

Boletín Oficial

PROVINCIA DE SAN JUAN

REPÚBLICA ARGENTINA



FRANQUEO
BOLETÍN OFICIAL
C.P. N° 12261100
C.O.B.O.

C.P. J 5400 - FWD

CREACIÓN DEL BOLETÍN OFICIAL - LEY 5 DE SEPTIEMBRE DE 1916
Art. 4° Los documentos que se inserten en el Boletín Oficial serán tenidos por auténticos y obligatorios en razón de esta publicación. Los Edictos, Avisos y Suscripciones se pagarán en la Administración del Boletín Oficial. Aparece los días hábiles y no hábiles según Ley N° 2037-A.

No se admiten reclamos después de las 24 horas de la primera publicación. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual. (Ley N° 11.723- 108.680). Dirección Adm. y Talleres: Corrientes 1090 (E)
Capital - CP. J 5400 - FWD. Tel.: 0264-4221987.
Tel./Fax 0264-4274209. Director: **Sr. Fernando Esteban Conca**

AÑO CIV

SAN JUAN, SÁBADO 5 DE SEPTIEMBRE DE 2020

26.246

“2020 - Año del Bicentenario del surgimiento de San Juan como Provincia Autónoma y del paso a la inmortalidad de Manuel Belgrano.”



GOBIERNO DE SAN JUAN

AUTORIDADES:

Dra. ANA FABIOLA AUBONE
Ministro de Gobierno

Lic. FELIPE TADEO DE LOS RÍOS
Ministro de Educación

Lic. ANDRÉS JOSÉ DÍAZ CANO
Ministro de la Producción y Desarrollo Económico

Ing. JULIO CÉSAR ORTÍZ ANDINO
Ministro de Obras y Servicios Públicos

Prof. NÉSTOR FABIÁN ABALLAY
Ministro de Desarrollo Humano
y Promoción Social

C.P.N. MARISA SANDRA LÓPEZ
Ministro de Hacienda y Finanzas

Dra. SILVIA ALEJANDRA VENERANDO
Ministro de Salud Pública

Dr. SERGIO MAURICIO UÑAC
Gobernador

C.P.N. ROBERTO GUILLERMO GATTONI
Vicegobernador y Presidente nato
de la Cámara de Diputados

Dra. ADRIANA VERÓNICA GARCIA NIETO
Presidente Excm. Corte de Justicia

Ing. CARLOS ROLANDO ASTUDILLO
Ministro de Minería

Lic. CLAUDIA ALICIA GRZYNSZPAN
Ministro de Turismo y Cultura

C.P.N. JUAN FLORES
Secretario General de la Gobernación

Lic. DOMINGO RAÚL TELLO
Secretario de Ambiente y
Desarrollo Sustentable

Ing. TULLIO ABEL DEL BONO
Secretario de Ciencia, Tecnología e Innovación

Sr. JORGE EDUARDO CHICA MUÑOZ
Secretario de Deportes

Dr. CARLOS ARIEL MUNISAGA
Secretario de Seguridad y Orden Público

www.boletinoficial.sanjuan.gov.ar / www.sanjuan.gov.ar

PARA TODA PUBLICACIÓN EN EL BOLETÍN OFICIAL, DEBERÁ TRAER SOPORTE INFORMÁTICO (CD - DVD - PÉNDRIVE) Y ADEMÁS EL ORIGINAL CORRESPONDIENTE.



RESOLUCIONES

Son parte de la presente Edición Web
del Boletín Oficial las Resoluciones del

Ministerio de Salud Pública:

N° 1912 - MSP - 2020

N° 3381 - MSP - 2020

N° 3383 - MSP - 2020

N° 3392 - MSP - 2020



Gobierno de la Provincia
SAN JUAN

RESOLUCIÓN N° 1912 -MSP -2020

SAN JUAN, 19 MAY 2020

VISTO:

Decreto Acuerdo 0027-2020, Ley de Necesidad y Urgencia 2035-A;; y,

CONSIDERANDO:

Que el Decreto Acuerdo 0027-2020 establece que las personas individualizadas como posibles infectados de coronavirus deben cumplir cuarentena por hasta un máximo de 21 días, en el hospedaje que se determine.

Que existen numerosos casos en los cuales personas contagiadas por el virus Covid-19 ha precisado para su recuperación mas allá de los 21 días inicialmente establecido.

Que resulta necesario dictar norma aclaratoria y complementaria a los fines de poder continuar con el cumplimiento de cuarentena en aquellos casos que este Ministerio así lo determine y por el tiempo que sea conveniente.

Que la Ley N° 2035-A declara la Emergencia Sanitaria en la Provincia de San Juan, en el marco de la pandemia por Coronavirus (COVID-19) establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y delega facultades al Ministerio de Salud Pública de la Provincia para instrumentar las políticas referidas a la Emergencia Sanitaria, como también dictar las normas aclaratorias y complementarias.

Que la pandemia constituye una situación de carácter excepcional que exige la toma de decisiones excepcionales y este contexto extremar todas las precauciones para combatir la propagación del virus Covid-19.

Que, en virtud de las razones precedentemente expuestas, se torna imprescindible que el Ministerio de Salud Pública de San Juan pueda disponer el aislamiento de personas como posibles infectadas de coronavirus en los alojamientos que determine y por el tiempo que se estime conveniente, todo ello para proteger de la salud de la población sanjuanina.

Que conforme los fundamentos expresados deben dictarse norma legal al respecto.

Que ha intervenido Asesoría Letrada del Ministerio de Salud Pública.

POR ELLO;

**LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA
RESUELVE:**

ARTÍCULO 1°.- Se establece que el Ministerio de Salud Pública de San Juan, en su condición de Autoridad de Aplicación de la ley de Necesidad y Urgencia 2035-A puede disponer el aislamiento de personas individualizadas como posibles infectados de coronavirus por el tiempo que estime conveniente y en el hospedaje que establezcan los funcionarios del Ministerio de Salud, de Turismo y Cultura o de la Secretaria de Estado de Seguridad y Orden Público. El gasto total que origine el cumplimiento de la cuarentena antes indicada es a cargo del Poder Ejecutivo Provincial, sin perjuicio de que este pueda iniciar la acción judicial de repetición correspondiente, si en el futuro se pueda establecer el responsable que haya originado los gastos.

ARTÍCULO 2°.- La presente norma legal mantendrá su vigencia hasta que la autoridad de aplicación determine la finalización de la emergencia establecida en la ley mencionada y en el marco de la pandemia COVID-19-

ARTÍCULO 3°.- Téngase por resolución, comuníquese, cúmplase y archívese.



Dra. SILVIA ALEJANDRA VENERANDO
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA



GOBIERNO DE LA PROVINCIA
SAN JUAN

RESOLUCIÓN N° 3381 -MSP-2020

SAN JUAN, 03 SEP 2020

VISTO:

El expediente N° 800-004504-2020, registro del Ministerio de Salud Pública; y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la Secretaría de Planificación y Control de Gestión Sanitaria, solicita la implementación del Programa Protegernos.

Que el objetivo de dicho programa es proteger a todos los integrantes de los equipos de salud que desempeñan actividades en todas las áreas sanitarias de los Hospitales Descentralizados, Departamentales, Centros de Atención Primaria, dirección de Reconocimientos Médicos, Obra Social Provincia y todos los organismos dependientes del Ministerio de Salud Pública.

Que cuenta con el visto bueno de la Ministra de Salud Pública.

Que corresponde dictar norma legal respectiva.

POR ELLO;

**LA MINISTRA DE SALUD PUBLICA
RESUELVE:**

ARTÍCULO 1°.- Se aprueba el Programa Protegernos presentado por la Secretaría de Planificación y Control de Gestión Sanitaria del Ministerio de Salud Pública, conforme a lo expuesto en los considerandos precedentes, el que como Anexo se adjunta y forma parte integrante de la presente resolución.

ARTÍCULO 2°.- Téngase por resolución, comuníquese, cúmplase y archívese.




Dra. SILVIA AZEJANDRA VENERANDO
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

PROGRAMA PROTEGERNOS

A partir del mes de Marzo de 2020, cuando la Organización Mundial de la Salud declara con carácter de pandemia a la enfermedad producida por el virus SARS COV 2, el Gobierno de San Juan, a través Ministerio de Salud Pública implementa lineamientos claros con el objetivo de brindar protección a cada uno de los integrantes de los equipos de salud que desde sus diferentes roles, funciones, niveles asistenciales a los que pertenecen, brindan el servicio de salud a todos los sanjuaninos, implementando el **PROGRAMA PROTEGERNOS**.

Desde el Ministerio de Salud de la Nación, en Junio de 2020 el Gobierno Nacional sanciona y promulga la Ley 27548: Programa de Protección al Personal de Salud ante la pandemia de coronavirus COVID-19.

El objetivo principal es la prevención del contagio de Coronavirus COVID-19 entre el personal de salud que trabaje en establecimientos de salud de gestión pública o privada, y entre los trabajadores y voluntarios que presten servicios esenciales durante la emergencia sanitaria. Es de aplicación obligatoria para todo el personal médico, de enfermería, de dirección y administración, logístico, de limpieza, gastronómico, ambulancieros y demás, que presten servicios en establecimientos de salud donde se efectúen prácticas destinadas a la atención de casos sospechosos, realización de muestras y tests, y/o atención y tratamiento de COVID-19, cualquiera sea el responsable y la forma jurídica del establecimiento.

OBJETIVO PRINCIPAL:

- **PROTEGER A TODOS LOS INTEGRANTES DE LOS EQUIPOS DE SALUD** que desempeñan actividades en todas las áreas sanitarias de los hospitales descentralizados, departamentales, centros de atención primaria, Dirección de Reconocimientos Médicos, Obra Social Provincia y todos los organismos dependientes del Ministerio de Salud Pública de San Juan.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Prevenir el contagio de la enfermedad producida por Coronavirus a través de la capacitación, supervisión y provisión de equipos de protección personal de acuerdo a las recomendaciones vigentes emitida por el Ministerio de Salud de la Nación, como así también de medios tecnológicos de protección.
- Realizar testeos para detectar tempranamente los casos confirmados en el personal de salud e implementar el aislamiento precoz y el tratamiento oportuno.
- Disponer de espacios de aislamiento especiales para el personal de salud ante circunstancias relacionadas con la pandemia.
- Implementar un Programa de contención y atención psicológica y emocional a todos los integrantes de los equipos de salud que lo requieran, en las diferentes funciones que desempeñan

3381

LINEAS DE ACCION ESTRATEGICAS

- 1- PROVISION DE EQUIPOS DE PROTECCION PERSONAL ACORDE A LA FUNCION, SEGÚN RECOMENDACIÓN DEL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION
- 2- CAPACITACION PERMANENTE DEL RECURSO HUMANO A TRAVES DE SIMULACROS Y SUPERVISION DE USO DE EQUIPOS DE PROTECCION PERSONAL.
- 3- VIGILANCIA Y RASTREO DE ENFERMEDAD POR COVID 19 EN EL PERSONAL DE SALUD CON MAYOR EXPOSICION Y DE AREAS CRITICAS.
- 4- IMPLEMENTACION DE CABINAS ESPECIALES PARA REALIZAR HISOPADOS.
- 5- DISPOSICION DE ESPACIOS PARA AISLAMIENTO DEL PERSONAL: HOTELES, CASA DE BETANIA, EDIFICIO EN EL PREDIO DEL HOSPITAL RAWSON.
- 6- IMPLEMENTACION DE UN PROGRAMA DE PREVENCION DE RIESGO PSICOLOGICO Y EMOCIONAL ANTE LA PANDEMIA DESTINADO A TODOS LOS MIEMBROS DE LOS EQUIPOS DE SALUD.

METODOLOGIA.

- 1- PROVISION DE EQUIPOS DE PROTECCION PERSONAL SEGÚN RECOMENDACIÓN DEL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION. Anexo 1
- 2- CAPACITACION PERMANENTE DEL RECURSO HUMANO A TRAVES DE SIMULACROS Y SUPERVISION DE USO DE EQUIPOS DE PROTECCION PERSONAL: CONFORMACION DE LA COMISION DE PROTECCION DEL PERSONAL.

El Comité Operativo de Emergencia del Ministerio de Salud Pública de San Juan reconoce en su estructura al Comité de Expertos creado por Resolución Ministerial N° 1282 de marzo de 2020, a partir del que se conforma la Comisión de protección del Personal, fueron convocados los representantes de los gremios que asocian al personal, ATSA, ASPROSA, SINDICATO MEDICO, y áreas del Ministerio de Salud que intervienen en la seguridad de los trabajadores en el contexto actual tales como División Enfermería, enfermeros de Control de Infecciones, especialistas de Higiene y Seguridad de los hospitales descentralizados y del nivel central, farmacéuticos especializados en esterilización, enfermería de Atención Primaria, médicos infectólogos.

Las funciones que se establecieron para esta Comisión son:

- Participar en la elaboración, desarrollo y evaluación del PROGRAMA PROTEGERNOS.
- Participar en la organización del trabajo e introducción de nuevas tecnologías, en lo referente a su incidencia en la prevención de riesgos de contagio.
- Promover iniciativas de prevención y mejora de las condiciones de trabajo.
- Visitar el centro de trabajo para conocer directamente la situación relativa a la prevención de riesgos de contagios por COVID 19.

- Participar en la organización, capacitación y supervisión de las acciones de prevención de contagios por COVID 19 en los diferentes niveles asistenciales.

En esta misma línea de acción se establecen como OBLIGATORIAS Y PERMANENTES las capacitaciones y supervisiones a todos los integrantes de los equipos de salud de los tres niveles asistenciales, a cargo de los COE locales.

La División de Atención Primaria de la Salud se constituye en el área responsable de auditar las actividades de capacitación y simulacros realizadas en el Primero y Segundo Nivel de Atención a través de instrumentos de auditoría específicos. Anexo 2.

Siendo las Áreas de Higiene y Seguridad, Servicios de Infectología y Enfermería en control de infecciones responsables de las mismas actividades en los hospitales descentralizados

3- VIGILANCIA Y RASTREO DE ENFERMEDAD POR COVID 19 EN EL PERSONAL DE SALUD CON MAYOR EXPOSICION Y DE AREAS CRITICAS.

Desde el COE del Ministerio de Salud Pública se promueve en el mes de Abril de 2020 la realización de rastreo de infección por Coronavirus al personal de salud de las áreas críticas COVID de los hospitales Dr Guillermo Rawson y Marcial Quiroga en virtud de ser ellos quienes centralizaron la atención de los pacientes confirmados.

En Marzo de 2020 y a través de un Decreto Provincial se establece el Aislamiento Obligatorio en hoteles por 14 días o según defina la autoridad sanitaria de todas las personas provenientes de otras provincias o países del exterior, se define también la necesidad de realizar rastreo de la infección en estas persona en el día 12° de su aislamiento con el objetivo de preservar la salud de sus familias y de la comunidad afectándose profesionales médicos, enfermeros, bioquímicos, kinesiólogos y odontólogos a esta actividad, a quienes se los considera expuestos, realizándose rastreo de infección por Covid 19 de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

En Junio de 2020 el Gobierno de San Juan establece la necesidad de fortalecer el cuidado de la salud de los sanjuaninos a través del rastreo de la enfermedad producida por Covid 19 en los transportistas interjurisdiccionales para lo cual también se asigna función a profesionales, realizándose rastreo de infección por Covid 19 de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

4- IMPLEMENTACION DE CABINAS ESPECIALES PARA REALIZAR HISOPADOS.

Ante la decisión del Gobierno de San Juan de realizar rastreos de Covid 19 en los transportistas interjurisdiccionales, con el objetivo de prevenir el contagio de ellos, sus familias y la comunidad sanjuanina, a partir del mes de Junio de 2020 se establecen controles en tres pasos fronterizos seguros de la Provincia de San Juan, a saber San Carlos, El Encon y Bermejo, estableciéndose en los mismos, cabinas de testeo que por sus características técnicas, garantizan la seguridad de los operadores médicos, enfermeros, bioquímicos y kinesiólogos que realizan la técnica del hisopado siguiendo altos estándares de seguridad. Las cabinas fueron instaladas en los lugares de rastreo definidos para los transportistas. Anexo 3.



5- DISPOSICION DE ESPACIOS PARA AISLAMIENTO DEL PERSONAL: HOTELES, CASA DE BETANIA, EDIFICIO EN EL PREDIO DEL HOSPITAL RAWSON.

El Gobierno de San Juan, a través del Ministerio de Salud Pública, y en articulación con el Ministerio de Turismo y Cultura se dispone de hoteles para el personal de salud que por razones laborales y familiares prefieran realizar aislamiento fuera de sus domicilios.

En el Hospital Dr. Guillermo Rawson se remodelo un sector en el edificio destinado al mismo fin, el cual cuenta con todas las instalaciones acordes a las necesidades de vivienda del personal que lo requiera.

6- IMPLEMENTACION DE UN PROGRAMA DE PREVENCION DE RIESGO PSICOLOGICO Y EMOCIONAL ANTE LA PANDEMIA DESTINADO A TODOS LOS MIEMBROS DE LOS EQUIPOS DE SALUD.

A partir del mes de marzo del corriente año, cuando este flagelo que hoy afecta a todos, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud, se propusieron e implementaron diferentes líneas de acción con el objetivo de contener desde lo psicológico, emocional y social a cada trabajador, que desde sus diferentes roles, funciones, niveles asistenciales a los que pertenecen, brindan el servicio de salud a todos los sanjuaninos.

En el marco del Programa de Salud mental en situaciones de Emergencias y Catástrofes, y teniendo en cuenta que esta pandemia implica el abordaje integral de la salud mental de todos los usuarios del sistema de salud, como así también de sus trabajadores, en un contexto de aislamiento preventivo y obligatorio, de información y desinformación permanente, se propone la implementación de un Programa de prevención de Riesgo Psicológico y Afrontamiento de Emociones generadas por la Pandemia, con el objetivo de brindar acompañamiento psicológico, individual, personalizado, de contención emocional a cada uno de los integrantes de los equipos de salud de nivel central, hospitales descentralizados, hospitales departamentales, centros de atención primaria que lo requieran.

DURACION DEL PROGRAMA

El **PROGRAMA PROTEGERNOS** tiene vigencia desde el mes de Marzo de 2020 y mientras dure el estado de emergencia sanitaria por Covid 19 declarada por el Gobierno Provincial y esta dirigido a todos los integrantes de los equipos de salud dependientes del Ministerio de Salud Pública, acordes a las funciones que desempeñan.

338

Recomendaciones para el uso de los EPP



Ministerio de Salud

3381

Este documento resume las recomendaciones para la correcta utilización de los elementos de protección personal, en la contingencia de COVID-19.

Las precauciones estándares para todos los pacientes sintetizan la mayoría de las características de las "Precauciones Universales" diseñadas para disminuir el riesgo de transmisión de patógenos provenientes de sangre y/o fluidos orgánicos y el "Aislamiento de Sustancias Corporales" destinadas a reducir el riesgo de transmisión de patógenos de las sustancias corporales húmedas.

Las "Precauciones Estándares" se aplican a:

- sangre
- todos los fluidos corporales, excepto sudor, contenga o no sangre visible
- piel no intacta
- membranas mucosas

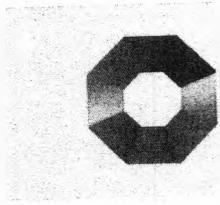
Las "Precauciones Estándares" están diseñadas para reducir el riesgo de transmisión de microorganismos de fuentes de infecciones nosocomiales reconocidas o no.

