

Alteraciones hematológicas y COVID-19

Hematological disorders and COVID-19

Joan Besalduch

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

Correspondencia

Joan Besalduch
Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears
E-mail: joan.besalduch@gmail.com

Recibido: 1 -IX - 2020

Aceptado: 2 - XI - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.69

Resumen

Este trabajo analiza las alteraciones hematológicas en enfermos con infección por SARS-CoV-2. Los pacientes de COVID-19, presentan en general una clínica respiratoria. Muchos pacientes con infección COVID-19 severa, desarrollan complicaciones tromboembólicas relacionadas con la coagulopatía, que se asocian a deterioro respiratorio y muerte. Los estudios de la hemostasia en estos pacientes pueden confundirse con el de otras alteraciones, que se ven de forma regular en la coagulación intravascular diseminada, sepsis o microangiopatía trombótica. Sin embargo, tanto la clínica como los datos de laboratorio, son diferentes a los presentados por esta enfermedad. La infección COVID-19 grave parece causar una profunda alteración del sistema de la coagulación con cambios inflamatorios combinados con lesiones endoteliales, con la liberación de factor Von Willebrand y activadores del plasminógeno. Esta coagulopatía contribuye a la trombosis microvascular, la deposición de fibrina y las complicaciones tromboembólicas.

Todo ello, ha puesto de manifiesto la necesidad de utilizar tratamientos anticoagulantes, normalmente heparinas de bajo peso molecular, en dosis profilácticas o terapéuticas.

Por otra parte, se discute la utilización del plasma de donante convaleciente para el tratamiento de esta enfermedad, y el papel de los grupos sanguíneos del sistema ABO en la incidencia y gravedad de la infección.

Palabras clave: Coagulopatía, D-Dimero, heparina de bajo peso molecular, COVID-19, Plasma Inmune.

Abstract

This work analyses haematological alterations in patients with SARS-CoV-2 infection. Patients with COVID-19 generally have respiratory pathology. Many patients with severe COVID-19 infection develop thromboembolic complications related to coagulopathy, which are associated with respiratory deterioration and death. Hemostatic studies in these patients may be confused with other alterations, which are seen on a regular basis in disseminated intravascular coagulation, sepsis or thrombotic microangiopathy. However, both the clinical and the laboratory data are different from those presented by this disease. Severe COVID-19 infection appears to cause a profound alteration of the coagulation system with inflammatory changes combined with endothelial lesions, with the release of Von Willebrand factor and plasminogen activators. This coagulopathy contributes to microvascular thrombosis, fibrin deposition and thromboembolic complications.

All this has highlighted the need to use anticoagulant treatments, usually low molecular weight heparins, in prophylactic or therapeutic doses.

On the other hand, the use of convalescent donor plasma for the treatment of this disease is discussed, as well as the role of the blood groups of the ABO system in the incidence and severity of infection.

Keywords: Coagulopathy, D-dimer, low molecular weight heparin, COVID-19, Convalescent plasma.

Introducción

La infección por el SARS-CoV-2, que origina la COVID-19, puede presentarse inicialmente con unos hallazgos clínicos inespecíficos, principalmente respiratorios. Se sabe que el virus se une a receptores ACE-2, expresados en las células endoteliales respiratorias, desde donde entra en el organismo. La replicación viral produce una respuesta caracterizada en los casos graves por una disregulación de la inflamación y la coagulación.

Entre las alteraciones hematológicas que produce esta infección, se supo desde el principio, que estaba asociada a linfopenia, trombocitopenia y alteraciones de la coagulación, que inicialmente se identificaron como Coagulación Intravascular Diseminada (CID).

Ninguna de estas manifestaciones es extraña a una neumonía vírica de las conocidas que frecuentemente iban ligadas a una excesiva respuesta inflamatoria con secreción de citoquinas.

El grado de linfopenia se ha ligado a la severidad y mortalidad por la infección, sobre todo en lo referente al descenso de los linfocitos T8. A medida que surgían las diferentes descripciones del síndrome se evidenció, que en los casos graves existía también una elevación importante del D-Dímero, del Fibrinógeno, del Factor VIII, del Factor V y del Factor Von Willebrand (FVW)¹⁻⁶.

