ya test disponibles que permiten determinar los niveles de anticuerpos neutralizantes en sangre y/o plasma de potenciales donantes. Las unidades de plasma obtenidas se testarán para la titulación de anticuerpos neutralizantes del VE y así, poder conocer su eficacia.



Recomendaciones

1. Selección de donantes de plasma convalecientes de VE.

Se recomienda que los potenciales donantes cumplan los siguientes **requisitos**:

- El candidato a donante será sometido a un reconocimiento médico previo a cada extracción, que garantice en la medida de lo posible, el cumplimiento de los criterios y requisitos establecidos en el RD 1088/2005
- Se recomienda que cualquier cambio en la aplicación de los mencionados estándares sea permitido exclusivamente en situaciones de extrema necesidad o urgencia. Los criterios de edad para la donación pueden no ser considerados, permitiéndose donar a menores de 18 o mayores de 65 años. Los menores de 18 años deberán donar con consentimiento paterno
- Se recomienda dosificación de proteínas totales; debiendo ser superior a 60 g/l.
- La serología y prueba NAT será negativa para los virus VHB; VHC; HIV 1-2 y prueba serológica para sífilis y/o cualquier otra enfermedad transmisible por los componentes sanguíneos. En este sentido se recomienda la aplicación en la medida de lo posible, de las pruebas infecciosas del RD 1088/2005. Es de especial interés destacar que los países afectados son endémicos para paludismo y/o otras infecciones transmisibles por la sangre. Por ello se recomienda, que las pruebas incluyan necesariamente la detección del paludismo, y en su caso y según procedencia, serología para el HTLV, así como el subtipo O del VIH el en caso de que el donante proceda de Guinea.
- Debe presentar un resultado indudable negativo para infección activa por VE mediante prueba genómica, con dos determinaciones negativas en el intervalo de 48 horas. Se recomienda que la prueba NAT para VE, se realice en instituciones designadas para el tratamiento de pacientes con VE, ante la eventualidad de que alguno de estos donantes continuara presentando datos de enfermedad. Los potenciales donantes se remitirán a las instituciones dedicadas a la extracción y procesamiento del plasma sólo cuando el resultado de la prueba genómica para VE sea repetidamente negativo.
- Se asegurará la presencia de anticuerpos positivos frente al VE, y si es posible, con la determinación del título de anticuerpos neutralizantes.
- Se recomienda 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 de unidades de plasma

- La extracción se realizará en centros autorizados específicamente para ello.
- Se recomienda extraer un volumen máximo de plasma del 15% de la volemia del donante, con compensación isovolumétrica con suero salino al 0,9%, y utilizar citrato como anticoagulante (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, y siempre que el donante mantenga niveles superiores a los 60g/dl de proteínas.

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 microbiológica específica (prueba NAT para VE), y
 - Que su uso sea exclusivo para el tratamiento de pacientes con sospecha o confirmación de EVE.

4. Almacenamiento, transporte y uso tras la descongelación de unidades de plasma de donantes convalecientes de VE.

- Las unidades de plasma se almacenarán en equipos específicos, separado de otras unidades plasmáticas de uso transfusional.
- Dado que el objetivo de estas unidades no es la aportación de factores de coagulación (más termosensibles), sino el aporte de inmunoglobulinas (proteínas más termoestables), las condiciones de almacenamiento pueden ser más laxas que en el caso de unidades de plasma para uso transfusional.
- La congelación de las unidades de plasma a temperaturas inferiores a -25°C, permite un almacenamiento de hasta 36 meses. Esta caducidad es susceptible de ser ampliada si se mantiene la congelación
- 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.

5. Trazabilidad

Se deberá mantener la trazabilidad entre donantes y receptores.

6. Instituciones encargadas de la selección de donantes, extracción, procesamiento y almacenamiento

- La extracción, procesamiento y almacenamiento de plasma de donantes convalecientes de VE 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.
- Se recomienda que todo el proceso desde la selección de los donantes, procesamiento, etiquetado, almacenamiento y distribución, se realice en una institución específicamente autorizada. Dichas instituciones deben disponer todas las garantías que acrediten la correcta práctica de los procedimientos.
- 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, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- En la donación de plasma de donantes convalecientes de VE se recomienda mantener los **principios de altruismo y donación no remunerada**, así como recabar un documento de consentimiento informado

7. Consideraciones para el uso terapéutico del plasma obtenido a partir de donantes convalecientes del VE.

- Se recomienda respetar siempre que sea posible la compatibilidad ABO del plasma con el posible receptor; si bien, existen estudios que demuestran la escasa morbilidad por el uso de plasma no compatible en situaciones de emergencia.