Estas medidas comprenden: la higiene de manos, higiene respiratoria, uso de equipos de protección personal según evaluación de riesgo, descarte seguro de materiales cortopunzantes, manejo adecuado del ambiente y de los residuos patológicos hospitalarios, esterilización y desinfección de dispositivos médicos y hospitalarios, limpieza del entorno hospitalario.

Deben ser aplicadas: a TODO paciente que requiere atención de salud por TODOS los trabajadores de la salud y en TODOS los entornos sanitarios ya que son medidas generales encaminadas a minimizar la diseminación de la infección y evitar el contacto directo con sangre, fluidos corporales, secreciones o piel no intacta de los paciente.



A continuación, se describen los elementos de protección personal que, según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, deben ser llevadas a cabo por el

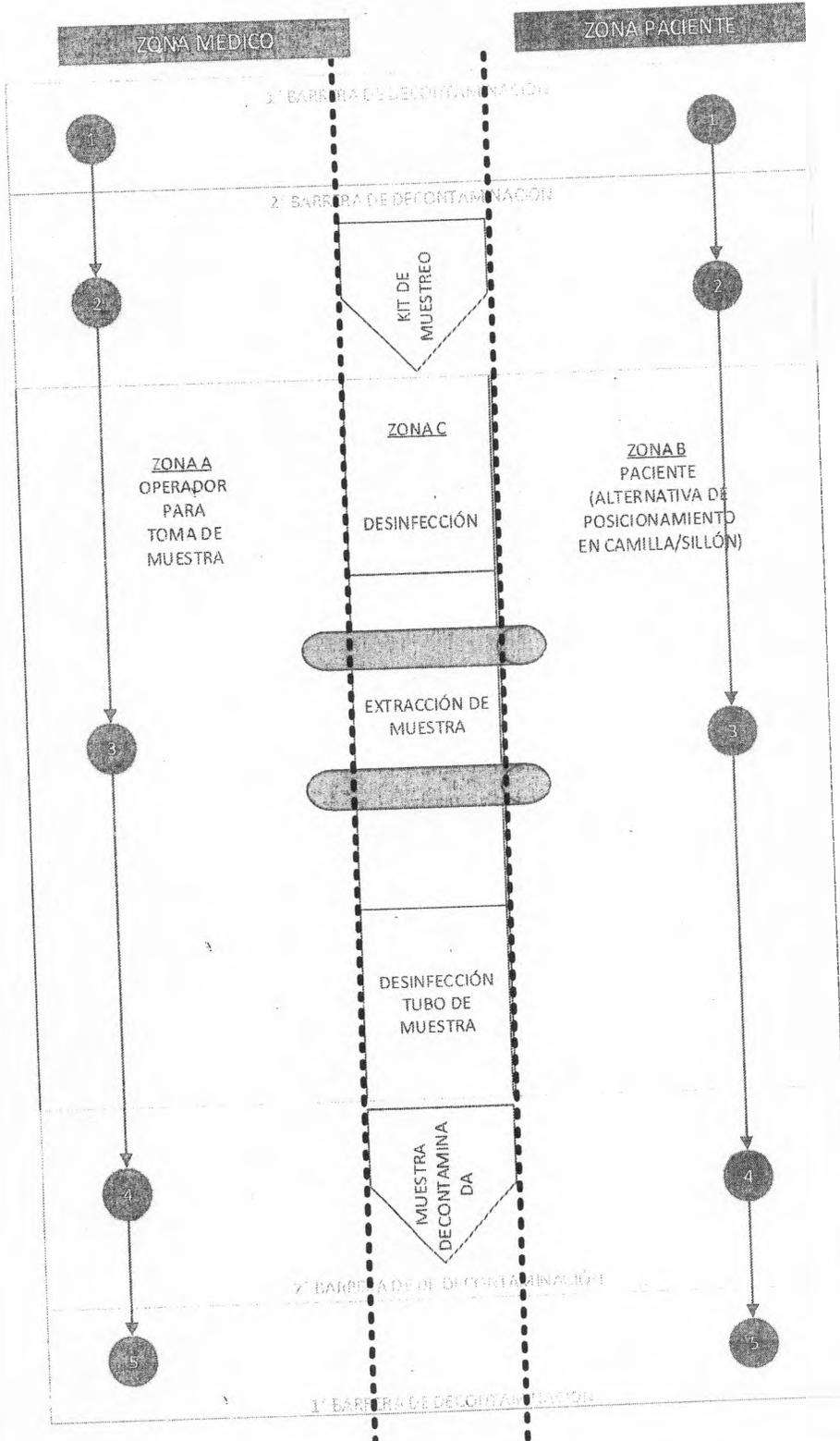


BCN
INGENIERIA

Av. Sarmiento No. 1929 Este - Santa Lucía
CP 5411 San Juan - Argentina

(0264) 4253110

servicios@bcningeneria.com





Av. Sarmiento No. 1929 Este - Santa Lucía
CP 5411 San Juan - Argentina

(0264) 4253110

servicios@bcningeneria.com

CABINA HISOPADO - COVID-19

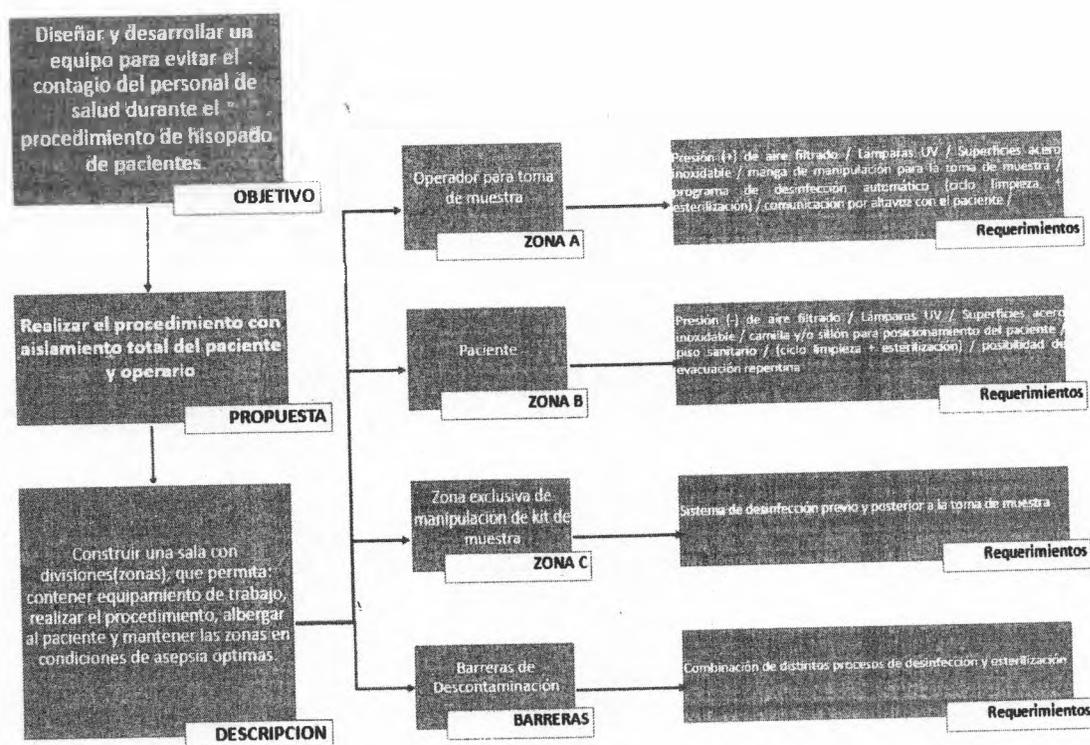
Alcance

El presente proyecto tuvo como objetivo desarrollar un área segura, donde pueda llevarse a cabo el proceso de hisopado para diagnóstico o control del paciente, posiblemente infectado con COVID 19, protegiendo a los profesionales de la salud que realizan el procedimiento.

Objetivos Específicos

- Proteger al personal médico que toma la muestra de una posible contaminación con COVID 19 durante el procedimiento.
- Obtener la muestra mediante la técnica de hisopado extrayendo la misma sin riesgo para el personal de la salud.
- Lograr ahorro y uso eficiente de los elementos de protección personal utilizados.

Definiciones por áreas y Lay-Out



3381

SEGURIDAD DEL EQUIPO DE SALUD	Esquemas de vacunas completo de todo el personal que presta servicio en el establecimiento		Registro	
	Correctos procedimientos de limpieza, desinfección del entorno y manejo de residuos		Observación	
	Disponibilidad de un espacio físico para el cambio de ropa del personal		Entrevista Observación	
	Dispone de los elementos para una adecuada higiene de las manos para la población que concurre al centro de salud		Observación	
ATENCIÓN AMBULATORIA DEL CENTRO DE SALUD A SU POBLACION	Realiza Atención a embarazadas según normativa		Planillas de consultas Historias clínicas	
	Realiza Atención a Niños según normativa		Planillas de consultas Historias clínicas	
	Dispone de un plan de atención con entrega de medicamentos a: Personas con enfermedades crónicas Provisión de anticonceptivos y situaciones de urgencia relacionadas a la salud de la mujer		Planillas de consultas Historias clínicas	
	Dispone de mecanismo, estrategia, o Plan de atención para la atención y/o seguimiento de personas vulnerables (personas con discapacidad, personas que viven solas, personas con padecimiento mental, personas en situación de violencia u otras situaciones)		Planillas de consultas Historias clínicas	

3381

MANEJO DE CASOS	Disponibilidad de un circuito diferencial de atención y consultorio para personas febriles			Observación	
	Señalización del circuito de atención (recorrido, consultorio) de personas febriles			Observación	
	Capacitación sobre uso de Equipos de Protección Personal (EPP) y Normas de Bioseguridad al personal que brinda atención en consultorio			Entrevista Registro de capacitaciones	
	Infografía sobre secuencia de colocación y retiro de EPP en consultorio			Observación	
	Entrenamiento/Capacitación del personal que realiza la atención en consultorio sobre manejo de caso sospechosos, Triage y notificación de casos			Entrevista	
	Disponibilidad de EPP : uno por médico y enfermero por turno de atención del efector			Observación	
	Disponibilidad de Información actualizada sobre Definición de Caso Sospechosos Y protocolo para manejo de caso sospechosos o confirmado			Observación	
	Previsión sobre el registro de casos sospechosos o confirmados en las historias clínicas y planillas de atención			Historias clínicas digital o papel. Planillas de atención	
	Designación de responsable/s del seguimiento domiciliario de casos sospechosos o confirmados			Entrevista	
	Efectúa seguimiento (telefónico o por otro medio informático) de personas en aislamiento preventivo o sanitario, de la población de su área de responsabilidad sanitaria			Entrevista Registros propios	

800

LISTADO DE VERIFICACION PARA LA RESPUESTA AL COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE SALUD					
Datos del Establecimiento					
Nombre:					
Zona Sanitaria:					
Fecha:					
DIMENSIONES DE LA EVALUACION	DESCRIPCION DE LAS ACCIONES	SI	NO	FUENTE DE VERIFICACION	OBSERVACIONES
INFORMACION	Existencia de espacios en los que se organizan y monitorean las actividades del centro de salud en el marco de la pandemia por COVID-19			Entrevista	
	Presencia de información, en lugares estratégicos, sobre medidas de prevención de COVID-19 para la población que asiste al establecimiento.			Observación	
	Ofrecen y/o realizan consultas sobre información general de COVID-19 por distintos medios (teléfono, WhatsApp, Facebook u otro medio) a la población de su área de responsabilidad sanitaria			Entrevista Registros propios	
	Exposición de teléfonos útiles para el equipo de salud, en lugares estratégicos			Observación	
IDENTIFICACION RÁPIDA	Capacitación de todo el personal de la institución sobre las medidas de prevención relativas a su función en la emergencia sanitaria por COVID-19.			Entrevista Registro de encuentros de capacitación y reuniones de servicios	
	Entrenamiento y organización del equipo de salud sobre identificación rápida de casos sospechosos al ingreso al servicio de salud			Entrevista Observación Registros propios	

Dimensiones de la evaluación-Objetivos

Información: Garantizar el acceso a información tanto a la población como al equipo de salud.

Identificación rápida: Generar información sobre los consultantes para brindarle atención y tratamiento oportuno, evitando la transmisión en el establecimiento.

Aislamiento: Garantizar que el servicio de salud disponga de un circuito y un espacio para la atención de casos sospechosos, dando cumplimiento a las normas de bioseguridad.

Los procedimientos de aislamiento deben ser congruentes con los espacios físicos destinados para la sala de espera, el triage y el traslado de casos sospechosos.

Manejo de casos: Garantizar el cumplimiento de las recomendaciones para la atención de casos sospechosos en el PNA (Primer Nivel de Atención).

Seguridad del Equipo de Salud: Evitar o minimizar la diseminación de a infección.

Atención ambulatoria del centro de salud a su población: Garantizar la continuidad de la atención a la población del área de responsabilidad sanitaria que requieren cuidados integrales de salud.

LISTADO DE VERIFICACION PARA LA RESPUESTA AL COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DEL PRIMER Y SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

En el marco del Plan operativo de preparación y respuesta al COVID-19, el Ministerio de Salud Pública ha generado y consolidado espacios de trabajo para organizar y coordinar las acciones entre todos los actores involucrados en la atención sanitaria con el fin de garantizar la gestión integral de la respuesta de los servicios de salud, protegiendo la salud de los trabajadores de la salud.

La preparación ante emergencias en salud es el resultado de actividades de mejora continua, que son esenciales para que los servicios de salud puedan responder oportuna y eficazmente a las mismas.

Una vez realizada la verificación del estado de preparación, se requiere priorizar las soluciones a las brechas identificadas en función de los aspectos que ponen en riesgo la salud de las personas atendidas y del personal de salud, sin olvidar que el liderazgo es una pieza clave del éxito o el fracaso en la respuesta a una emergencia.

El presente instrumento tiene como propósito realizar una evaluación de los servicios de salud del primer y segundo nivel de atención involucrados en la emergencia, con el propósito de verificar su preparación e identificar las acciones prioritarias para responder de manera eficiente y oportuna ante la emergencia.

Destinatarios:

Autoridades zonales y de nivel central y referentes de los servicios de salud del primer y segundo nivel de atención.

Toma como base y realiza una adecuación del Listado de Verificación para la respuesta al COVID-19 en establecimientos de salud del Ministerio de Salud de la Nación.

Los ítems del listado están desarrollados para ser verificados de forma dicotómica, con las opciones SI o NO.

Es una propuesta para servicios de salud que brindan una primera respuesta, pero no realizan toma de muestra, ni ofrecen tratamiento o internación.

3381

argentina.gob.ar/salud

3381

Según dicha estimación se recomienda:

Para cada paciente/día:

- Batas -25 unidades
- Mascarillas médicas – 25 unidades
- Equipo de protección respiratoria (N95, FFP2 o equivalente) – 1 unidad
- Guantes, no estériles – 50 unidades
- Gafas o protector facial – 1 unidad

El uso de equipos de protección personal (EPP) por los trabajadores de salud requiere de la evaluación del riesgo relacionada a las actividades de salud. Estas recomendaciones sobre insumos son orientadoras y sujetas a revisión hasta que nuevas evidencias estén disponibles.

Consideraciones finales

Considerar el uso de telemedicina para evaluar casos sospechosos.

Utilizar barreras físicas para reducir la exposición al COVID 19, por ejemplo en los servicios de admisión (ventanillas vidriadas o plásticas.)

Procurar en todo momento la optimización del uso de los EPP. Restringir el ingreso a las salas a los trabajadores de la salud que **no estén** directamente involucrados con la atención del paciente COVID 19.

Los EPP se utilizarán en base al riesgo de exposición (tipo de actividad) como fue descrito más arriba y a la dinámica de transmisión del patógeno (contacto, gotas, aerosoles).

Las personas que estén al cuidado de pacientes COVID 19 en el domicilio deberán usar barbijo y observar todas las recomendaciones efectuadas por el equipo de salud.

Para personas sanas no está recomendado el uso de barbijos, además de no estar indicados y generar costos innecesarios, pueden generar una falsa sensación de seguridad y llevar a ignorar aquellas medidas preventivas esenciales.

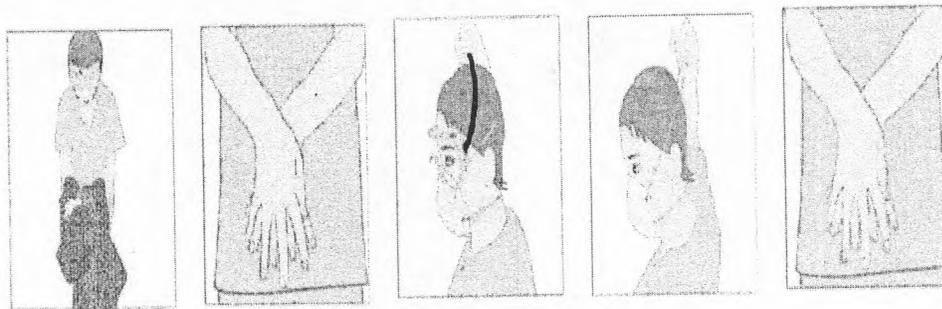
Referencias:

1-Phin, N.F. et al. Personal protective equipment in an influenza pandemic: a UK simulation exercise. Journal of Hospital Infection, Volume 71, Issue 1, 15 - 21.

2-OPS-OMS. Requerimientos para uso de equipos de protección personal (EPP) para el nuevo coronavirus (2019-nCoV) en establecimientos de salud. Versión sujeta a revisión. (06-02-2020)

3-Información actualizada sobre 2019-nCoV disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

3381



Recomendaciones para utilización de barbijos:

Barbijo con filtro de partículas N95 o 3M:

- Esta indicado en: Sarampión, TBC, Varicela (precauciones respiratorias)
- Indicado para tomar muestra respiratoria (hisopados oro/nasofaríngeos), IOT, broncoscopia, BAL, aspirado traqueal, RCP, utilización de ambú, entre otros procedimientos directos. Situaciones que pueden generar aerosoles en Influenza o COVID 19.
- El uso debe ser individual (no se comparten) y pueden ser reutilizados hasta 15 días en jornadas de trabajo menores a 7 horas diarias o hasta 7 días en jornadas mayores a 7 horas diarias
- Extraer el barbijo tomándolo x el elástico y luego guardar.
- Se debe conservar dentro de bolsas de papel identificadas con el nombre y la fecha de inicio de uso.
- No llevar al domicilio.
- En caso de rotura descartarlo inmediatamente.
- Luego de guardar, descartar o tocar el barbijo siempre lavarse las manos.

Barbijo común o quirúrgico

Está indicado en las siguientes situaciones:

- Personal que asista de forma directa a pacientes con aislamiento de gota, como por ejemplo influenza, coronavirus (incluido COVID 19), virus sincial respiratorio, meningococo, parotiditis, rubeola
- Pacientes con infección respiratoria con la deambulación por el hospital
- Para procedimientos invasivos que requieran técnica estéril
- Son descartables y de un solo uso.
- Hay que realizar higiene de manos debido a que la superficie está contaminada

EN CASO DE TRASLADO TANTO EL PACIENTE CASO SOSPECHOSO COVID 19 COMO EL PERSONAL DE SALUD DE TRASLADO, DEBEN USAR BARBIJO QUIRÚRGICO.

Estimación del uso de equipos para protección personal (EPP)

La OPS elaboró una recomendación técnica con estimaciones aproximadas y basadas en ejercicios de simulación del uso de EPP en brotes, con mecanismos de transmisión semejantes, tales como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por su sigla en inglés) y Síndrome Respiratorio por el coronavirus del Medio Oriente (MERS, por su sigla en inglés).