Todo ello ocurría con una discreta trombocitopenia y con valores casi normales de los tiempos plasmáticos de la coagulación. Por ello, en la mayoría de los casos, no se trataba de una CID, porque no había consumo de factores de la coagulación ni trombocitopenia ni tampoco existían signos de microangiopatía. Tampoco se parecía a una trombosis inducida por cáncer, ni a la tormenta de citoquinas ligada a tratamientos inmunológicos con receptores antigénicos de células T.

Los casos de hipercoagulabilidad en enfermos graves fueron cada vez más evidentes, como también lo fue la asociación de los niveles elevados de D-Dímero con la mortalidad⁷⁻⁸.

Sabemos que la elevación de D-Dímero no es específica de trombosis: es frecuente en sepsis, inflamación, cáncer e incluso en el embarazo. También se comenzaron a reportar la oclusión por coágulos de los catéteres venosos y arteriales.

Debido a estos hallazgos, de forma empírica, se comenzaron a utilizar los tratamientos anticoagulantes, unidos a otras terapéuticas, para evitar la progresión de la enfermedad⁹.

Sin embargo, la fisiopatología del daño multiorgánico producida por la COVID-19, sigue siendo un tema de

especulación. Hay pocos datos AP, debido a la escasez de necropsias realizadas. La pregunta es, si la trombosis microvascular es la causa del daño tisular o más bien es el daño tisular la causa de la trombosis.

Tromboinflamación e hipercoagulabilidad en la COVID-19

Aunque los hallazgos principales de la COVID-19 son una respuesta inflamatoria excesiva y alteraciones respiratorias, las manifestaciones hematológicas de esta infección no son raras siendo la principal, como hemos visto, las complicaciones trombóticas, tanto venosas como arteriales.

El rol de las plaquetas y otras células sanguíneas en la fisiopatología de esta enfermedad está en discusión. En el caso de las plaquetas, es conocido su papel en la inducción de trombosis en infecciones víricas, de la misma forma que el daño endotelial induce a la liberación de agonistas de la activación plaquetar y con ello la iniciación de la hemostasia primaria¹⁰⁻¹¹.

La inflamación, puede estar aumentada en pacientes con hipertensión arterial, diabetes, obesidad. Todas estas condiciones inducen a una hiperreactividad plaquetar. Se ha demostrado, que las plaquetas tienen cambios en la expresión génica y en su función en pacientes con COVID-19 y también que, en enfermos críticos ingresados en la UCI por la enfermedad, las plaquetas muestran una hiperagregabilidad con tendencia a unirse a los monocitos mucho mayor que en los enfermos con una infección leve¹²⁻¹³.

Todo ello, induce a pensar en un papel de las plaquetas en la fisiopatología de la enfermedad y en postular la introducción de los anti-agregantes plaquetares en el tratamiento de estos pacientes, aunque aun se precisan más estudios para poder utilizar esta terapia de forma generalizada.

Uno de los mecanismos que distingue una infección por SARS-Cov-2 de otras coagulopatías comúnmente observadas en pacientes con infección grave, es el daño directo a las células endoteliales¹⁴. Esto da lugar a una liberación masiva de componentes celulares endoteliales, como los multímeros del FVW y los activadores del plasminógeno. En pacientes con inflamación sistémica, los niveles de ADAMTS-13 están descendidos, por lo que no pueden degradarse de una manera proporcional los multímeros generados del FVW. Esta acumulación de multímeros induce a la trombosis microvascular¹⁵. Por otra parte, la liberación del activador de plasminógeno da como resultado una generación de plasmina y puede explicar el aumento excesivo de los niveles de D-dímero. Sin embargo, puede haber otros efectos, ya que las infecciones por

coronavirus parecen estar asociadas con una activación típica del sistema fibrinolítico¹⁶.

También se sabe desde hace años, que existe una fuerte conexión entre la coagulación broncoalveolar y la fibrinólisis y la patogénesis del síndrome del distrés respiratorio agudo (ARDS), en el que se produce una deposición de fibrina intrapulmonar. La medición de los factores de coagulación y fibrinólisis en el líquido broncoalveolar ha demostrado que la generación de trombina intrapulmonar, está insuficientemente equilibrada por factores de anticoagulantes fisiológicos y fibrinólisis endógena¹⁷. Últimamente, se ha descrito que la elevación del factor V por encima del rango superior de referencia, se asocia a mayor incidencia de trombosis en pacientes graves ingresados por COVID-19¹⁸.