Referencias utilizadas

1. Use of Convalescent Whole Blood or Plasma Collected from Patients Recovered from Ebola Virus Disease for Transfusion, as an Empirical Treatment during Outbreaks. Interim Guidance for National health Authorities and Blood Transfusion Services. Organización Mundial de la Salud (Version 1.0 September 2014)
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk of transmission of Ebola virus via donated blood and other substances of human origin in the EU, 6 October 2014. Stockholm: ECDC; 2014
3. 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.
4. Ebola-Underscoring the Global Disparities in Health Care Resources. Anthony S. Fauci. N Engl J Med 2014; 371:1084-1086. September 18, 2014
5. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. Susan L. Stramer, F. Blaine Hollinger, Louis M. Katz, Steven Kleinman, Peyton S. Metzel, Kay R. Gregory and Roger Y. Dodd. Transfusion Volume 49, August 2009 Supplement
6. Kuhn JH, Becker S, Ebihara H et al. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. Arch Virol 2010;155(12):2083-2103
7. Ksiazek TG, Rollin PE, Williams AJ et al. Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): virus, virus antigen, and IgG and IgM antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. J Infect Dis 1999;179 Suppl 1:S177-S187.
8. Rowe AK, Bertolli J, Khan AS et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. Commission de Lutte contre les Epidémies a Kikwit. J Infect Dis 1999;179 Suppl 1:S28-S35.
9. Maiztegui JI, Fernandez NJ, de Damilano AJ. Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine haemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. Lancet 1979;2(8154):1216-1217
10. World Health Organization. Position Paper on Collection and Use of Convalescent Plasma or Serum as an Element in Filovirus Outbreak Response [Internet (English only)]. Blood Regulators Network page, WHO HQ website: World Health Organization (WHO) Blood Regulators Network (BRN); 2014 [updated 14 August 2014; cited 16 September 2014]. Guidelines]. Available from: http://www.who.int/bloodproducts/brn/brn_positionpaperconvplasmafiloviruses_finalweb14august2014.pdf
11. Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, Kuvula K, Bwaka A, Kipasa M, Colebunders R, Muyembe-Tamfum JJ.. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. International Scientific and Technical Committee. J Infect Dis 179 Suppl 1:S18-23, 1999.
12. Statement on the WHO Consultation on potential Ebola therapies and vaccines <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-therapies-consultation/en/>
13. Luke TC, Casadevall A, Watowich SJ, Hoffman SL, Beigel JH, Burgess TH. Hark back: Passive immunotherapy for influenza and other serious infections. Crit Care Med. 2010 Apr;38(4 Suppl):e66-73.
14. WHO Checklist for essential items for blood transfusion in emergency settings http://www.who.int/entity/bloodsafety/transfusion_services/essential-items_bts.pdf?ua=1
15. WHO Guidelines on blood donor selection http://www.who.int/bloodsafety/publications/guide_selection_assessing_suitability.pdf
16. WHO Guidelines on drawing blood: Best practices in phlebotomy http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599221_eng.pdf?ua=1
17. WHO/CDC/IFRC implementation guidelines: Blood donor counselling http://www.who.int/bloodsafety/voluntary_donation/Blooddonorcounselling.pdf?ua=1



18. WHO Manual on the management, maintenance and use of blood cold chain equipment
http://www.who.int/entity/bloodsafety/Manual_on_Management,Maintenance_and_Use_of_Blood_Cold_Chain_Equipment.pdf?ua=1
19. Case definition recommendations for Ebola or Marburg Virus Diseases
<http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ebola-case-definition-contact-en.pdf?ua=1>
20. WHO Clinical Use of Blood Handbook
http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Handbook_EN.pdf?ua=1
21. WHO Global Malaria Programme: Country antimalarial drug policies by regions
http://www.who.int/malaria/am_drug_policies_by_region_afro/en/
22. WHO Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed filovirus haemorrhagic fever in health-care settings, with focus on Ebola, WHO, Geneva, 2014.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130596/1/WHO_HIS_SDS_2014.4_eng.pdf?ua=1&ua=1
23. WHO Guidance: How to safely collect blood samples from persons suspected to be infected with highly infectious blood-borne pathogens
<http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/blood-collect-en.pdf?ua=1>



***Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes
de la enfermedad del virus del Ébola (EVE)***

ADDENDUM

1. Persona responsable

- Se designará una persona que será responsable de cada unidad de plasma de donante convaleciente de VE (PDCEVE)
- La persona designada será responsable de la custodia, y en su caso, del suministro de PDCEVE

2. Autorización para su utilización

- Por su carácter extraordinario, y dado que se trata de una terapia experimental, el uso de PDCEVE, requerirá de autorización previa por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI)

Cuando un centro solicite PDCEVE para su utilización, la institución específicamente autorizada para su elaboración y custodia, previo a su envío, comunicará tal solicitud al MSSSI

- El centro receptor adoptará todas las medidas necesarias para que pueda procederse a un seguimiento adecuado y garantizar la trazabilidad donante-receptor. En este sentido, dispondrá de un registro específico

3. Autorización para su salida fuera de España

- El suministro de PDCEVE fuera de España, en el ámbito de la Unión Europea o a terceros países, requerirá de autorización expresa del MSSSI, con arreglo a lo dispuesto en el artículo 38.2 de la Ley 14/1986, de 25 de abril (RDL 1986\1316), en materia de vigilancia y control de los posibles riesgos para la salud derivados de la importación, exportación o tránsito de mercancías