Se espera un incremento en el número de EPP según la severidad de la enfermedad y el número de procedimientos generadores de aerosoles por paciente.

3381

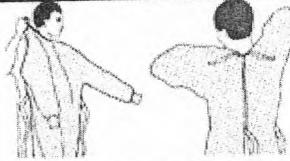
Secuencia de colocación de EPP

1ro - Higiene de manos



2do - Camisolín

- No olvidar atarlo a la altura del cuello/hombros y cintura



3ro - Barbijo común o filtro de partículas según el caso

- Colocación correcta
- Ajuste nasal
- Deslizar sobre el mentón
- Y chequear ajuste del barbijo

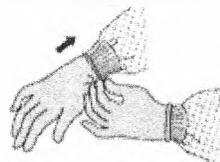


4ro - Gafas



5to - Guantes comunes

- Colocarlos sobre el camisolín



Secuencia de retiro de EPP

El orden de retiro adecuado debe ser la siguiente:

- 1- Retirar el camisolín y descartarlo en bolsa roja
- 2- Retirar guantes y descartar en bolsa roja
- 3- Higiene de manos
- 4- Retirar antiparras para poder limpiarla adecuadamente
- 5- Retirar el barbijo y proceder según tipo de elemento utilizado
- 6- Higiene de manos

3331

<p>Personal de Limpieza</p>	<p>Higiene de manos, Barbijo quirúrgico, camisolín, guantes, protección ocular.</p> <p>El personal de limpieza que se encuentra en el TRIAGE, internación y UTI</p>	<p>Siempre Consultará al personal de Enfermería o medico sobre cambios en las medidas de EPP</p>
<p>Personal de RX</p>	<p>Higiene de manos antes y después del contacto con todo paciente</p> <p>Cuando asistan a pacientes sospechosos o casos confirmados de COVID-19, sumar: barbijo quirúrgico, camisolín, guantes, protección ocular</p>	<p>Recuerde: cuando este en contacto con fluidos corporales siempre debe utilizar EPP</p>
<p>Personal de laboratorio</p>	<p>Higiene de manos antes y después del contacto con todo paciente</p> <p>Cuando asistan a pacientes sospechosos o casos confirmados de COVID-19, sumar: barbijo quirúrgico, camisolín, guantes, protección ocular</p>	<p>En todo procedimiento en el que esté indicado el uso</p>
<p>Personal del servicio de:</p>	<p>Equipo de Protección</p>	<p>Observaciones</p>
<p>Personal de Cocina</p>	<p>Higiene de manos siempre</p> <p>No requiere equipo de protección personal.</p>	<p>Recordar siempre lavado de manos</p>
<p>Personal administrativo</p>	<p>Higiene de manos de forma frecuente</p> <p>No requiere equipo de protección personal.</p>	<p>Recuerde la importancia del lavado de manos ya que es continuo el manipuleo de documentación</p>
<p>Otros: personales sin contacto con pacientes</p>	<p>Higiene de manos siempre</p> <p>No requiere equipo de protección personal.</p>	<p>El personal que no tiene contacto con pacientes</p>

personal de salud para la asistencia de casos sospechosos y casos confirmados de COVID-19, y que cada trabajador de la salud dedicado a la asistencia de estos pacientes debe disponer para para el correcto resguardo, optimizando el buen uso y la sustentabilidad del recurso.

Personal del servicio de:	Equipo de Protección	Observaciones
Vigiladores en el sector Triage	Realiza Higiene de manos con Gel Alcohólico y se coloca barbijo quirúrgico	Dada la cercanía con las personas que concurren al Triage
Camilleros	Higiene de manos antes y después del contacto con todo paciente Cuando trasladen pacientes sospechosos o casos confirmados de COVID-19, sumar: barbijo quirúrgico, camisolín, guantes, protección ocular	Una vez realizado el traslado del caso sospechoso se retira el EPP y lo descarta en bolsa roja y se lava las manos
Enfermeros /a	Higiene de manos antes y después del contacto con todo paciente Cuando asistan a pacientes sospechosos o casos confirmados de COVID-19, sumar: barbijo quirúrgico, camisolín, guantes, protección ocular	Si realiza un procedimiento que genere aerosoles utilizar barbijo N95
Médicos	Higiene de manos antes y después del contacto con todo paciente Cuando asistan a pacientes sospechosos o casos confirmados de COVID-19, sumar: barbijo quirúrgico, camisolín, guantes, protección ocular	Durante Procedimientos: <ul style="list-style-type: none"> • Toma de Hisopados Oro/Nasofaríngeo • Aspiración • Intubación • Broncoscopía Use barbijo N 95
Personal que maneja ropa	Higiene de manos antes de colocarse el equipo el EPP e inmediatamente después de retirarlo, barbijo quirúrgico, delantal plástico, Guantes goma y protección ocular Cuando retire la ropa sucia debe colocarla dentro de la bolsa y luego la coloca en el carro	Cuando cuente la ropa use el barbijo

3381



Av. Sarmiento No. 1929 Este - Santa Lucía
CP 5411 San Juan - Argentina

(0264) 4253110

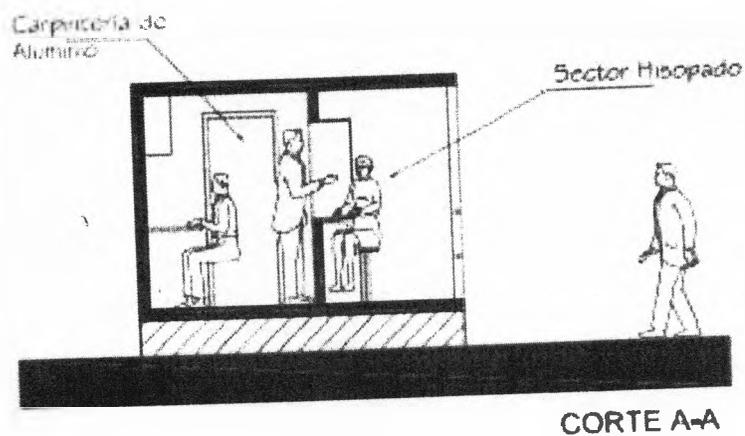
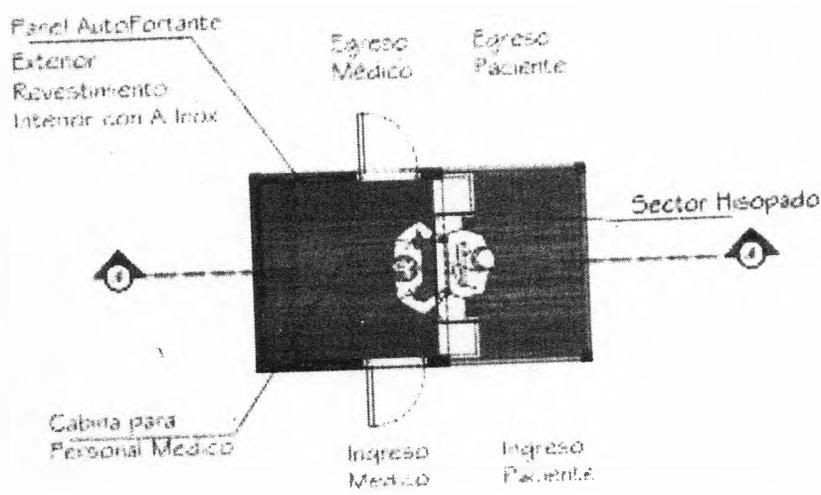
servicios@bcningeneria.com

Propuesta de Diseño

Se mantuvieron reuniones infectólogos y personal a cargo del Ministerio de Salud de la provincia, donde se establecieron alcances y definiciones acordes a los objetivos perseguidos. Bajo este esquema se diseña una unidad que permita su fácil instalación y traslado en caso de ser necesario realizar las tareas en diferentes zonas de la provincia.

Se adjunta un diseño esquemático de ambos prototipos que cumple con los requisitos recabados.

PROTOTIPO CABINA FIJA HISOPADO COVID 19



3381



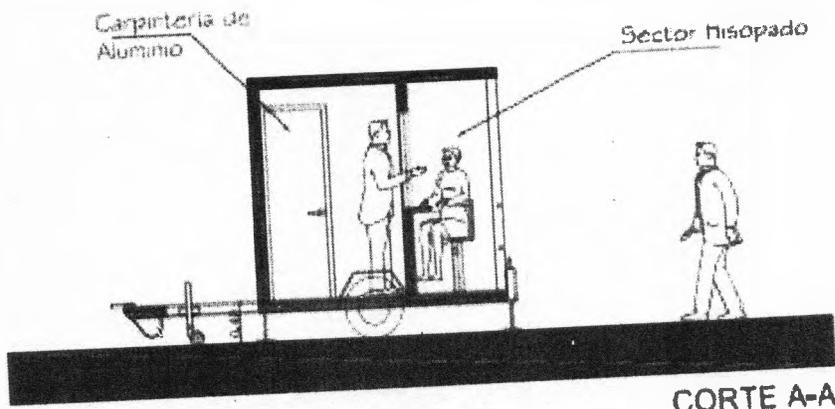
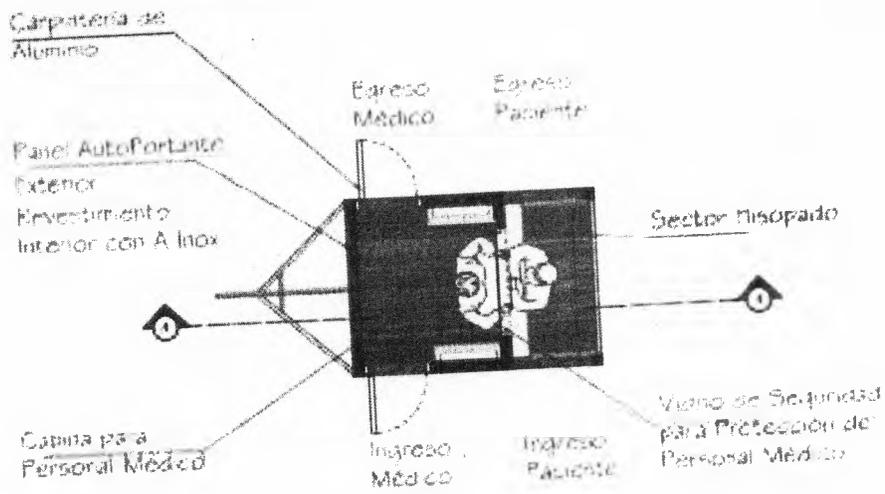
BCN
INGENIERIA

Av. Sarmiento No. 1929 Este - Santa Lucía
CP 5411 San Juan - Argentina

(0264) 4253110

servicios@bcningegneria.com

PROTOTIPO CABINA MOVIL HISOPADO COVID 19





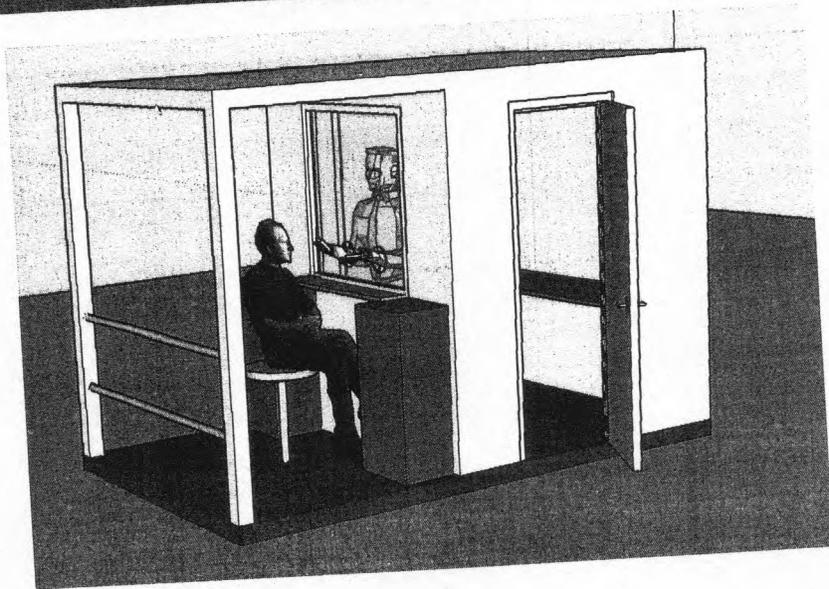
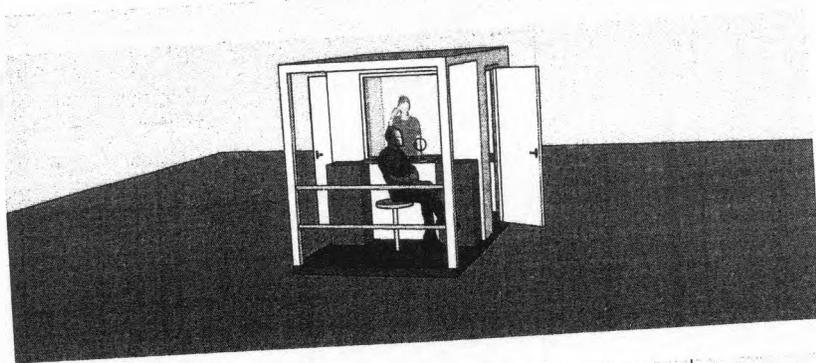
BCN
INGENIERIA

3381

Av. Sarmiento No. 1929 Este - Santa Lucía
CP 5411 San Juan - Argentina

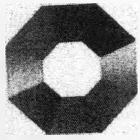
(0264) 4253110

servicios@bcningeneria.com



Especificaciones técnicas

- Cabina estructuralmente estable que permita su traslado, en caso de ser necesario movilizarla, hasta áreas específicas. Dicha cabina admite su manipulación por medio de izaje o bien elevación por medio de auto elevador.
- El área de trabajo del personal médico será revestida en su interior con acero inoxidable AISI 304 (Paredes) que permita su correcta limpieza y desinfección.
- El interior de la cabina del personal médico cuenta con zócalos sanitarios evitando puntos angulosos para su correcta limpieza.
- La cabina de personal médico cuenta con un flujo de aire forzado contando este con un filtro separador de partículas.
- La separación entre el personal médico y paciente a muestrear es mediante una separación física con vidrio laminado transparente contando con un sector de pase para los brazos del personal médico, que permite contar con libres movimientos de estos como así también generando una zona de aislamiento mediante las mangas estancas.



BCN
INGENIERIA

3381

Av. Sarmiento No. 1929 Este - Santa Lucía
CP 5411 San Juan - Argentina

(0264) 4253110

servicios@bcningeneria.com

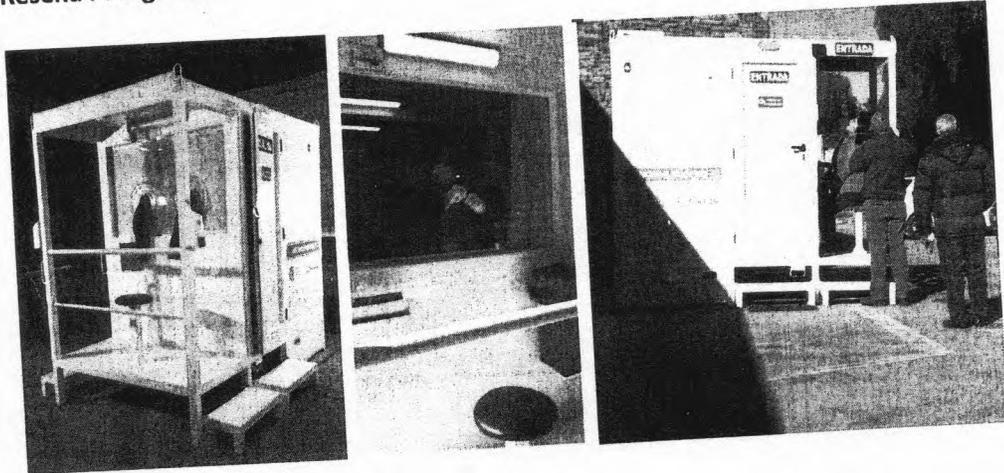
- La cabina del personal médico cuenta con un sistema de limpieza de Luz UV. Bajo estricto control de ausencia de personal médico en el recinto se dispone de un sistema el cual trabajara en forma automática.
- El área del personal médico cuenta con una mesa de trabajo para ubicar los materiales necesarios para llevar a cabo la operación.
- El área del personal médico cuenta con un sistema de intercomunicador con el fin de comunicarse con el paciente y transmitir las instrucciones o pasos a seguir.
- El área dondè se ubica el paciente a ser muestreado dispone de una zona semicubierta, la cual posee de alcohol en gel tanto a la entrada como a la salida.
- El área de muestreo, en la zona de paciente, posee un sistema de limpieza automático mediante microaspersión, con solución sanitizante, sobre la separación física y puntos de apoyo donde se posiciona el paciente.
- La cabina para toma de muestra cuenta con alimentación eléctrica con nivel de protección IP 65. La alimentación de la cabina es monofásica 220 v y puede ser provista mediante luz solar en caso de requerirlo.

Equipo Desarrollador

Equipo interdisciplinario conformado por profesionales de áreas diversas.

- Dr. Bioingeniera - Maria Agustina Garcés
- Mg. Ing. En Alimentos - Laura Ayelen Rodriguez
- Ingeniero Industrial - Guillermo Becerra
- Técnico Electrotécnico - Martin Gomez
- Arquitecto - Esteban Fernandez de Cieza
- Contador Público - Guillermo Navas

Reseña Fotográfica:





BCN
INGENIERIA

3381

📍 Av. Sarmiento No. 1929 Este - Santa Lucía
CP 5411 San Juan - Argentina

☎ (0264) 4253110

✉ servicios@bcningeneria.com

Equipamiento anexo que pueden ser provistos en caso de requerirlo.

- Unidad de Filtrado con forzador compuesto por Filtro HEPA y Lámpara UV (Clasificación ISO 5 para nivel de partículas en aire).
- Sistema Automático de registro de Paciente.
- Grupo electrógeno para uso independiente de red con unidad de transferencia automático.

Ing. Guillermo Becerra
BCN INGENIERIA SRL
Socio Gerente



GOBIERNO DE LA PROVINCIA
SAN JUAN

RESOLUCION Nº 3383 -MSP- 2020

SAN JUAN, 03 SEP 2020

VISTO:

El expediente Nº 800-004070-2020, registro del Ministerio de Salud Pública; y,

CONSIDERANDO:

Que por las citadas actuaciones el Jefe de División Bioquímica de este Ministerio de Salud Pública presenta los "Requisitos para Realizar Pruebas de Anticuerpos para el SARS-COV-2 (causante de la enfermedad COVID-19) tanto en laboratorios del ámbito estatal como privados", adecuándolos a las Normas de Organización y Funcionamiento incluidas "Programa Nacional de Garantía de Calidad Atención Médica" y del "Comité Evaluador de Protocolos de Actividades Específicas", para adoptar nuevas medidas en función de analizar y recomendar estudios para evaluar Estados Sanitarios individuales y poblacionales que contribuyan a la toma de decisiones por parte de las Autoridades de este Ministerio y los Comités correspondientes.

Que a tal fin se adjunta:

- Recomendaciones para estudios de SARS-COV-2 (método PCR y Anticuerpos).
- Recomendaciones de la División Bioquímica para estudios de Anticuerpos en Laboratorios Estatales.
- Recomendaciones del Comité Evaluador para la presentación de protocolos de Laboratorios Privados que deseen realizar pruebas de Anticuerpos.

Que además se hace necesario dejar establecido que la realización de pruebas rápidas de detección de anticuerpos en el ámbito privado, se deberá realizar solo en caso de circulación viral comunitaria, entendiéndose que los mismos se utilizan con fines epidemiológicos.