Todos estos trabajos intentan explicar el mecanismo fisiopatológico de la trombosis en esta enfermedad, que aun no es del todo conocido. Harán falta contribuciones futuras de los numerosos grupos que en estos momentos están estudiando el tema, para poder refinar el tratamiento.

Tratamientos antitrombóticos

Al objetivarse la importancia de la trombosis en los pacientes de COVID-19, se inició de forma empírica el uso de anticoagulantes, fundamentalmente las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM), en dosis profiláctica o terapéutica al observarse un descenso de la mortalidad en los pacientes tratados en diferentes estudios, la mayoría de los cuales retrospectivos^{9,19-22}.

Es interesante valorar el papel de la heparina, con el efecto anticoagulante, añadido al efecto anti-inflamatorio, al ligarse a las moléculas de adhesión L y P Selectina y regular la acción de la Interleuquina-6²³.

En un amplio estudio retrospectivo sobre 4.389 pacientes hospitalizados por COVID-19, se analizaron la asociación de anticoagulación con HBPM y mortalidad, necesidad de intubación, sangrado y hallazgos en la necropsia. En un sub-análisis se estudió la anticoagulación profiláctica vs terapéutica iniciada antes de las 48 h del ingreso de los pacientes. La mortalidad y la necesidad de intubación fue menor en los tratados con anticoagulación, tanto terapéutica como profiláctica en relación al no tratamiento anticoagulante. Apenas hubo diferencia de sangrado mayor entre los grupos²⁴.

Otro estudio de 449 pacientes COVID-19, demostró disminución de la mortalidad en pacientes tratados con HBPM frente a los no tratados, solamente en el grupo con D-Dimero >6 veces el límite alto de la normalidad (32,8% vs 52,4%).²⁵

En un reciente estudio retrospectivo, multicéntrico de

490 pacientes, se correlacionaron diferentes marcadores inflamatorios y de la hemostasia: Proteína C reactiva, Velocidad de Sedimentación, Ferritina, Procalcitonina, D-Dimero, Fibrinógeno, Tiempo de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada, y recuento de plaquetas. Aunque muchos de los marcadores de la inflamación y la coagulación se correlacionaron con resultados clínicos, el D-Dimero fué el mas importante. Los niveles de D-Dimero superiores a 2.500 ng/mL (más de 5 veces el valor límite de la normalidad), se asociaron con 7, 2 y 15 veces la posibilidad de riesgo de trombosis, progresión a enfermedad crítica y mortalidad, respectivamente. El sangrado grave en estos pacientes no fue significativo²⁶.

Aunque el hecho de usar HBPM en cualquier paciente COVID-19 ingresado es generalmente aceptado, hay un debate sobre la dosis a emplear. Dado que hay informes en que la trombosis se produce a pesar del uso profiláctico de la HBPM, la escalada de dosis puede emplearse empíricamente o en función del aumento de los valores D-Dimero. Idealmente, debemos esperar a que los ensayos clínicos aleatorizados en marcha den los resultados, para valorar de una forma exacta que pacientes deben tratarse empíricamente y la dosis a emplear.

De cualquier forma, diferentes Sociedades Científicas, han redactado recomendaciones sobre el uso de anticoagulantes en esta enfermedad. En general las recomendaciones son las de emplear profilaxis en todos los pacientes COVID-19 y dosis terapéuticas en pacientes con factores de riesgo elevados o enfermedad tromboembólica ya establecida²⁷⁻²⁹.

Tratamiento con plasma inmune

El uso de plasma de paciente convaleciente para tratamiento de enfermedades infecciosas es un método comprobado desde hace mas de 100 años en pacientes con difteria y otras enfermedades. Recientemente, debido a las epidemias causadas por diferentes coronavirus, SARS-CoV-1, MERS y SARS-CoV-2, este tipo de tratamiento ha suscitado un interés renovado. Hay datos aislados del uso en pacientes COVID-19 y existen mas de 70 ensayos clínicos en diferentes fases en todo el mundo³⁰⁻³³.