Que han tomado intervención las áreas administrativas y técnicas pertinentes.

Que corresponde dictar norma legal respectiva.

POR ELLO;

**LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA
RESUELVE:**

ARTICULO 1º.- Se aprueban las Recomendaciones elaboradas por la División Bioquímica de este Ministerio de Salud Pública para adoptar nuevas medidas en función de analizar y recomendar estudios para evaluar Estados Sanitarios individuales y poblacionales que contribuyan a la toma de decisiones por parte de las Autoridades de este Ministerio y los Comités correspondientes según el siguiente detalle y que forma parte integrante de la presente norma legal como Anexo I, II y III, de acuerdo a lo expresado en los considerandos de la presente Resolución:

- Recomendaciones para estudios de SARS-COV-2 (Causante de enfermedad Covid-19).
- Recomendaciones de la División Bioquímica.
- Recomendaciones del Comité Evaluador.

ARTICULO 2º.- Se deja establecido que la realización de pruebas rápidas de detección de anticuerpos en el ámbito privado, se deberá realizar solo en caso de circulación viral comunitaria, entendiéndose que los mismos se utilizan con fines epidemiológicos.

ARTICULO 3º.- Téngase por resolución comuníquese, cúmplase y archívese.-



ES COPIA FIEL de su original
que obra archivado en el
Ministerio de Salud Pública
San Juan,.....

Dra. SILVIA ALEJANDRA VENERANDO
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

ANTONIO JAVIER POS
JEFE DPTO. DESPACHO Y
GESTION DOCUMENTAL
MINISTERIO DE SALUD PUBLICA



3383

RECOMENDACIONES PARA ESTUDIOS DE SarS CoV-2 (Causante de enfermedad Covid-19)

Hay dos tipos básicos de pruebas para **LA DETECCIÓN DEL SARS Cov-2** causante de la patología COVID-19. Por un lado, las pruebas virales o de diagnóstico que detectan si una persona está actualmente infectada con el coronavirus que causa COVID-19. Y por el otro, las prueba de anticuerpos: que pueden mostrar si alguien estuvo previamente expuesto o infectado con el virus que causa COVID-19, y si su cuerpo ha creado anticuerpos en un intento de defenderse.

Esta prueba ayuda a los científicos a recopilar datos sobre cómo el sistema inmunitario combate el COVID-19 en pacientes recuperados, **"PERO NO ASEGURA QUE TODAVIA EL VIRUS ESTE PRESENTE"**.

A menudo los especialistas coinciden en la importancia de dar con un sistema que permita **MONITOREAR** el avance del SARS-CoV-2, para evitar nuevas oleadas de la pandemia. El primer paso para lograrlo es identificar la presencia del virus –PCR– y de la respuesta inmunológica –anticuerpos– en la población tanto con síntomas como asintomática. Simplificando, la reacción de la PCR amplifica en cadena un fragmento del genoma viral, de manera que, por medio de fluorescencia podamos identificarlo y cuantificarlo. Los test serológicos o rápidos identifican la presencia de anticuerpos en la sangre.

¿Quién debe hacerse una prueba de coronavirus y cuál específicamente? La respuesta varía en función de muchos factores: **"DEFINICIÓN DE CASO Y NEXO EPIDEMIOLOGICO"**, los síntomas de una persona, el historial de exposición y los factores preexistentes de riesgo subyacentes para la enfermedad (comorbilidad).

Las pruebas de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) son test de diagnóstico que se hacen mediante la toma de muestras de mucosas nasofaríngeas para analizarlas y detectar fragmentos del material genético de un patógeno. En esta pandemia son las únicas pruebas mundialmente reconocidas para determinar si una persona está infectada o no con coronavirus, en un lapso de tiempo razonable que permita tomar acciones correctivas en situ y en tiempo y forma, recordemos que **"LOS CULTIVOS CELULARES, PUEDEN NECESITAR HASTA 30 DIAS PARA DAR UN NEGATIVO CONCLUYENTE"**.



La rt PCR, es un proceso complejo, que requiere Personal Calificado y Capacitado por el Instituto Malbrán de Buenos Aires, en un Laboratorio Certificado por Anlis -Malbrán a través de su Referente Jurisdiccional ante la CNRL, para la Provincia de San Juan, el que suscribe: Jefe de La División Bioquímica, y bajo estrictas NORMAS DE BIOSEGURIDAD (Campana de Flujo Laminar tipo BSL II o A2 o A3 certificada por el fabricante o Malbrán), en dicho proceso se "**detectan o no la presencia del Genoma Viral**", pero puesto en simple: si aparece ARN en la muestra, el paciente es positivo y si no, es negativo.

Por el momento, este Ministerio "NO AUTORIZA EL PROCESAMIENTO NI LA DERIVACION DE MUESTRAS PARA ESTUDIOS DE PCR en el TERRITORIO PROVINCIAL a Laboratorios o Instituciones del Ámbito Privado".

¿Cómo se realiza?: El hisopo con la muestra se almacena en un tubo o vial estéril y luego se envía a un laboratorio que tiene acceso a un kit de prueba. Allí, técnicos de laboratorio capacitados **extraen BAJO CAMPANA DE BIOSEGURIDA DE TIPO BSL 2 A o 2B (certificada por Malbrán)**, cualquier información genética de la muestra. El material genético purificado se mezcla con soluciones, incluidos algunos derivados del propio coronavirus, que se conocen como reactivos: **amplifican o replican**, y por último se **lee o detecta** la presencia del material viral, todo esto es la técnica de tiempo real PCR, una técnica muy validada que se emplea a nivel mundial que utiliza un **TERMOCICLADOR**, "se extrae el ARN del virus y detecta porciones genómicas del virus de ARN a tiempo real".

Uno puede inferir según el número de ciclo la magnitud de la carga viral. Es decir, si es positiva cuando recién empieza a ciclar significa que hay alta carga viral. En cambio, cuando da positiva con ciclos por encima de treinta, se dice que hay poca carga viral. Por encima de los cuarenta ciclos es considerada negativa".

Las pruebas de anticuerpos, también conocidas como pruebas de serología, no detectan el virus en sí. En cambio, detectan si alguien tiene los anticuerpos en su sistema inmunitario para combatir el nuevo coronavirus. **SE NECESITA PARA REALIZAR ESTOS ESTUDIOS, PRESENTAR un PROTOCOLO y ser APROBADO por el comité de Validación Post Aislamiento del Ministerio de Salud Pública de San Juan.**

¿Cómo se realizan?: Estos test se pueden hacer en una muestra de sangre, de un pinchazo en el dedo o tomado de una vena o también con suero o plasma. Nuestro torrente sanguíneo tiene una biblioteca de anticuerpos contra diversas infecciones virales, bacterianas y fúngicas que hemos tenido durante nuestras vidas. El objetivo de esta prueba es encontrar el anticuerpo que se aplica específicamente al nuevo coronavirus que causa COVID-19.



Los test de anticuerpos generalmente no se usan para el diagnóstico, sino para dar una idea de cuán ampliamente se ha propagado el virus en una población. Dado que las pruebas de PCR son complejas y laboriosas para el coronavirus, una prueba de anticuerpos más amplia y sencilla nos ayudaría a saber cuántas personas se recuperaron del coronavirus, posiblemente sin siquiera saber que estaba infectado.

Respecto a las pruebas que detectan anticuerpos **"NO SON DE USO DIAGNOSTICO"**, se podría hacer la siguiente **RECOMENDACION**:

"Las determinaciones de Inmunoglobulinas son pruebas de anticuerpos que a menudo se usan para identificar si un individuo tiene anticuerpos circulantes contra un patógeno, lo que puede ser un indicador de infección activa (IgM) o previa (IgG) por parte del patógeno. Sin embargo, en el caso del virus COVID-19, aún no se ha establecido qué correlación hay entre los diferentes niveles de anticuerpos y el estado de infección del individuo. Se utilizan con fines o para **estudios EPIDEMIOLOGICOS**".

También sirven para evaluar "Estado Inmunológico", para probables donantes de plasma, para un regreso seguro al trabajo, estrategias de monitoreo poblacional, etc.

No está claro qué tan fuerte podría ser esa inmunidad o cuánto podría durar. Esperamos que la mayoría de las personas infectadas con COVID-19 desarrollen una respuesta de anticuerpos que brinde cierto nivel de protección. Lo que aún no sabemos es el nivel de protección o cuánto durará. Están trabajando científicos de todo el mundo para comprender mejor la respuesta del cuerpo a la infección.

El problema principal con las pruebas de anticuerpos es la cuestión de la precisión: Un falso positivo en una prueba de anticuerpos podría hacer que alguien piense que es inmune al virus, lo que podría ser más peligroso que ningún resultado. Por eso se hace necesario "confirmar" con una rtPCR en este momento Sanitario de San Juan.

"La mejor estrategia de ESTUDIO POBLACIONAL: es combinar ambos tipos de pruebas".

Sobre si las personas con anticuerpos –test rápido positivo– están protegidas frente a nuevas infecciones de SARS-CoV-2 hay que decir que aún no tenemos ninguna evidencia y que probablemente va a ser complicado tenerla. El único experimento que permitiría responder a esta pregunta sería exponer al virus a personas que tengan anticuerpos y determinar qué nivel de anticuerpos es protector. Esto, obviamente, no sería ético.



RECOMENDACIONES DE LA DIVISIÓN BIOQUÍMICA

(PROTOCOLO PARA REALIZAR PRUEBAS DE ANTICUERPOS EN LABORATORIOS ESTATALES)

"SE DEBERA NOTIFICAR Y RUBRICAR EN EL INFORME O CONSTANCIA A LOS PACIENTES, QUE ESTA PRUEBA NO ES DIAGNOSTICA PARA SARS-CoV-2 (causante de la enfermedad COVID-19), QUE LA PRUEBA DE REFERENCIA PARA COVID-19 ES LA rtPCR"

1- LOS RESULTADOS POSITIVOS DEBERAN SER COMUNICADOS: AL JEFE DE AREA PROGRAMATICA Y/O JEFE ZONA, ACTIVARAN PROTOCOLO CON AVISO A DIVISION EPIDEMIOLOGI E INFORMAR A DIVISION BIOQUIMICA DEL MINISTERIO DE SALUD PUBLICA.

2- RESULTADOS DUDOSOS DEBERAN SER REPETIDOS Y EN CASO DE PERSISTIR EL MISMO RESULTADO, SE DEBERA SUGERIR EVALUACION CLINICA Y CONDUCTA A SEGUIR.

3- A TODAS LAS PERSONAS QUE REALICEN EXTRACCIONES SE LAS DEBE INSTRUIR QUE EN ESTAS SITUACIONES DEBERAN UTILIZAR EL MISMO EPP QUE LAS PERSONAS QUE REALIZAN HISOPADOS, PARA ELLO, SEGUIR LAS RECOMENDACIONES PARA USO DE EPP (COLOCACION Y RETIRO) DEL MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA O PROTOCOLO PROVINCIAL COVID19.

4- EFECTUAR EL TEST, SEGÚN LOS PROTOCOLOS VIGENTES:

- DE INGRESO A LA PROVINCIA
- INSTITUCIONES O EMPRESAS
- ESTUDIOS POBLACIONALES

5- SE DEBE RESGUARDAR LOS DATOS PERSONALES DE QUIENES OBTENGAN RESULTADOS POSITIVOS O DUDOSOS, RECORDANDO QUE EL METODO NO ES CONFIRMATIVO DE DIAGNOSTICO, A FIN DE RESGUARDAR LA SEGURIDAD DE LAS PERSONAS, LA DIVULGACION SERA SANCIONADA COMO INDIQUEN LAS LEYES VIGENTES.

3383



GOBIERNO DE
SAN JUAN

MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA

DIVISIÓN BIOQUÍMICA

6- SE DEBERA CONFECCIONAR UNA PLANILLA DEL TIPO QUE SE ADJUNTA:

Apellido y Nombre. Tel. o Nro de Contacto	DNI	¿El paciente tuvo rt- PCR positiva para SARS-CoV-2? SI/NO Si la respuesta es SI indique fecha	¿Estuvo en contacto con algún individuo con diagnóstico COVID-19 (+)? SI/NO	¿Estuvo en el exterior entre enero 2020 y la actualidad? SI/NO	¿Estuvo en zonas en la que hay circulación viral de COVID- 19 ? SI/NO Si la respuesta es SI indique la fecha	Domicilio o Institución

Dr. RAÚL ALFREDO VALLEJOS
JEFE DIV. BIOQUIMICA
MINISTERIO DE SALUD PUBLICA
SAN JUAN

Dr. Raúl Alfredo Vallejos
Jefe División Bioquímica
Ministerio de Salud Pública
Gobierno de San Juan



RECOMENDACIONES DEL COMITÉ EVALUADOR

(PROTOCOLO PARA REALIZAR PRUEBAS DE ANTICUERPOS EN LABORATORIOS PRIVADOS)

"SE DEBERA NOTIFICAR Y RUBRICAR EN EL INFORME O CONSTANCIA A LOS PACIENTES, QUE ESTA PRUEBA NO ES DIAGNOSTICA PARA SARS-CoV2(causante de la enfermedad COVID-19), QUE LA PRUEBA DE REFERENCIA PARA COVID-19 ES LA rtPCR"

1-ADJUNTAR MANIFIESTO DE COMPROMISO DE CONOCIMIENTO Y CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE COLEGIO DE BIOQUIMICOS o ASOCIACION BIOQUIMICA DE SAN JUAN **"PROTOCOLO DE ACTIVIDAD ESPECIFICA RESOLUCIÓN N° 1673- ABRIL 2020 para extracción y procesamiento dentro del Laboratorio"**

2-ADJUNTAR MANIFIESTO/AUTORIZACION DE USO DE LOS PRODUCTOS EMITIDA POR FABRICANTE/DISTRIBUIDOR/ANMAT.

3-LOS RESULTADOS POSITIVOS DEBERAN SER COMUNICADOS A DIVISION EPIDEMIOLOGIA DEL MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y PROCEDER A LA CARGA DE DATOS EN EL SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA DE SALUD SNVS 2.0, PARA LO CUAL DEBERAN COORDINAR CON DIVISION BIOQUIMICA DEL MINISTERIO DE SALUD PUBLICA (creación de Usuario y Clave para aquellos que todavía no la tengan).

4- RESULTADOS DUDOSOS DEBERAN SER REPETIDOS Y EN CASO DE PERSISTIR EL MISMO RESULTADO, SE DEBERA SUGERIR EVALUACION CLINICA Y CONDUCTA A SEGUIR.

5- TODAS LAS PERSONAS QUE REALICEN EXTRACCIONES EN INSTITUCIONES CERRADAS: EMPRESAS, GERIATRICOS, ETC DEBERAN DAR AVISO CON UNA SEMANA DE ANTELACION A DIVISION EPIDEMIOLOGIA Y BIOQUIMICA DEL MINISTERIO DE SALUD PUBLICA. ADEMAS SE DEBE INSTRUIR, QUE EN ESTAS SITUACIONES, LOS EXTRACCIONISTAS DEBEN UTILIZAR EL MISMO EPP QUE LAS PERSONAS QUE REALIZAN HISOPADOS, PARA ELLO, SEGUIR LAS RECOMENDACIONES PARA USO DE EPP (COLOCACION Y RETIRO) DEL MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA O PROTOCOLO PROVINCIAL COVID19. PARA LAS TOMAS DE MUESTRA PARA PACIENTES EN INTERNACION DOMICILIARIA SEGUIR LAS MISMAS RECOMENDACIONES PARA USO DE EPP.

6-PARA EFECTUAR LABORATORIO SE SOLICITARA LA PRESCRIPCION MEDICA CON PRESUNCION DIAGNOSTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE Y/O FAMILIAR A CARGO.



7-SE DEBE RESGUARDAR LOS DATOS PERSONALES DE QUIENES OBTENGAN RESULTADOS POSITIVOS O DUDOSOS, RECORDANDO QUE EL METODO NO ES CONFIRMATIVO DE DIAGNOSTICO, A FIN DE RESGUARDAR LA SEGURIDAD DE LAS PERSONAS, LA DIVULGACION SERA SANCIONADA COMO INDIQUEN LAS LEYES VIGENTES.

8-SE DEBE ADJUNTAR COPIA DE LA HABILITACION O LICENCIA DE FUNCIONAMIENTO VIGENTE DEL LABORATORIO.

9- PARA EXTRACCIONES EN INSTITUCIONES- EMPRESAS- GERIATRICOS -- ASILOS- DOMICILIOS, SE DEBE CONFECCIONAR UNA PLANILLA DEL TIPO QUE SE ADJUNTA:

Apellido y Nombre. Tel. o Nro de Contacto	DNI	¿El paciente tuvo rt-PCR positiva para SARS-CoV-2? SI/NO Si la respuesta es SI indique fecha	¿Estuvo en contacto con algún individuo con diagnóstico COVID-19 (+)? SI/NO	¿Estuvo en el exterior entre enero 2020 y la actualidad? SI/NO	¿Estuvo en zonas en la que hay circulación viral de COVID-19? SI/NO Si la respuesta es SI indique la fecha	Domicilio o Institución

10-EL PROTOCOLO SE DEBERA ENVIAR PARA SU REVISION Y/O APROBACION A LA CASILLA DE CORREO: protocolocovid19@saniuan.gov.ar

Dr. Raúl Alfredo Vallejos
Jefe División Bioquímica
Ministerio de Salud Pública
Gobierno de San Juan



GOBIERNO DE LA PROVINCIA
SAN JUAN

RESOLUCIÓN N° **3392**-MSP-2020

SAN JUAN, 04 SEP 2020

VISTO:

El expediente N° 800-004714-2020, registro del Ministerio de Salud Pública; y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones se solicita la adhesión a la Resolución 1433-2020 del Ministerio de Salud de la Nación, de fecha 27 de agosto de 2020.

Que dicha Resolución aprueba los Protocolos de Ensayo Clínico Nacional (IF-2020-40689734-APN-DMT#MS) y de Acceso Extendido (IF-2020-40689303-APN-DMT#MS), elaborados por la DIRECCIÓN DE MEDICINA TRANSFUSIONAL, con sus Anexos, que a todos sus efectos forman parte integrante de la misma.

Que por el Decreto N° 260 del 12 de marzo de 2020 se amplió en nuestro país la emergencia pública en materia sanitaria establecida por Ley N° 27.541, por el plazo de UN (1) año, en virtud de la pandemia declarada por la ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) en relación con el coronavirus COVID-19.

Que mediante el artículo 2°, inciso 16 del decreto aludido en el considerando precedente se facultó al MINISTERIO DE SALUD, en tanto autoridad de aplicación, a adoptar las medidas que resulten necesarias a fin de mitigar los efectos de la pandemia.

Que por la Resolución de este Ministerio N° 783/2020 se creó el PLAN ESTRATÉGICO PARA REGULAR EL USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPÉUTICOS, asignando su coordinación a la SECRETARÍA DE CALIDAD EN SALUD a través de la DIRECCIÓN DE MEDICINA TRANSFUSIONAL.

Que dicho plan contiene tres ejes de gestión, siendo uno de ellos el proyecto de desarrollo de un ensayo clínico para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en enfermos de COVID-19.

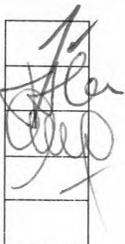
Que por lo expuesto precedentemente se hace necesario el dictado de la norma legal correspondiente que adhiera a la Resolución N° 1433-2020 del Ministerio de Salud de la Nación, de fecha 27 de agosto de 2020.

POR ELLO;

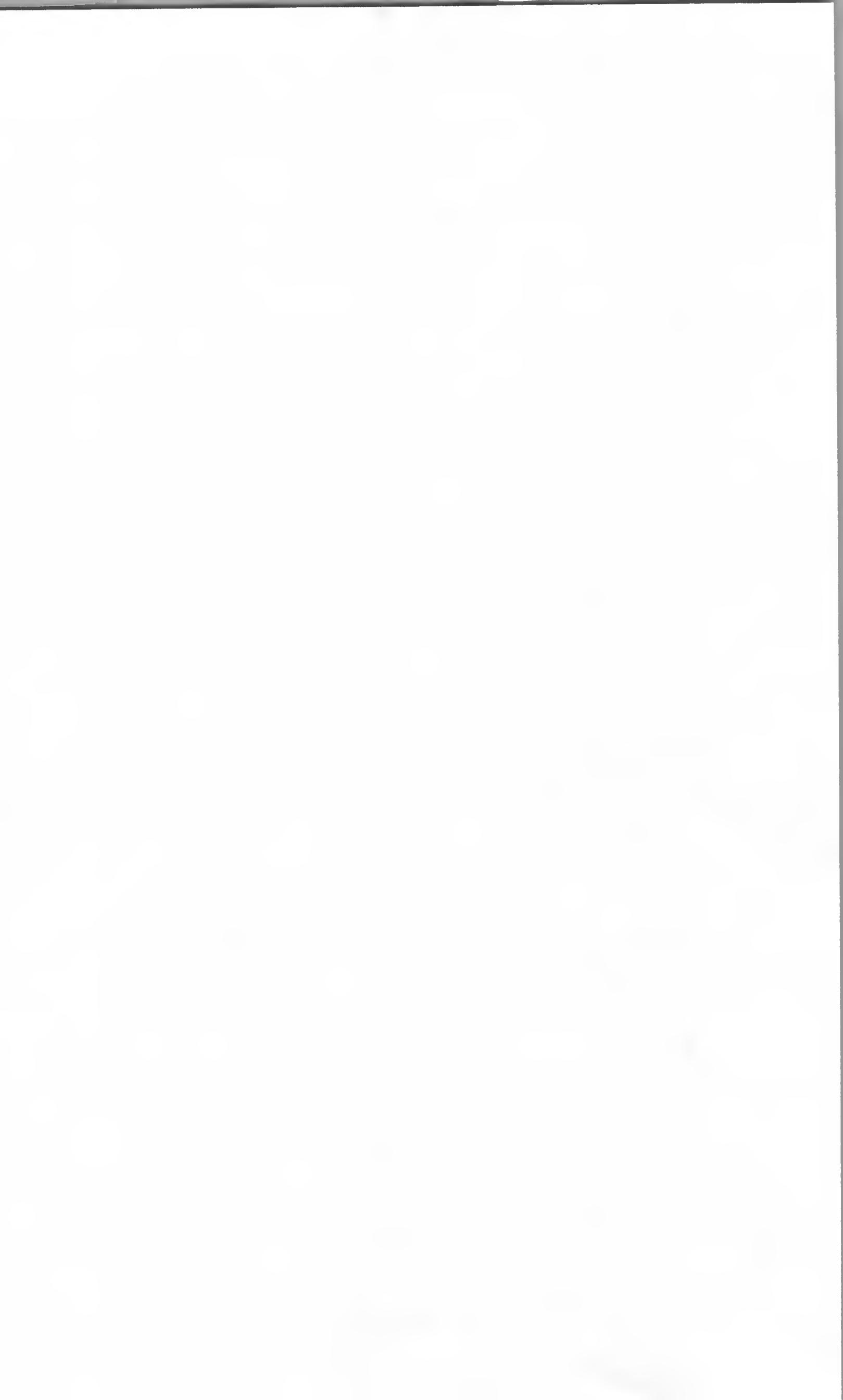
**LA MINISTRA DE SALUD PUBLICA
RESUELVE:**

ARTÍCULO 1°.- Se adhiere en todas sus partes a la Resolución N° 1433-2020 del Ministerio de Salud de la Nación, de fecha 27 de agosto de 2020, y sus Anexos I y II, los que se adjuntan y forman parte integrante de la presente norma Resolución.

ARTÍCULO 2°.- Téngase por resolución, comuníquese, cúmplase y archívese.



Dra. SILVIA ALEJANDRA VENERANDO
MINISTRO DE SALUD PÚBLICA





MINISTERIO DE SALUD

Resolución 1433/2020

RESOL-2020-1433-APN-MS

Ciudad de Buenos Aires, 27/08/2020

VISTO EX-2020-38494271-APN-DD#MS, la Ley N° 22.990, su Decreto Reglamentario N° 1338 de fecha 30 de septiembre de 2004 y la Resolución N° 783 del 17 de abril de 2020, y

CONSIDERANDO:

Que mediante la Ley N° 22.990 se regulan las actividades relacionadas con la sangre humana, sus componentes, derivados y subproductos.

Que la referida Ley dispone que la autoridad de aplicación será el actual MINISTERIO DE SALUD.

Que por su artículo 4° se establece que será obligación de la autoridad sanitaria promover y asegurar la utilización y empleo racional de la sangre, sus componentes y derivados.

Que con fecha 11 de marzo de 2020, la ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), declaró el brote del nuevo coronavirus COVID-19 como una pandemia.

Que por el Decreto N° 260 del 12 de marzo de 2020 se amplió en nuestro país la emergencia pública en materia sanitaria establecida por Ley N° 27.541, por el plazo de UN (1) año, en virtud de la pandemia declarada por la ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) en relación con el coronavirus COVID-19.

Que mediante el artículo 2°, inciso 16 del decreto aludido en el considerando precedente se facultó al MINISTERIO DE SALUD, en tanto autoridad de aplicación, a adoptar las medidas que resulten necesarias a fin de mitigar los efectos de la pandemia.

Que por la Resolución de este Ministerio N° 783/2020 se creó el PLAN ESTRATÉGICO PARA REGULAR EL USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPÉUTICOS, asignando su coordinación a la SECRETARÍA DE CALIDAD EN SALUD a través de la DIRECCIÓN DE MEDICINA TRANSFUSIONAL.

Que dicho plan contiene tres ejes de gestión, siendo uno de ellos el proyecto de desarrollo de un ensayo clínico para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en enfermos de COVID-19.

Que la DIRECCIÓN DE MEDICINA TRANSFUSIONAL en su condición de coordinadora del PLAN ESTRATÉGICO PARA REGULAR EL USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES





TERAPÉUTICOS, ha elaborado los protocolos de Ensayo Clínico Nacional y de Acceso Extendido para el uso del plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos.

Que en la elaboración de ambos protocolos han participado profesionales e instituciones altamente reconocidas y de vasta experiencia.

Que la utilización del plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos continúa considerándose una práctica experimental, no habiéndose demostrado a nivel internacional, a la fecha, en forma fehaciente su efectividad.

Que el tratamiento con plasma humano es una práctica habitual en los servicios de transfusión de todo el país, y las buenas prácticas para su uso se encuentran reguladas por las Normas Administrativas y Técnicas de este Ministerio, conforme la Resolución N° 1507 de fecha 14 de septiembre de 2015.

Que aun entendiendo que la utilización del plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos cumple con los estándares habituales de seguridad, de acuerdo con la evidencia internacional, debe asegurarse la responsabilidad de los participantes conforme establece la Resolución de este Ministerio N° 1480 del 13 de septiembre de 2011.

Que ambos protocolos requieren su aprobación a los fines de regular, a través de los mismos, el uso del plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos en todas las Jurisdicciones.

Que el MINISTERIO DE SALUD, como autoridad de aplicación de la Ley de Nacional de Sangre N° 22.990, es el responsable de regular todas las actividades con la sangre humana, sus componentes y sus derivados.

Que la SUBSECRETARÍA DE GESTIÓN DE SERVICIOS E INSTITUTOS y la SECRETARÍA DE CALIDAD EN SALUD han prestado conformidad.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que la presente medida se dicta en uso de las facultades conferidas por la Ley de Ministerios N° 22.520 (T.O. por Decreto N° 438/92), sus modificatorias y complementarias y por el Decreto N° 260/2020.

Por ello,

EL MINISTRO DE SALUD

RESUELVE:

ARTÍCULO 1°.- Apruébanse los Protocolos de Ensayo Clínico Nacional (IF-2020-40689734-APN-DMT#MS) y de Acceso Extendido (IF-2020-40689303-APN-DMT#MS), elaborados por la DIRECCIÓN DE MEDICINA TRANSFUSIONAL, con sus Anexos, que a todos sus efectos forman parte integrante de la presente Resolución.





ARTÍCULO 2º.- Los centros asistenciales que definan iniciar la implementación de los mencionados Protocolos deberán dar intervención a los Comités de Investigación y Bioética para su aprobación respectiva, de acuerdo a las normativas jurisdiccionales concernientes.

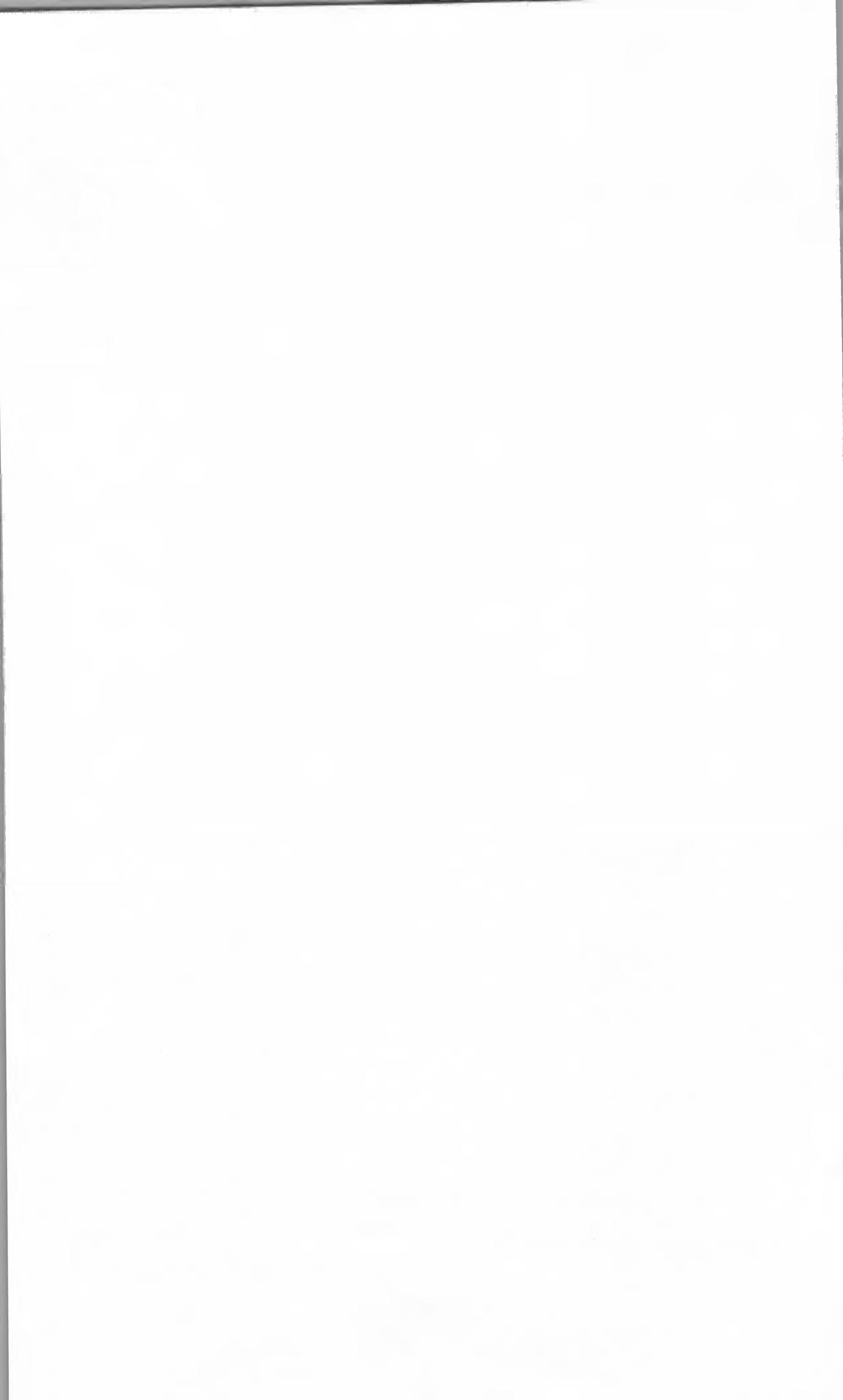
ARTÍCULO 3º.- Regístrese, comuníquese, publíquese, dese a la DIRECCIÓN NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL y archívese. Ginés Mario González García

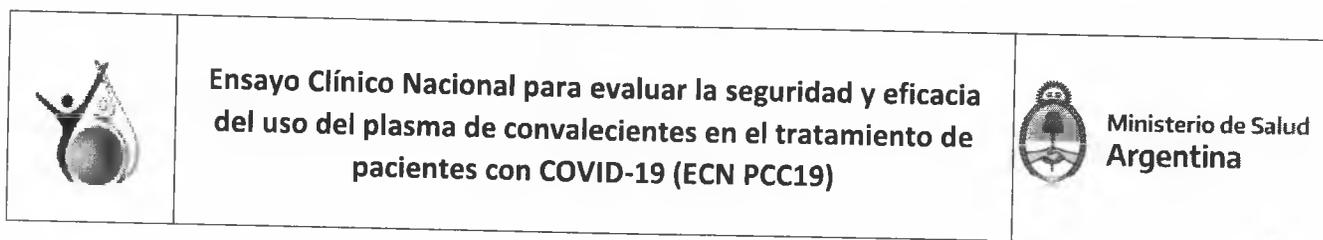
NOTA: El/los Anexo/s que integra/n este(a) Resolución se publican en la edición web del BORA
-www.boletinoficial.gob.ar-

e. 31/08/2020 N° 35272/20 v. 31/08/2020

Fecha de publicación 31/08/2020







Dirección de Sangre y Medicina Transfusional – Ministerio de Salud de la Nación

Investigador Principal: Silvina Kuperman (Hospital Garrahan).

Investigador Principal: Oscar Torres (AAHlyTC).

Investigador Principal: Guillermo Chiappero (SATI)

Investigador Principal: Mónica Quinteros (SATI)

Investigador Principal: María Susana Pisarello (DiSaMeT).

Investigador Principal del Programa: Daniel Fontana (DiSaMeT).

Co-Investigadores: Laura Buirá (SATI), Noelia Soria (Hospital Garrahan), María Virginia Kulik (Hospital Garrahan), Carolina Cernadas (Hospital Garrahan), Karina Martínez, (DiSaMeT).

Asesores: Mirta Remesar (Hospital Garrahan), María Alejandra Morales (INEVH), Anabel Sinchi (INEVH), José Raúl Oubiña (UBA), Omar Sued (SADI), Silvia Rivera (UBA/UNLa).

Colaboradores: Sandra Rubbo (Hospital El Cruce), Gabriela Miguez (Hospital Posadas), Fernando Alvez (Fundación Hematológica Sarmiento), Patricia Epstein (Hospital Durand), Roberto Fernández (Hemocentro Buenos Aires), Alejandra Vellicce (Hospital de Clínicas), Dr. Daniel Esteves (Hospital Fernández), Laura Budrovich (Sanatorio San Lucas), Fernando Ríos (Sanatorio Las Lomas de San Isidro), Fernando Palizas (Sanatorio Güemes), Jorge Borkowsky (DiSaMeT), Leonardo Ghigliani (DiSaMeT), Anahí Lahlé (DiSaMeT).

INTRODUCCION

La terapia con plasma convaleciente (PC), una inmunoterapia adaptativa clásica, se ha aplicado para la prevención y tratamiento de muchas enfermedades infecciosas durante más de un siglo. En las últimas dos décadas, la terapia de PC se utilizó con éxito en el tratamiento del SARS, MERS y H1N1 con eficacia y seguridad satisfactorias. Dado que las características virológicas y clínicas comparten similitud entre SARS, MERS y COVID-19 se postula que podría ser un tratamiento prometedor para pacientes con diagnóstico de COVID 19.

Ante el estado de pandemia actual existe gran interés en desarrollar investigaciones acerca del uso de plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19 porque hasta el momento no hay una terapéutica específica aprobada para esta enfermedad. La disponibilidad del componente de la sangre a transfundir no parece ser un problema (pacientes que se han recuperado de COVID-19 con altos títulos de anticuerpos neutralizantes son valiosa fuente de

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

PC a través de un procedimiento de donación por aféresis que es un estándar en todos los Bancos de Sangre) pero sin embargo, el potencial riesgo vs beneficio clínico del uso de PC en pacientes con COVID 19 sigue siendo incierto.

El brote del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), originado en Wuhan, China, se ha convertido en una gran preocupación en todo el mundo, declarado por la OMS una pandemia.¹ La llamada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), registra hasta la fecha a nivel mundial, 896 450 casos confirmados y 45 525 muertes desde el 31 de diciembre de 2019.²

El SARS-CoV2 es un virus envuelto que contiene ARN monocatenario unido a una nucleoproteína (proteína N), dentro de una cápside compuesta por proteínas de la matriz (proteína M). La envoltura posee glicoproteínas en forma de espinas (proteína S) que se unen al receptor celular ACE2 en humanos y generan anticuerpos neutralizantes.³

La secuenciación del genoma completo y el análisis filogénico indicaron que el coronavirus que causa COVID-19 es un betacoronavirus en el mismo subgénero que el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). La estructura de la región del gen de unión al receptor es muy similar a la del coronavirus SARS, y se ha demostrado que el virus usa el mismo receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), para la entrada celular.⁴ Asimismo, el virus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), otro beta coronavirus, parece estar más relacionado.⁵

Las características clínicas de la enfermedad son muy variables. En un estudio que incluyó aproximadamente 44,500 infecciones confirmadas, se describen cuadros leves en un 81%, cuadros graves (disnea, hipoxia o > 50% de afectación pulmonar en imágenes en 24 a 48 horas del inicio de los síntomas) en un 14%, enfermedad crítica (insuficiencia respiratoria, fallo multiorganico) 5%, con una tasa de mortalidad de 2.3%⁶

El plasma convaleciente humano se ha utilizado con éxito para la prevención y tratamiento de otras infecciones y, por lo tanto, podría proporcionar una opción terapéutica de COVID-19, asociada a la ventaja de su disponibilidad a través de la donación de plasma de personas que se han recuperado de la enfermedad.

Existe gran interés en desarrollar investigaciones acerca del uso de plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19 porque hasta el momento no hay terapéutica específica aprobada para esta enfermedad, y asimismo como se mencionó más arriba están surgiendo publicaciones de reporte de casos, que sugieren que podría ser de utilidad para pacientes con diagnóstico de infección por COVID-19. Aun no hay publicados ensayos clínicos aleatorizados y controlados para determinar si el plasma convaleciente podría acortar la duración de la enfermedad, reducir la morbilidad o prevenir la muerte asociada con COVID-19, es decir no se sabe, con certeza, si el plasma convaleciente será un tratamiento efectivo contra COVID-19.

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

2



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

El uso de plasma convaleciente y su potencial eficacia y seguridad debería probarse en ensayos clínicos, según lo recomendado por el Plan de Investigación y Desarrollo de la OMS y el Protocolo Maestro para Ensayos Terapéuticos COVID-19, para lograr obtener evidencia científica sólida para la mejor toma de decisiones posibles.