Un aspecto fundamental, para evitar la transmisión de patógenos que puedan existir en el donante, es el de inactivarlos mediante diferentes técnicas ya normalmente utilizadas en los Bancos de Sangre y Centros de Transfusión. Hay diferentes metodologías en la selección de los donantes y en el sistema de transfusión al paciente en estos estudios. Asimismo, se trabaja a nivel industrial para obtener pooles de cientos de donantes, tal y como se realiza para la manufactura de los preparados de inmunoglobulinas

y factores de coagulación. Diferentes Agencias han editado recomendaciones para el uso controlado de este tipo de terapia. Así, en los Estados Unidos ha sido aprobado por la FDA y coordinado por la FDA/Mayo Clinic un programa de acceso ampliado (EAP) que ha llevado al tratamiento de más de 30.000 pacientes a 8 de julio de 2020 (<https://www.uscovidplasma.org>). Un informe preliminar sobre los primeros 20.000 pacientes (66% en unidades de cuidados intensivos) confirma la seguridad (<1% de los acontecimientos adversos graves y 14,9% mortalidad a los 14 días) y sugiere un beneficio en comparación con los resultados con las cohortes históricas, especialmente si se administra CP antes de la ventilación mecánica³⁴. Del mismo modo, el Ministerio de Sanidad Español ha publicado unas Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de la Enfermedad del Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) Versión 2.0 15 de Abril 2020. En ellas, se indica la posibilidad de realizar estudios observacionales, en paralelo a los estudios aleatorizados, ya que estos últimos tardarán un tiempo significativo en producir resultados³⁵.

Con la misma filosofía, la FDA y la Unión Europea^{36,37} ha autorizado recientemente el uso terapéutico del plasma para la COVID-19 de forma urgente, a la vista de los diferentes estudios publicados disponibles, dos de ellos aleatorizados^{32,38}, que han demostrado eficacia y escasos efectos secundarios.

Es de prever, que a medida que se vayan conociendo resultados de los numerosos ensayos en marcha, si estos son positivos, las ramas de los pacientes sin plasma se suspenderán por razones éticas. Lo que si parece claro, es que el uso de plasma en esta situación, ha de ser lo mas precoz posible, para tener los resultados apetecidos.

Grupos ABO y COVID-19

Se ha especulado sobre si las personas con determinados grupos sanguíneos son mas susceptibles de enfermar por el virus o si la enfermedad en ellos es mas grave. Algunos autores han hallado relación entre el grupo A y mayor gravedad e incidencia en comparación con el grupo O. Otros estudios han desmentido esta asociación³⁹⁻⁴¹.

Recientemente un amplio estudio genómico ha hallado relación entre el locus 9q34.2, coincidente con el locus de los grupos ABO, y la gravedad del proceso. Así, el grupo O ofrecería protección mientras que el grupo A tendría el mayor riesgo de complicaciones graves⁴².

En resumen, algunos autores se preguntan si la COVID-19 es una nueva enfermedad hematológica con perfiles fisiopatológicos que se están explorando⁴³. Si entendemos la fisiopatología podremos tratar la enfermedad de forma apropiada. La diversidad de la enfermedad hace que existan elementos aun no bien comprendidos en los procesos de infección, inflamación y patología hematológica. Existen cuestiones urgentes que resolver, relacionadas con el diagnóstico, fisiopatología y tratamiento: coagulación/trombosis, epidemiología/ factores socio-económicos, señales inflamatorias/ citoquinas, transfusión de plasma como tratamiento. La ansiada vacuna, la reducción de replicación del virus, impedir la entrada interactuando con los ACE-2 pueden ser caminos válidos para controlar la pandemia. El empleo de trasplante de células mesenquimales puede ser la respuesta a la tormenta de citoquinas y al daño vascular. Existen varios ensayos en marcha para valorar otros anticoagulantes diferentes a la heparina para el tratamiento de estos pacientes. Esperemos que todos estos esfuerzos consigan el control de la enfermedad.