En este sentido, surge la necesidad de implementar estrategias que permitan disminuir el riesgo de sufrir enfermedad respiratoria severa, aliviando la carga al sistema de salud y reduciendo la probabilidad de muerte en poblaciones de alto riesgo, como los adultos mayores o pacientes con múltiples comorbilidades. Hasta el momento, no existe una terapia específica para el manejo de esta enfermedad, y los medicamentos utilizados no cuentan con suficiente evidencia clínica.

Utilización del tratamiento con inmunización pasiva en otras enfermedades

La terapia de inmunización pasiva, implica la administración de anticuerpos contra un agente infeccioso administrada a un individuo susceptible o enfermo con el fin de prevenir o tratar una enfermedad infecciosa causada por ese agente.

La terapia pasiva con anticuerpos se remonta a la década de 1890. Fue la forma inaugural de la terapia antimicrobiana y la única forma de tratar ciertas enfermedades infecciosas antes del desarrollo de la terapia antimicrobiana en la década de 1940^{7 8} y la experiencia de brotes anteriores con otros coronavirus, como el SARS-CoV-1³³, muestra que el plasma convaleciente contiene anticuerpos neutralizantes contra el virus.⁹ En el siglo XXI, hubo otras dos epidemias por coronavirus que se asociaron con alta mortalidad, SARS1 en 2003 y MERS en 2012. En ambos brotes, la alta mortalidad y la ausencia de terapias efectivas condujeron al uso de plasma convaleciente. El estudio más grande involucró el tratamiento de 80 pacientes en Hong Kong con SARS¹⁰ Los pacientes tratados antes del día 14 habían mejorado el pronóstico definido por alta hospitalaria antes del día 22, lo que es consistente con la idea de que la administración más temprana es más probable que sea efectiva. También hay información anecdótica sobre el uso de plasma convaleciente en individuos gravemente enfermos. Tres pacientes con SARS en Taiwán fueron tratados con 500 ml de plasma convaleciente, lo que resultó en una reducción del título de virus en plasma, y la sobrevivencia de la totalidad de los tratados.¹¹ Tres pacientes con MERS en Corea del Sur fueron tratados con plasma convaleciente, pero solo dos de los receptores tenían anticuerpos neutralizantes en su plasma¹² En concordancia un estudio pone en relevancia el desafío en el uso de plasma convaleciente debido a que algunos que se recuperan de una enfermedad viral pueden no tener altos títulos de anticuerpos neutralizantes.¹³ De acuerdo con este punto, un análisis de 99 muestras de sueros convalecientes de pacientes con MERS mostró que 87 tenían anticuerpos neutralizantes con un título medio de 1:61, sugiriendo que el anticuerpo disminuye con el tiempo y / o que no todos los pacientes responden con alto título.¹⁴



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

También es posible que se produzcan otros tipos de anticuerpos no neutralizantes que contribuyan a la protección y recuperación del paciente, tal como se describe para otras enfermedades virales.^{15 16}

Durante la pandemia de influenza A H1N1 del año 2009, Hung y col. demostraron en un estudio prospectivo una significativa reducción del riesgo relativo de mortalidad para pacientes tratados con plasma de convaleciente.¹⁷

El mismo grupo de investigadores, a través de un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado comprobaron que utilizando plasma de pacientes que sobrevivieron a la infección por el virus de la gripe A H1N1 en pacientes con infección grave por influenza A H1N1, estos no sólo tenían una carga viral más baja, sino además una menor mortalidad dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas.¹⁸

En relación a la experiencia argentina, casi desde el descubrimiento de su agente etiológico, el virus Junín, el plasma de convalecientes se utilizó como medida terapéutica. Con el objetivo de probar la eficacia de este tratamiento, se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes con diagnóstico clínico de FHA con menos de 9 días desde el inicio de los síntomas. La tasa de mortalidad entre casos tratados con plasma normal fue de 16.5% mientras que la tasa en aquellos los pacientes tratados con plasma inmune fue del 1,1%.¹⁹ Con estos resultados, el plasma inmune se consolidó como el tratamiento específico estándar de la enfermedad. Se creó entonces el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH), el que partir de entonces coordina las diferentes actividades del programa, incluida la estandarización y obtención del plasma inmune.

Un meta-análisis de 32 estudios de diversa calidad metodológica, que incluyeron pacientes con infecciones respiratorias agudas graves –incluyendo el SARS-CoV- demostró una disminución de la mortalidad después de recibir diversos esquemas de tratamiento con plasma convaleciente, sin evidenciar eventos adversos o complicaciones graves asociadas al mismo.²⁰

La alta mortalidad de COVID-19, particularmente en personas mayores y población vulnerable, sugiere que los beneficios superarían a los riesgos. Sin embargo, se debería evaluar riesgo-beneficio caso por caso, teniendo en cuenta variables individuales, tomando el modelo de la transfusión de plasma con anticuerpos neutralizantes para el tratamiento de la enfermedad por el virus del Ébola.²¹ En 2014, la OMS recomendó, como medida extrema, el uso de plasma de individuos convalecientes de la infección por el virus Ébola, como un tratamiento *off label*.²²

Utilización del tratamiento con inmunización pasiva en Covid 19

El plasma convaleciente, además de los anticuerpos neutralizantes, contiene otras proteínas como las citoquinas antiinflamatorias, los factores de coagulación, los anticuerpos naturales, las defensinas, las pentraxinas y otras proteínas indefinidas.²³ En este sentido, la

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

transfusión de PC a pacientes infectados podría proporcionar beneficios adicionales como la inmunomodulación a través de la mejora de la respuesta inflamatoria severa.²⁴ Este último es el caso de COVID-19 en el que una sobreactivación del sistema inmunológico puede ocasionar hiperinflamación sistémica o "tormenta de citoquinas" impulsada por IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IL-8, TNF y CCL2. Esta reacción inflamatoria puede perpetuar el daño pulmonar que implica fibrosis y la reducción de la capacidad pulmonar.^{25 26}

Los anticuerpos neutralizantes son cruciales para la eliminación del virus y se han considerado esenciales en la protección contra enfermedades virales. La eficacia de esta terapia se ha asociado con la concentración de anticuerpos neutralizantes en plasma de donantes recuperados²⁷. En SARS-CoV y MERS se descubrió que los anticuerpos neutralizantes se unen a la proteína de unión al receptor spike1 (S1-RBD), al dominio S1-N-terminal y S2, inhibiendo así su entrada, limitando la amplificación viral.²⁸ Además, otras vías mediadas por anticuerpos, como la activación del complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y / o la fagocitosis también podrían promover el efecto terapéutico del plasma convaleciente.

La infección por SARS-CoV-2 induce la producción de anticuerpos IgG contra la proteína N que puede detectarse el día 4 después del inicio de la enfermedad y la seroconversión al día 14²⁹ Otro trabajo demostró que la concentración más alta de IgM se detectó el noveno día después del inicio de la enfermedad y el cambio de clase a IgG se produjo en la segunda semana.³⁰ En la infección por SARS, el 89% de los pacientes recuperados, mostraron IgG específica y anticuerpos neutralizantes años después de la infección.³¹

Un ensayo de neutralización basado en vectores lentivirales seudotipados para medir anticuerpos neutralizantes específicos en plasma de pacientes recuperados con SARS-CoV-2 mostró variaciones en los títulos: aproximadamente 30% de los pacientes no desarrollaron títulos altos de NAbs después de la infección. Surge la pregunta si otros anticuerpos protectores, incluida la inmunoglobulina G (IgG) y la inmunoglobulina M (IgM) que se unen al virus, pero no afectan su capacidad de replicación, podrían contribuir a la profilaxis y/o la mejora de la recuperación.³²

Con respecto a la aplicación clínica, están surgiendo publicaciones sobre el uso de plasma convaleciente para la terapia de pacientes con COVID-19 durante el brote actual y aunque los estudios publicados involucraron a un pequeño número de pacientes y son solo descriptivos (con las limitaciones metodológicas que eso conlleva para el estudio de las intervenciones), la información disponible sugiere que la administración convaleciente de plasma reduce la carga viral y es segura.

Shen et al,³³ informan los hallazgos de un estudio preliminar: 5 pacientes gravemente enfermos con enfermedad por COVID-19 que fueron tratados utilizando plasma de individuos recuperados. El plasma del donante tenía IgG e IgM anti-SARS-CoV-19 anticuerpos y neutralizó el virus in vitro. En los pacientes, además de la mejoría clínica, aumentaron los títulos de anticuerpos neutralizantes y se negativizó la PCR para SARS-CoV-2 entre los días 1 y 12 días después de la transfusión. El estudio mostró que los donantes recuperados de la infección por

IF-2020-40689734-APN-DMI#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

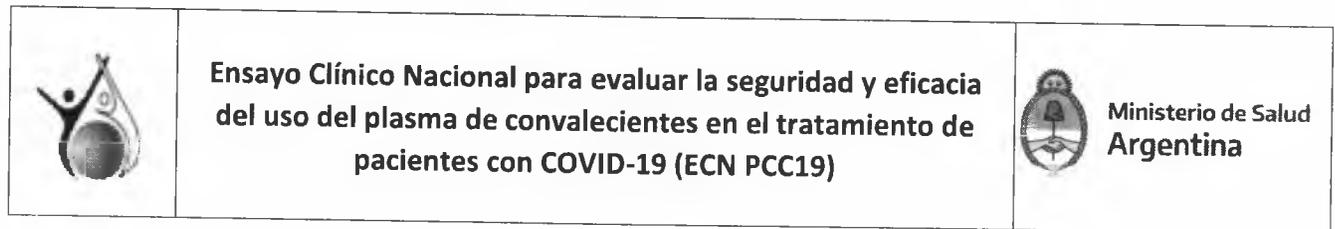
COVID-19 tenían títulos de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 que oscilaban entre 1.800 y 16.200 y los títulos de anticuerpos neutralizantes estaban entre 80 y 480. Aunque los casos de esta publicación están muy bien estudiados la intervención (administración de plasma convaleciente) no se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, y los resultados en el grupo de tratamiento no se compararon con resultados en un grupo control de pacientes. Por lo tanto, no es posible determinar el verdadero efecto clínico de esta intervención o si los pacientes podrían haberse recuperado sin esta terapia. Adicionalmente, los pacientes recibieron numerosas otras terapias (incluyendo agentes antivirales y esteroides), lo que hace que sea imposible definir la contribución específica del plasma convaleciente en el curso clínico o resultados. A pesar de estas limitaciones, el estudio proporciona alguna evidencia para apoyar la posibilidad de evaluar esta terapia bien conocida en investigaciones más rigurosas que involucran pacientes con COVID-19 y enfermedad grave.

Otro estudio en que se publican resultados preliminares, aun sin revisión de pares,³⁴ incluye diez pacientes graves confirmados para Covid 19 a los que se administró una transfusión de 200 ml de plasma convaleciente derivada de donantes recientemente recuperados con títulos de anticuerpos neutralizantes superiores a 1: 640. Se transfundió a los pacientes como un tratamiento adicional sumado al estándar de cuidado que incluían agentes antivirales. El objetivo primario fue la seguridad de la transfusión de CP. La mediana del tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la transfusión de PC fue de 16,5 días. Después de la transfusión de CP, el nivel de anticuerpos neutralizantes aumentó rápidamente hasta 1: 640 en cinco casos, y en cuatro casos se mantuvo en un nivel alto (1: 640). Los síntomas clínicos mejoraron significativamente junto con el aumento de la saturación de oxihemoglobina hacia el día 3. Varios parámetros tendieron a mejorar en comparación con los valores pretransfusión, incluido el aumento del recuento de linfocitos, la disminución de la Proteína C Reactiva. Los exámenes radiológicos mostraron diversos grados de mejoría de las lesiones pulmonares dentro de los 7 días. La carga viral fue indetectable después de la transfusión en siete pacientes. No se observaron efectos adversos graves. Con las limitaciones metodológicas antes expresadas el estudio concluye que la terapia de CP fue bien tolerada y podría mejorar los resultados clínicos mediante la neutralización de la viremia en casos graves de COVID-19. Un estudio muy reciente realizado in vitro demostró la eficacia de anticuerpos dirigidos contra la estructura externa del SARS CoV que confieren protección frente a la infección con CoV-2, dado que ambos virus utilizan un mismo receptor celular, lo que provee una base científica para comprender su potencial eficacia in vivo³⁵

Riesgos potenciales asociados con la transfusión de plasma convaleciente

Las transfusiones de plasma son generalmente seguras y bien toleradas por la mayoría de los pacientes, pero pueden causar reacciones alérgicas y otros efectos secundarios. Tampoco se sabe si los pacientes con COVID-19 podrían tener otros tipos de reacciones asociadas con la administración de plasma convaleciente. El riesgo teórico implica el fenómeno de amplificación de la infección dependiente de anticuerpos, que puede ocurrir en varias enfermedades virales e

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



implica un empeoramiento en el curso de la enfermedad ante la presencia de ciertos anticuerpos.

Para los coronavirus, en particular, se han descrito varios mecanismos, y es allí donde surge la preocupación teórica de que los anticuerpos contra un serotipo de coronavirus podrían empeorar la infección ante la presencia de otra cepa viral.³⁶

Existe la posibilidad teórica de la exacerbación de la enfermedad dependiente de anticuerpos (antibody-dependent enhancement -ADE-). Se refiere a un proceso mediante el cual los anticuerpos que se desarrollaron durante una infección previa exacerbarían la gravedad clínica como consecuencia de la infección con un serotipo viral diferente. Ocurre cuando los anticuerpos facilitan la entrada viral en las células huésped y aumentan la infección viral.³⁷ Este fenómeno es bien conocido para algunos virus, en particular el virus del dengue³⁸ y también se ha observado un mecanismo similar para los virus VIH y Ébola.^{39 40 41}

El riesgo teórico de ADE en COVID-19 sería atribuible a la presencia de anticuerpos debidos a la exposición a otras cepas de coronavirus, y se postula como la explicación de la variabilidad geográfica de la expresión clínica de la gravedad de la enfermedad⁴²

Las preocupaciones sobre coronavirus-ADE provienen principalmente de estudios in vitro que utilizan anticuerpos monoclonales, cuya relevancia clínica es incierta en lo referido a la extrapolación de estos hallazgos para los anticuerpos policlonales contenidos en el plasma convaleciente.⁴³ Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales tienen propiedades muy diferentes cuando actúan como una sola molécula en lugar de en combinación con otros anticuerpos monoclonales.⁴⁴

En un estudio clínico de SARS-CoV-1 informaron que el 80% de los pacientes con lesión pulmonar aguda desarrollaron el distress respiratorio agudo después de 12 días de infección. Observaron que la presencia temprana de anticuerpos neutralizantes anti-Spike se asoció con peores resultados: entre los que se recuperaron, el anticuerpo alcanzó su punto máximo en el día 20; mientras que para aquellos que murieron el anticuerpo alcanzó su punto máximo en el día 14. Los pacientes fallecidos también parecían tener un título más alto de anticuerpos neutralizante anti-Spike.⁴⁵ Este estudio en SARS-CoV-1 sugirió una relación entre aparición de anticuerpos y toxicidad pulmonar severa.

Recientemente, con SARS-CoV-2 también se encontró una correlación entre los mayores niveles de anticuerpo IgG contra el dominio de unión al receptor spike (RBD) y la nucleoproteína (NP), y la gravedad de la enfermedad.⁴⁶ Hallazgos similares fueron reportados por Zhao⁴⁷

Una pregunta que no está resuelta es si los niveles más altos de anticuerpos son una respuesta ante la presencia de las formas más graves enfermedad o son un desencadenante de ADE y por consiguiente de una enfermedad más grave.

En un estudio preclínico para SARS-CoV-1 realizado en monos, sugiere una relación causal entre la infusión de anticuerpos SARS-CoV-1 y el empeoramiento del aspecto pulmonar,

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

mostrando mayor tasa de infiltración monocítica y mayores niveles de IL-8 comparado con los controles.⁴⁸

En relación al Sistema complemento como componente proinflamatorio, un estudio reciente de SARS-CoV 1, encontró que la activación de la fracción C3 exacerba el distress respiratorio asociado a SARS-CoV. ⁴⁹ Los ratones C3- deficientes, infectados con SARS-CoV mostraron menor compromiso respiratorio asociado a una disminución de la infiltración pulmonar de neutrófilos y monocitos inflamatorios y bajos niveles de citoquinas en los pulmones y suero, a pesar de que la carga viral en pulmones se mantuvo estable.

Esto sugiere que la inhibición de la fracción C3 también podría aliviar las complicaciones pulmonares inflamatorias del SARS-CoV-2. Cabe destacar que si bien se ha asociado al Sistema Complemento con la fisiopatología del distress respiratorio relacionado con enfermedades subyacentes⁵⁰, aun no contamos con datos clínicos acerca del rol de la activación del Complemento y el estado pro inflamatorio pulmonar en SARS-CoV 2. Un estudio reciente (no publicado hasta la fecha) informó que en muestras de biopsia pulmonares de pacientes COVID 19 graves demuestran la activación generalizada del Complemento, caracterizada por generación de C3a y depósitos de fragmentos de C3.⁵¹ También se observó un aumento de los niveles séricos de C5a en los pacientes más graves. El tratamiento de pacientes con un anticuerpo anti-C5a condujo a una mejoría clínica inmediata, medida por aumento de la oxigenación pulmonar y disminución inflamación sistémica. La respuesta inmunológica exacerbada se caracterizó asimismo por la liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias, conocida como "tormenta de citoquinas".⁵²

Las proteínas del Sistema Complemento participan directamente en la coagulación, y esta interacción entre ambos sistemas impacta en condiciones fisiológicas normales tanto como en situaciones de enfermedad en las que estados proinflamatorios se asocian con frecuencia a trombosis.⁵³

Un estudio retrospectivo entre 81 pacientes con COVID-19 grave ingresados a la UCI, demostró que el 25% desarrolló tromboembolismo venoso⁵⁴ En 184 pacientes con Covid 19 severo, los autores reportan que el 31% (IC 20-41) desarrollaron TEV.

Otro estudio reciente informó 3 casos de pacientes con COVID-19 grave e infarto cerebral, uno asociado con isquemia bilateral de extremidades, todos con anticuerpos antifosfolípidos elevados. Se requiere más investigación para determinar si los anticuerpos antifosfolípidos tienen algún papel principal en la fisiopatología de la trombosis asociada con COVID-19 ⁵⁵

Las anomalías de las pruebas comunes de laboratorio encontradas en pacientes con COVID-19 incluyen linfopenia, elevación de la determinación de lactato deshidrogenasa y de marcadores inflamatorios como la Proteína C Reactiva, dímero D, ferritina e interleucina-6 (IL-6).⁵⁶ Los niveles de IL-6 pueden correlacionarse con gravedad de la enfermedad y un perfil procoagulante. ⁵⁷

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Aún se desconoce si estos cambios hemostáticos son un efecto específico del virus SARS-CoV-2 o son consecuencia de la tormenta de citoquinas que precipita la aparición de una respuesta inflamatoria sistémica, como se observa en otras enfermedades virales.^{58 59}

Es por eso que uso de plasma convaleciente COVID-19 se basaría entonces en la presencia altos títulos de anticuerpos neutralizantes contra el mismo virus, SARS2-CoV-2, para disminuir la probabilidad de ADE. Tal como se mencionó anteriormente, publicaciones de reportes de casos sugieren que su transfusión es segura. Sin embargo, resulta necesario realizar ensayos clínicos que permitan vigilar e identificar evidencias del fenómeno ADE.

Seguridad del plasma convaleciente covid 19

En el informe inicial de 5,000 pacientes con diagnóstico de Covid 19 en estadio grave o potencialmente mortal, hospitalizados en EE. UU., la frecuencia de Eventos Adversos Severos (EAS) dentro de las cuatro horas posteriores a la transfusión de plasma convaleciente COVID-19 fueron inferiores al 1% (n = 36) y la tasa de mortalidad a los siete días fue del 14,9%. *Aunque los médicos tratantes consideraron que el 70% de estos EAS estaban relacionados con la transfusión de plasma, más de la mitad no tuvieron en la evaluación final una causalidad cierta con la transfusión de plasma.* Además, la tasa de SAE definitivamente relacionada con la transfusión fue objetivamente baja (n = 2, <0.1% de todas las transfusiones).⁶⁰ Aunque este estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia del plasma convaleciente, los autores observan con optimismo la mortalidad relativamente baja en los pacientes tratados. Se ha informado que la tasa de mortalidad de COVID-19 es de 4% entre todas las personas diagnosticadas con COVID-19⁶¹; sin embargo, la tasa de mortalidad entre los pacientes hospitalizados es mucho más alta, entre el 15-20%,^{62 63} y aún más entre los pacientes ingresados en la UCI (57%)⁶⁴. Por lo tanto, una tasa de mortalidad a los siete días del 14,9%, no parece particularmente dado que las transfusiones de plasma fueron un muchos casos una terapia de rescate en pacientes ingresados en la UCI con insuficiencia multiorgánica, sepsis y comorbilidades significativas.

Justificación de la Dosis

Históricamente, la dosificación de plasma convaleciente ha sido muy variable. La dosis seleccionada se basó en la experiencia previa en el uso de plasma convaleciente para SARS, donde se utiliza 5 ml / kg de plasma con un título esperable > 1: 160 por dosis. Se realizaron en el Instituto Maiztegui. Se desconoce la duración de la eficacia de los anticuerpos, pero se postula que persisten en circulación de semanas a unos pocos meses. Muchos de los ensayos clínicos relacionados con el uso de plasma convaleciente en diferentes patologías virales proponen la dosis de 1 unidad para profilaxis y 2 unidades para tratamiento. Asimismo un cuarto de la dosis propuesta ha sido utilizada con éxito para profilaxis. Considerando la proporcionalidad lineal de primer orden, 3.125 ml / kg de plasma con un título de > 1:64 proporcionaría un nivel de inmunoglobulina equivalente a una cuarta parte de 5 ml / kg de plasma con un título de > 1: 160. Para un paciente de 80 Kg, esto daría como resultado 250 ml de plasma (3.125 ml / kg x 80

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

kg = 250 ml > 1:64). Aproximadamente el volumen de una unidad estándar de plasma es de 250 ml por lo que el esquema propuesto, facilitaría la logística de procesamiento del producto

OBJETIVOS

Objetivos primarios

1. Evaluar el efecto del tratamiento con plasma convaleciente en pacientes con SARS COVID-19 en relación con la negativización del test para COVID-19 por hisopado nasofaríngeo al día 7 de administrada la dosis de plasma. (rtPCR SARSCOV2)
2. Evaluar la seguridad del tratamiento con plasma pacientes con COVID-19 en relación con los siguientes eventos centinela:
 1. Empeoramiento de los parámetros respiratorios
 2. Sobrecarga circulatoria
 3. Reacciones alérgicas/anafilácticas
 4. Reacción Febril no hemolítica
 5. Empeoramiento del cuadro clínico y de laboratorio asociados a efectos pro inflamatorios y protrombóticos

Objetivos secundarios

Evaluar el efecto del tratamiento con plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 en relación a la disminución de la progresión de la enfermedad medida a través de las siguientes variables

Parámetros Clínicos

- 1) Variación del Puntaje diario del Score : National Early Warning Score (NEWS2)
- 2) Variación del puntaje diario SOFA
- 3) Variación del puntaje diario APACHE II
- 4) Mortalidad a los 28 días por cualquier causa
- 5) Días de asistencia respiratoria mecánica
- 6) Días de internación en UCI
- 7) Días de internación no UCI, con requerimiento de oxígeno suplementario
- 8) Días de internación no UCI, sin requerimiento de oxígeno suplementario
- 9) Tiempo hasta el alta hospitalaria

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

10

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Carga Viral /Biomarcadores de Covid19

- 1) Carga viral (plasma) al día 0, 3, 7 y 14 y 28 de administrado la primera dosis de plasma (se almacena la muestra en el Servicio de Medicina Transfusional)
- 2) Títulos de Anticuerpos anti-COVID-19 (días 0, 3, 7, 14 y 28). Se realiza en el Instituto Maiztegui. En las Directrices esta descripta la logística de envío a través del Servicio de Hemoterapia de la Institución
- 3) Tasa de COVID-19 PCR positivo (días 0, 3, 7, 14, 28)
- 4) Tiempo a la negativización de COVID_19

Otros Marcadores bioquímicos (días 0, 3, 7, 14, 28)

- 1) Concentración sérica dímero D (días 0, 3, 7, 14, 28)
- 2) Concentración sérica Ferritina (días 0, 3, 7, 14, 28)
- 3) Concentración sérica LDH (días 0, 3, 7, 14, 28)
- 4) Determinación de Proteína C Reactiva (días 0, 3, 7, 14, 28)
- 5) Hemograma con Rto de Linfocitos y plaquetas .Relacion Neutrof/linf
- 6) Tpo Quick-KPTT
- 7) Hepatograma
- 8) Triglicéridos
- 9) Urea/creatinina
- 10) Troponina T
- 11) VSG
- 12) Fibrinogeno

Laboratorio para la realización del SOFA diario (durante la internación en UCI)

- 1) PaFiO2
- 2) Recuento de plaquetas
- 3) Creatinina
- 4) Bilirubina total



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Modelos de Score de Gravedad Utilizados en el Estudio

1. APACHE II

The APACHE II Severity of Disease Classification System

Physiologic Variable	+4	+3	+2	-1	0	-1	+2	+3	+4																				
Temperature - rectal (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9																				
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49																				
Heart Rate	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39																				
Respiratory Rate (nonventilated or ventilated)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5																				
Oxygenation (mmHg)	<table border="1"> <tr> <td>a. $FiO_2 > 0.5$ use A-aDO_2</td> <td>≥500</td> <td>350-499</td> <td>200-349</td> <td></td> <td><200</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td>b. $FiO_2 < 0.5$ use PaO_2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>> 70</td> <td>61-70</td> <td></td> <td>55-60</td> <td><55</td> </tr> </table>									a. $FiO_2 > 0.5$ use A-a DO_2	≥500	350-499	200-349		<200					b. $FiO_2 < 0.5$ use PaO_2					> 70	61-70		55-60	<55
a. $FiO_2 > 0.5$ use A-a DO_2	≥500	350-499	200-349		<200																								
b. $FiO_2 < 0.5$ use PaO_2					> 70	61-70		55-60	<55																				
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.35-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15																				
Serum Sodium (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110																				
Serum Potassium (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5																				
Serum Creatinine (mg/dl. Double point score for acute renal failure)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6																						
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20																				
White Blood Count (in 1000 mm^3)	≥40		20-39.9	15-19.9	5-14.9		1-2.9		<1																				
Glasgow-Coma-Scale (GCS)	Score = 15 minus actual GCS																												
Serum HCO_3^- (venous, mmol/l. use if no ABGs)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15																				
A = Total Acute Physiology Score APS	Sum of the 12 individual variable points																												
B = Age Points	<table border="1"> <tr> <td>≤44 years</td> <td>0 points</td> </tr> <tr> <td>45-54 years</td> <td>2 points</td> </tr> <tr> <td>55-64 years</td> <td>3 points</td> </tr> <tr> <td>65-74 years</td> <td>5 points</td> </tr> <tr> <td>≥75 years</td> <td>6 points</td> </tr> </table>									≤44 years	0 points	45-54 years	2 points	55-64 years	3 points	65-74 years	5 points	≥75 years	6 points										
≤44 years	0 points																												
45-54 years	2 points																												
55-64 years	3 points																												
65-74 years	5 points																												
≥75 years	6 points																												
C = Chronic Health Points	If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows: a. For nonoperative or emergency postoperative patients - 5 points b. For elective postoperative patients - 2 points																												
APACHE II Score = Sum of A (APS points) + B (Age points) + C (Chronic Health points)																													

(From: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10): 818-29)

2. SOFA

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Table 1. Sequential Organ Failure Assessment Score

Variables	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory	PaO ₂ /FiO ₂ : > 400 SpO ₂ /FiO ₂ : > 302	PaO ₂ /FiO ₂ : < 400 SpO ₂ /FiO ₂ : < 302	PaO ₂ /FiO ₂ : < 300 SpO ₂ /FiO ₂ : < 221	PaO ₂ /FiO ₂ : < 200 SpO ₂ /FiO ₂ : < 142	PaO ₂ /FiO ₂ : < 100 SpO ₂ /FiO ₂ : < 67
Cardiovascular (doses in mcg/kg/min)	MAP ≥ 70 mm Hg	MAP ≥ 70 mm Hg	Dopamine ≤ 5 or ANY dobutamine	Dopamine > 5 Norepinephrine ≤ 0.1 Phenylephrine ≤ 0.8	Dopamine > 15 or Norepinephrine > 0.1 Phenylephrine > 0.8
Liver (bilirubin, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Renal (creatinine, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	> 5.0
Coagulation (platelets x 10 ³ /mm ³)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Neurologic (GCS score)	15	13-14	10-12	6-9	< 6

According to Sepsis-3, a new (or presumed new) increase in SOFA score above baseline in the presence of infection makes the diagnosis of sepsis. Increasing SOFA scores are associated with incremental increases in mortality.

Abbreviations: GCS, Glasgow coma scale; FiO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, arterial oxygen pressure; SOFA, sequential organ failure assessment (score); SpO₂, oxygen saturation.

3. NEWS 2

Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥93 on air	93-94 on oxygen	95-96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

Calificación NEWS 2	Riesgo clínico	Respuesta clínica
0	Bajo	Continuar cuidados de enfermería Signos vitales cada 12 horas
1-4	Bajo	Continuar cuidados de enfermería Signos vitales cada 4-6 horas
3 en cualquier parámetro	Bajo/medio	Respuesta urgente en piso o ala* Signos vitales cada hora
5-6	Medio	Respuesta urgente en piso o ala* Signos vitales cada hora
7 o más	Alto	Respuesta emergente** Monitoreo continuo de signos vitales

* Respuesta por médico o equipo capacitado para atender pacientes con deterioro agudo

** El equipo de respuesta rápida debe estar capacitado para el manejo crítico, incluyendo manejo de vía aérea

Reproducido con autorización de: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS 2): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017

JUSTIFICACION DEL DISEÑO DEL ESTUDIO

Debido a que el virus de la enfermedad estudiada es novel y que existe muy escasa evidencia sobre la seguridad y el efecto beneficioso de esta terapéutica en pacientes críticamente enfermos, se propone un estudio de Fase I/II. El meta objetivo del mismo es generar datos relevantes en relación con el efecto de la intervención, la dosis, el momento de la administración y seguridad, de tal manera de poder ser utilizados en un futuro en diseños de Fase III.

La razón por la cual el punto final seleccionado es la negativización de las pruebas diagnósticas, se debe a que es una variable cuya modificación es atribuible a la terapéutica propuesta.

Si bien los puntos finales clínicos, son de altísimo interés para la implementación del plasma convaleciente COVID-19, los mismos pueden ser influenciados por las distintas intervenciones propias del soporte de cuidados intensivos en pacientes complejos.

Adicionalmente, el diseño propuesto permitirá identificar subgrupos de sujetos que puedan obtener mayores beneficios con la intervención del estudio, de tal manera de poder seleccionar la población blanco en un estudio de Fase III. Esta etapa temprana posibilitará el entrenamiento de los centros participantes, tanto en los procedimientos del estudio como en la recolección de los datos

POBLACION DE ESTUDIO

Criterios de Inclusión del paciente

1. Pacientes mayores a 18 años

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

14

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2. Diagnostico confirmado de infección por Covid19 por RT-PCR en hisopado nasofaríngeo o muestra de secreción respiratoria.
3. Admisión a una unidad de cuidados intensivos o intermedios para facilitar el tratamiento en caso de complicaciones relacionadas.
4. No más de 7 días del comienzo de los síntomas (fiebre o tos)
5. Severidad de la afección definida por alguno de los siguientes criterios:
 - FR mayor de 30/m
 - Saturación de O2 menor de 93% respirando aire ambiental
 - PaFiO2 (relación de la presión arterial de oxígeno menor de 300 mmHg y/o Infiltrados pulmonares mayores del 50% dentro de las primeras 24 -48 hs por imágenes (Rx o Tc)
 - Score NEWS mayor o igual a 3 como único valor de cualquier parámetro, o mayor o igual a 4.

6. Firma del Consentimiento Informado por parte del paciente

Criterios de Exclusión del Paciente

1. Sujetos que estén participando de otros estudios de investigación o que hayan estado participando dentro de los 30 días previos al ingreso al presente ensayo
2. Sujetos con comorbilidades que alteren la inmunidad (pacientes oncológicos, trasplantados, síndrome de inmunodeficiencia adquirida).
3. Sujetos con diagnóstico previo de hipogammaglobulinemias (congénitas y hereditarias).
4. Sujetos con antecedentes de patología respiratoria con requerimiento de oxigenoterapia domiciliaria.
5. Sujetos con Insuficiencia Renal Crónica en estadios de filtrado G4 y G5 (según clasificación KDIGO).
6. Sujetos con diagnóstico previo de gammopatias monoclonales (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis primaria, enfermedad de las cadenas pesadas, entre otras).
7. Sujetos con antecedentes de reacciones adversas a la administración de componentes de la sangre
8. Embarazo.
9. Administración de tratamientos en fase de investigación destinados a tratar la enfermedad

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

COVID-19 dentro de las 72 horas previas a recibir el plasma.

10. Colagenopatías

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

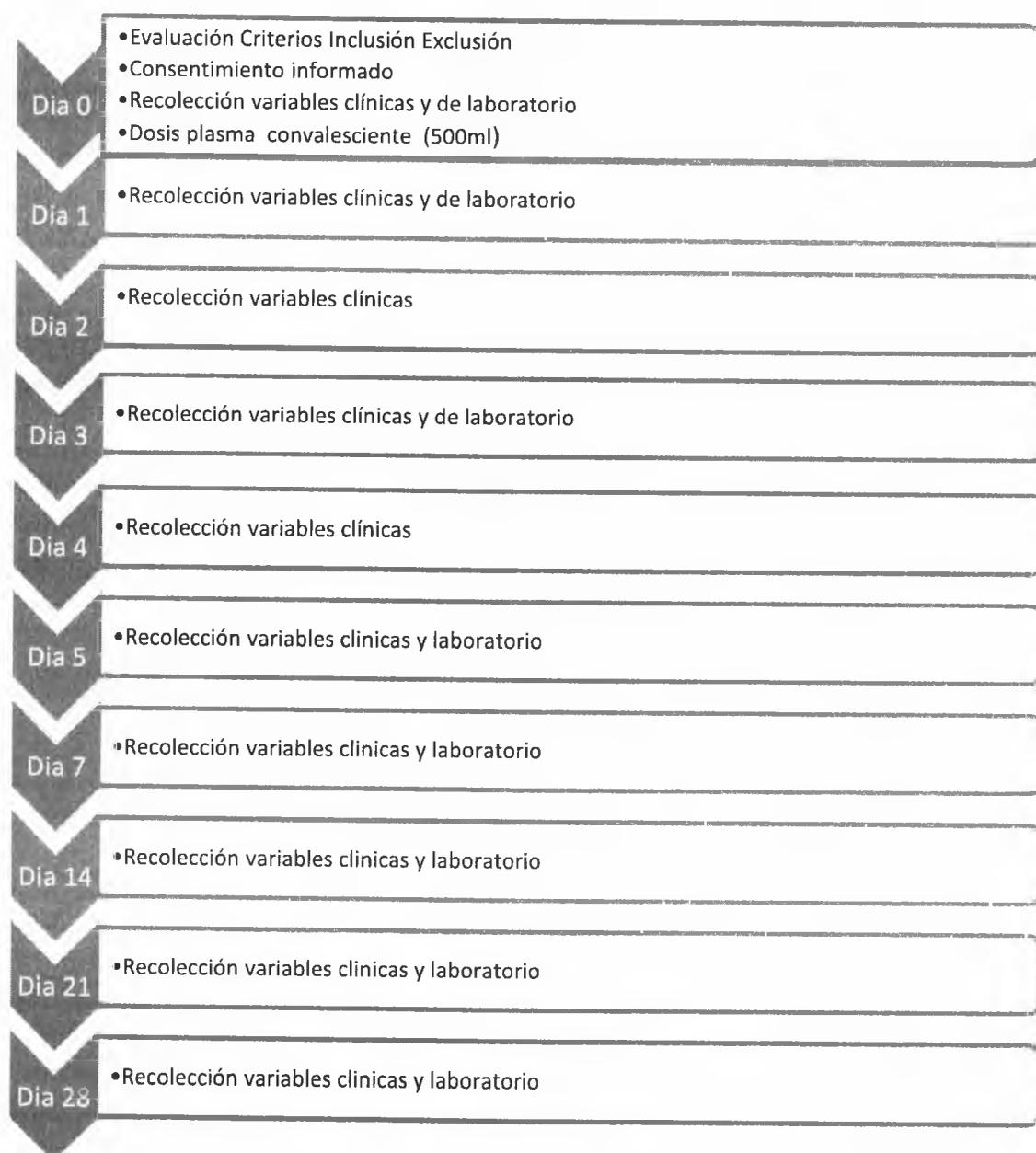
Procedimientos Generales

1. Los médicos de terapia intensiva detectaran cuales pacientes son elegibles para el estudio en base a los criterios de inclusión descriptos.
2. Una vez que se verifiquen los criterios de inclusión y que se obtenga el Consentimiento informado, se deberán registrar las variables correspondientes del día 0.
3. En caso de que el sujeto no posea diagnóstico positivo para COVID-19 se aguardarán estos resultados para enrolar al sujeto en el protocolo.
4. Una vez enrolado, se proveerá el soporte de atención adecuada para el estado del sujeto y se administrará la dosis de plasma (Referirse a las instrucciones específicas de administración de plasma)
5. Los procedimientos detallados en el protocolo se realizaran dentro del contexto de hospitalización del paciente. Además de los procedimientos indicados por el protocolo cada uno de los centros participantes realizara procedimientos y análisis de laboratorio que consideren necesarios para el mejor cuidado de los pacientes
6. Durante la infusión de plasma se controlaran los signos vitales y síntomas relacionados con reacciones adversas, incluyendo reacciones agudas de empeoramiento de los parámetros respiratorios y de hipersensibilidad. Para su tratamiento se procederá a llevar a cabo los procedimientos institucionales para el manejo de las reacciones adversas asociadas a la transfusión.
7. Se requiere que los investigadores en los diferentes centros mantengan los registros de cada paciente ingresado al estudio de manera adecuada y precisa. Los datos del estudio serán registrados en formularios electrónicos de informes de casos (CRF) Los formularios del estudio (CRF) y los documentos fuente deben estar disponibles en todo momento para su inspección por parte de personal autorizado y las autoridades regulatorias. Si fuera necesario hacer correcciones en el CRF, serán hechas por un investigador o una persona designada autorizada. Quedará consignado el cambio, la identificación de la persona que lo realiza y la fecha.

	<p align="center">Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)</p>	 <p align="right">Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

8. Los sujetos participantes serán monitoreados durante y después de la administración de la intervención para evaluar eventos de seguridad esperables y no esperables luego de la administración de plasma.