Bibliografía

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *Lancet*.2020;395:497-506.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1294-7. doi:10.1007/s00134-020-06028-z
- F. Wang, J. Nie, H. Wang, Q. Zhao, Y. Xiong, L. Deng, S. Song, Z. Ma, P. Mo, Y. Zhang, Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia, *J Infect Dis* (2020).
- Tan, L., Wang, Q., Zhang, D. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Transduct Target Ther* 5, 33 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
- Xu B, Fan CY, Wang AL, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect*. 2020;81(1):e51-e60. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.012
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. Published online April 17, 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost JTH*. 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
- Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>. Epub ahead of print.
- Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149.
- Koupenova M, Freedman JE. Platelets and immunity: going viral. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(7):1605-7.

11. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed [published correction appears in Nat Rev Immunol. 2020; 20 (7):448]. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389-91.
12. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1317-29
13. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020 136(11):1330-41
14. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
15. Katneni UK, Alexaki A, Hunt RC, et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus [published online ahead of print, 2020 Aug 24]. *Thromb Haemost.* 2020;10.1055/s-0040-1715841. doi:10.1055/s-0040-1715841
16. Liu ZH, Wei R, Wu YP, et al. Elevated plasma tissue-type plasminogen activator (t-PA) and soluble thrombomodulin in patients suffering from severe acute respiratory syndrome (SARS) as a possible index for prognosis and treatment strategy. *Biomed Environ Sci.* 2005;18(4):260-4
17. Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, Hofstra JJ, Van Der Poll T, Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2013;11(1):17-25. doi:10.1111/jth.12047
18. Stefely JA, Christensen BB, Gogakos T, et al. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2020; 1-9. https://doi.org/10.1002/ajh.25979
19. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001. Epub ahead of print.
20. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
21. Ayerbe, L., Risco, C. & Ayis, S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis* 50, 298-301(2020). https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z
22. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Hear J -Cardiovasc Pharmacother* 2020:1-2. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa036
23. Mummery RS, Rider CC. Characterization of the heparin-binding properties of IL-6. *J Immunol* 2000 Nov 15;165(10):5671-9. doi: 10.4049/jimmunol.165.10.5671.
24. Nadkarni GN, Lala. A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, Mortality, Bleeding and Pathology Among Patients Hospitalized with COVID-19: A Single Health System Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Aug 26 Epublished DOI:10.1016/j.jacc.2020.08.041
25. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 May.; 18 (5):1094-9 https://doi.org/10.1111/jth.14817
26. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500.
27. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6.
28. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (2020) 50:72-81 https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z
29. Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, et al. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2138-44. https://doi.org/10.1111/jth.15004
30. Focosi D, Anderson AO, Tang JW, Tuccori M. 2020. Convalescent plasma therapy for COVID-19: State of the Art. *Clin Microbiol Rev* 33:e00072-20. https://doi.org/10.1128/CMR.00072-20.
31. Li L; Zhang W, Hu Y, 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.* 2020;324(5):460-70. doi:10.1001/jama.2020.10044
32. Liu, S, Lin H, Bainei, et al., Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. medRxiv, 2020: p. 2020.05.20.20102236. https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236
33. Xia X, Li K, Wu L, et al. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. *Blood.* 2020;136(6):755-9.
34. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 2020;95(9):1888-97 https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.028.
35. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID-19_RecPlasma_donantes.pdf
36. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion: Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use European Commission Directorate-General For Health and Food Safety.2020;1993684. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organos/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf
37. Recommendations for investigational COVID-19 convalescent plasma US Food and Drug Adm. 2020: May 1.https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma
38. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, et al., Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci.* 2020 Jul 15: 102875. doi: 10.1016/j.transci.2020.102875 [Epub ahead of print]
39. Dzik S, Eliason K, Morris EB, Kaufman RM, North CM. COVID-19 and ABO blood groups [published online ahead of print, 2020 Jun 19]. *Transfusion.* 2020;10.1111/trf.15946. doi:10.1111/trf.15946
40. Li J, Wang X, Chen J, et al. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. *Brit J Haematol* 2020;10.1111/bjh.16797. doi:10.1111/bjh.16797
41. Latz, C.A., DeCarlo, C., Boitano, L. et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol* 99, 2113-8 (2020). https://doi.org/10.1007/s00277-020-04169-1
42. The Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1522-34
43. Debuc, B., Smadja, D.M. Is COVID-19 a New Hematologic Disease?. *Stem Cell Rev and Rep* (2020). https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4