Flujograma de los procedimientos con los sujetos





Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

Intervención

Procedimiento para la Obtención del Plasma Convaleciente Covid 19

Para la captación, selección y atención de los donantes de plasma a través de aféresis así como también para el análisis, procesamiento y distribución de las unidades de plasma, los Bancos de Sangre proveedores del plasma convaleciente deben seguir las directrices para Bancos de Sangre Intrahospitalarios (BSI) y Centros Regionales de Hemoterapia (CRH) que provean plasma convaleciente Covid 19 a Instituciones Sanitarias Asistenciales enmarcadas en la Resolución 783/2020: "PLAN ESTRATÉGICO PARA REGULAR EL USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPÉUTICOS", las cuales adhieren a las Normas Administrativas y técnicas RM 797/13 – 139/14 – 1507/15. Dirección de Sangre y Medicina Transfusional del Ministerio de Salud de la Nación.

Las mencionadas Directrices para Bancos de Sangre y los Anexos correspondientes, se adjuntan al final como Anexo 1.

Los Bancos de Sangre y Centros Regionales de Hemoterapia proveedores de plasma convaleciente designados por la Dirección Nacional de Sangre y Medicina Transfusional para participar en este estudio son:

- Hospital General de Agudos Dr. Carlos G. Durand
- Hospital Nacional Alejandro Posadas
- Hospital El Cruce - Néstor Kirchner
- Fundación Hematológica Sarmiento
- Fundación Hemocentro Buenos Aires
- Hospital de Clínicas José de San Martín. Fac. de Medicina – UBA
- Hospital General de Agudos Dr. Juan Fernández

Procedimiento para la titulación de anticuerpos

La extracción, procesamiento, almacenamiento y envío de las muestras del donante para el estudio de anticuerpos específicos anti Sars-COV-2 y anticuerpos neutralizantes se describen en el Anexo 1.

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

18

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Se utilizará para el presente proyecto el kit de laboratorio comercial que cuente con aprobación de ANMAT para el dosaje de anticuerpos totales. Estos kits comerciales deberán asimismo, ser validados en el laboratorio correspondiente

Se medirá el título de anticuerpos específicos Sars-Cov-2 para asegurar los títulos mínimos de anticuerpos.

Para el dosaje de los anticuerpos neutralizantes se congelaran alícuotas de plasma según Anexo 1 y las determinaciones se realizaran en el Instituto Maiztegui con pruebas desarrolladas y validadas para tal fin.

Asimismo las determinaciones de anticuerpos específicos en los pacientes incluidos en el estudio se realizaran en el Instituto Maiztegui.

Dosis de plasma convaleciente

La dosis de plasma convaleciente es de 2 unidades provenientes de dos donantes diferentes, con un volumen de 200 a 250 ml de plasma convaleciente, la que haya sido testeada para anticuerpos específicos Sars-Cov-2. La Dosis de plasma al receptor será de 500 ml según tolerancia, en una única administración o fraccionada en 2 tomas dentro de las primeras 24 hs .

Procedimiento de Administración del Plasma Convaleciente

Deben seguirse todos los procedimientos operativos según las regulaciones vigentes y las buenas prácticas establecidas en el Manual de Procedimientos de la Institución, teniendo en cuenta los siguientes aspectos clave:

1. Solicitud de transfusión:

El médico que indica la transfusión de plasma convaleciente deberá solicitarlo a través del formulario de solicitud de transfusión o de uno diseñado ad hoc, especificando el tipo de componente a transfundir, al Servicio de Medicina Transfusional de la Institución. Se recabaran todos los antecedentes transfusionales, de gestas y de reacciones adversas a la transfusión y se tomaran medidas para evitar su recurrencia.

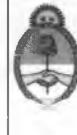
2. Consentimientos Informados:

Es obligatorio, previo a la transfusión, obtener:

- a. El consentimiento informado para la transfusión según las Normas Administrativas y técnicas RM 797/13 – 139/14 – 1507/15. Dirección de Sangre y Hemoderivados Ministerio de Salud de la Nación.



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

b. El consentimiento informado para la participación en el presente estudio.

3. Pruebas pre transfusionales:

Se seguirán los procedimientos operativos estándares de la Institución para garantizar la fehaciente identificación del paciente y la extracción de las muestras para las determinaciones inmunohematológicas pre transfusionales, las que se conservarán según POE.

4. Selección de la Unidad de plasma convaleciente para la transfusión:

Se seleccionarán unidades ABO compatibles con los glóbulos rojos del receptor.

La unidad de plasma convaleciente podrá ser administrada independientemente de la compatibilidad de grupo, si los anticuerpos anti A y/o Anti B presentan un título no mayor a 1/64 (guías Asociación Argentina de Hemoterapia Inmunohematología y Terapia Celular):

- Con título Anti A > 1/64 solo se podrá transfundir a pacientes de grupo O y B
- Con título Anti B > 1/64 solo se podrá transfundir a pacientes de grupo O y A

Se debe confirmar el grupo ABO en una muestra obtenida de un segmento de la tubuladura de la bolsa. Cualquier discrepancia debe ser resuelta antes de realizar la transfusión

5. Preparación de la Unidad:

El plasma convaleciente debe ser descongelado en equipos diseñados para tal fin o bien ser descongelado a temperaturas entre 30 y 37° en baños termostatzados. Cuando se utilizan medios húmedos la unidad debe estar protegida por una bolsa secundaria para evitar derrames o contaminación. Una vez completado el descongelamiento, debe ser transfundido inmediatamente, o conservado a $4 \pm 2^\circ$ C. Debe ser transfundido antes de las 6 horas del descongelamiento.

Inspección visual: La unidad del componente debe ser evaluada en su aspecto, integridad de la bolsa y color inmediatamente antes de ser aprobada su salida del Servicio de Medicina Transfusional

6. Administración de la transfusión de plasma convaleciente:

Asegurar la identidad del paciente.

Infundir con las guías apropiadas, a través de tubuladuras estériles, libres de pirógenos y descartables, que incluyan un filtro capaz de retener las partículas potencialmente nocivas para el receptor. Deben ser infundidas en no más de 4 horas después del inicio de la infusión.

Durante el acto transfusional no se debe agregar medicamentos a la unidad a transfundir y tampoco infundirlos por la misma vía. La única solución permitida es el cloruro de sodio a 0,9%. En caso en que la medicación es requerida sin dilación tratar de postergar la transfusión o utilizar otra vía.

La tasa de infusión será determinada por el médico tratante.

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

20

	<p>Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Registrar signos vitales al inicio y a los 15 min del comienzo de la infusión de la unidad.

7. Detección, notificación y evaluación de reacciones adversas:

Seguir las indicaciones del Manual de Procedimientos de la Institución para la detección, notificación y evaluación de las complicaciones transfusionales.

En el caso de una potencial reacción transfusional, el personal que asiste al paciente debe notificar inmediatamente al Servicio de Medicina Transfusional

El manual de procedimientos debe contar con un procedimiento escrito que describa cómo actuar ante reacciones transfusionales y todas las reacciones adversas asociadas a las transfusiones deben ser rápidamente evaluadas en la forma establecida en dicho manual.

Toda reacción adversa experimentada por un paciente durante la terapia transfusional plantea la sospecha de una reacción adversa asociada a la misma.

El médico del SMT debe verificar el estado clínico del paciente o bien comunicarse con el médico a cargo para ser informado de la situación clínica.

Debe indicar la toma de nuevas muestras de sangre del receptor por personal del SMT y remitirlas junto a la unidad comprometida y las soluciones intravenosas que se hubieran infundido

En las muestras pre y postransfusionales del receptor se deben practicar en paralelo al menos los siguientes ensayos: 1) Inspección visual del suero o plasma. 2) Tipificación ABO 3) Prueba antiglobulínica directa y eluído. 4) Repetición la prueba de compatibilidad con el remanente de la unidad. 5) Investigación de anticuerpos irregulares séricos, utilizando técnicas que aumenten la sensibilidad del método. En la unidad implicada en la complicación transfusional se debe repetir la determinación de grupo ABO RhD. Igual procedimiento se debe cumplir con la muestra de la unidad (segmento de la tubuladura de extracción).

Una vez realizado el diagnóstico de la reacción adversa, proceder al tratamiento de sostén para evitar que se perpetúe el síntoma.

Registrar los datos requeridos en los registros institucionales correspondientes.

Dar aviso al Investigador Principal de la propia institución.

8. Registros:

Todos los procedimientos pertinentes al proceso de la transfusión solicitada deben quedar registrados manual o electrónicamente en los registros obligatorios según regulaciones vigentes y manuales de procedimientos de la institución de modo de garantizar la trazabilidad del componente y del acto transfusional. Esto incluye la Historia Clínica del paciente, registros de enfermería y registros del Servicio de Medicina Transfusional. Se registrarán en la base RedCap.



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

Tratamientos concomitantes

Deben ser registradas las medicaciones que se prescriban al paciente y también otros componentes de la sangre que se le administren.

En caso de que el paciente reciba algún otro tratamiento para COVID-19 no aprobado dentro de las primeras 72 hs de administración del plasma convaleciente o que se suspenda el tratamiento antes de recibir la dosis completa, se realizará seguimiento del mismo a los fines del estudio pero no se considerará como sujeto tratado a los fines del análisis del punto final primario

Criterios de suspensión del tratamiento

1. Efectos adversos relacionados a la transfusión de plasma

Desarrollo de los siguientes cuadros clínicos durante la administración la dosis de plasma o entre la primera y la segunda unidad.

- Shock séptico con criterios establecidos en el consenso Sepsis 3 (Jama 2016)
- Hipotensión arterial
- Requerimiento de vasopresores para mantener una PAM igual a 65 mmHg
- Lactato sérico mayor de 2 mmol/l.

METODO DE RECOLECCION DE DATOS Y PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Diseño de la base de datos y formulario de recolección de datos

Los documentos fuente principales para este estudio serán los registros médicos (historia clínica) de los sujetos. Si los investigadores mantienen registros de investigación separados, tanto el registro médico como los registros de investigación se considerarán los documentos fuente a los fines de auditar el estudio.

El investigador permitirá el monitoreo y la auditoría de estos datos, y permitirá que el IRB y las autoridades regulatorias tengan acceso a los documentos originales. El investigador es responsable de garantizar que los datos recopilados sean completos, precisos y registrados de manera oportuna.

La documentación fuente (el punto de registro inicial de información) debe respaldar los datos recopilados e ingresados en la base de datos del estudio / formulario del estudio (CFR). Los datos del estudio serán registrados en formularios electrónicos de informes de casos (CRF). De necesitarse hacer correcciones en el CRF serán hechas por un investigador o una persona

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

22

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

designada autorizada. Quedará consignado el cambio y la identificación de la persona que lo realiza y la fecha.

Todos los datos presentados deben ser revisados por el investigador del centro y firmados según sea necesario, con firma escrita o electrónica según corresponda.

Los datos ingresados en la base de datos del estudio se recopilarán directamente o se extraerán de los registros médicos de los sujetos. En los registros médicos de los sujetos se debe consignar la participación en el ensayo clínico y qué medicamentos (con dosis y frecuencia) u otras intervenciones o tratamientos médicos se administraron, así como cualquier EA experimentado durante el ensayo.

El investigador de cada centro es responsable de retener todos los documentos esenciales del ensayo clínico. Los registros del ensayo clínico serán conservados por el tiempo definido por la autoridad regulatoria.

La base de datos se diseñará en RedCap, se adjunta en el Anexo 2: Formulario de recolección de datos (CRF).

El Comité de Monitoreo de Datos (SATI) y el Responsable del análisis estadístico (Hospital Garrahan) tendrán el acceso completo a los datos.

Cada centro participante, tendrá acceso sólo al CRF correspondiente a su institución.

Para poder tener acceso a RedCap, se deberá firmar un acuerdo de confidencialidad de datos (Anexo 3), en cumplimiento con la Ley 25326.

Estimación del tamaño muestral

El cálculo de tamaño muestral se realizó en base al diseño en dos etapas de Simon (Simon's optimal two-stage design). La hipótesis nula es que la tasa de recuperación es del 30%, en tanto que la de la hipótesis alternativa es de un 45 %. Se realizará un primer análisis de seguridad al alcanzar los primeros 15 pacientes. Se realizará un primer análisis de eficacia al obtener el punto final primario en los primeros 27 pacientes. En caso de que 9 o menos pacientes no respondan al tratamiento, se suspenderá el estudio por futilidad.

En caso de que más de 9 pacientes respondan al tratamiento, se procederá al reclutamiento de 54 pacientes adicionales. Al llegar a los 81 pacientes totales, se requerirá la respuesta al punto final primario de 31 o más sujetos para rechazar la hipótesis nula con un error alfa del 5% y un poder del 80%

(Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials*. 1989;10(1):1-10. doi:10.1016/0197-2456(89)90015-9)



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

Métodos Estadísticos

Las variables continuas se reportarán con medidas de resumen y dispersión acorde con su distribución.

Las variables categóricas se resumirán como proporciones o porcentajes.

Para el análisis de las medidas repetidas se utilizarán modelos lineales mixtos o modelos generalizados para medidas repetidas binarias. Los métodos mencionados se detallarán en el Plan de Análisis Estadístico.

Definición Operativa de Variables Definidas por las sociedades

Ver Anexo II Formulario de recolección de datos

MONITOREO DE LA SEGURIDAD

El investigador en cada institución supervisará la seguridad del paciente del estudio según los requisitos de este protocolo. El monitoreo de seguridad se realizará de manera continua (Ej. revisión individual de EAS) y de forma acumulada periódica.

Definición de eventos adversos y requisitos para su notificación

Eventos adversos (EA)

Un evento adverso (EA) es todo evento médico desfavorable e involuntario (incluyendo los hallazgos de laboratorio anormales), síntoma o enfermedad que presenta un sujeto o un sujeto de investigación clínica después de dar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Por lo tanto, un EA puede o no estar asociado temporal o causalmente con el uso de un producto medicinal (en investigación).

El investigador tiene la responsabilidad de manejar la seguridad de cada sujeto e identificar los eventos adversos.

La manifestación de eventos adversos debe buscarse mediante preguntas indirectas al sujeto en cada visita durante el estudio. Los eventos adversos también se pueden detectar cuando el sujeto los comente de forma voluntaria durante o entre las visitas. También mediante los hallazgos de exámenes físicos, resultados de pruebas de laboratorio u otras evaluaciones.

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Los eventos adversos que comiencen o empeoren después del consentimiento informado deben registrarse en el CRF de eventos adversos. Las afecciones que ya estaban presentes en el momento del consentimiento informado deben registrarse en la página de antecedentes médicos del CRF del sujeto.

El monitoreo de eventos adversos debe continuar durante al menos 28 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. Los eventos adversos (incluidas las anomalías de laboratorio que constituyan EA) deben describirse utilizando un diagnóstico siempre que sea posible, en lugar de los signos y síntomas subyacentes individuales. Cuando no se pueda identificar un diagnóstico claro, cada signo o síntoma debe informarse como un evento adverso separado.

Para clasificar los eventos adversos, se utilizará la severidad leve, moderada, severa y potencialmente letal, muerte relacionada con el EA, respectivamente. La información sobre cualquier fallecimiento (relacionado con un evento adverso o no) también se recopilará a través de un formulario de fallecimiento.

Cada evento adverso debe ser evaluado para determinar:

1. El grado de severidad
2. Su duración (fechas de inicio y finalización) o si el evento está en curso, se debe informar un desenlace clínico de no recuperado/no resuelto.
3. Su relación con el tratamiento del estudio (relacionado/no relacionado).
4. Medida tomada con respecto al tratamiento del estudio (dosis no modificada, dosis reducida, interrupción del fármaco, retiro del fármaco, no corresponde, se desconoce).
5. Si se administra tratamiento concomitante o adicional debido a este evento adverso (sí/ no).
6. Si es serio, cuando un evento adverso serio (EAS) aclarando qué criterios de seriedad se han cumplido.
7. Si el evento empeora, se debe informar una segunda vez en el eCRF, anotando la fecha de inicio cuando el evento empeore en toxicidad.

Todos los eventos adversos deben ser tratados adecuadamente. Si se administra una medicación concomitante o terapia no farmacológica, esta acción debe registrarse en el eCRF de eventos adversos.

Una vez que se detecte un evento adverso, se debe seguir hasta su resolución o hasta que se considere permanente, y se debe realizar una evaluación en cada visita (o más

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

frecuentemente, si es necesario) de cualquier cambio en la severidad, la presunta relación con el tratamiento del estudio, las intervenciones necesarias para tratarlo y el resultado.

Todos los eventos adversos deben ser tratados adecuadamente. El tratamiento puede incluir uno o más de los siguientes:

1. Se continuó con la administración de plasma
2. Se suspendió definitivamente la administración de plasma
3. Se suspendió temporalmente la administración de plasma
4. El paciente fue retirado del estudio.
5. Ninguna

Relación de causalidad con el tratamiento en estudio

1. Definitivamente relacionada con el tratamiento en estudio:

- Hay evidencia de exposición.
- La secuencia temporal entre el comienzo de la experiencia adversa y la administración del plasma convaleciente es razonable.
- La experiencia adversa es más probablemente explicada por el plasma convaleciente que por otra causa.
- La experiencia adversa muestra un patrón consistente con el conocimiento previo de las reacciones adversas asociadas a la administración de plasma convaleciente

2. Probablemente relacionada con el tratamiento en estudio:

- Hay evidencia de exposición.
- La secuencia temporal entre el comienzo de la experiencia adversa y la administración del plasma convaleciente es razonable.
- La experiencia adversa es más probablemente explicada por el plasma convaleciente que por otra causa.
- La experiencia adversa puede o no mostrar un patrón consistente con el conocimiento previo de las reacciones adversas asociadas a la administración de plasma convaleciente

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

26

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3. Posiblemente relacionada con el tratamiento en estudio:

- Hay evidencia de exposición.
- La secuencia temporal entre el comienzo de la experiencia adversa y la administración del plasma convaleciente es razonable.
- La experiencia adversa podría haber sido ocasionada por otra causa con igual probabilidad.
- La experiencia adversa puede o no mostrar un patrón consistente con el conocimiento previo de las reacciones adversas asociadas a la administración de plasma convaleciente

4. Probablemente no relacionada con el tratamiento en estudio:

- Hay evidencia de exposición.
- Existe otra causa más probable de la experiencia adversa.

5. Definitivamente no relacionada con el tratamiento en estudio:

- El sujeto no recibió el tratamiento en estudio.
- La secuencia temporal entre el inicio de la experiencia adversa y la administración del plasma convaleciente no es razonable.
- Existe otra causa obvia de la experiencia adversa.

Los valores anormales de laboratorio o los resultados anormales de las pruebas constituyen eventos adversos solo si cumplen al menos uno de los siguientes criterios:

- inducen signos o síntomas clínicos
- se consideran clínicamente significativos
- requieren terapia.

Los valores anormales de laboratorio clínicamente significativos o los resultados anormales de las pruebas clínicamente significativos deben identificarse a través de una revisión de valores fuera de los rangos normales/rangos clínicamente notables, cambios significativos respecto del período basal o de la visita previa, o valores que se consideren atípicos en sujetos con la enfermedad subyacente.



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

Eventos adversos serios (EAS)

Un EAS se define como cualquier evento adverso [aparición de (o empeoramiento de cualquiera de los siguientes preexistente:)] signos(s) indeseable(s), síntomas(s) o afección(es) médicas(s) que cumpla(n) con alguno de los siguientes criterios:

- Es letal.
- Pone en riesgo la vida.

“Poner en riesgo la vida” en el contexto de un EAS se refiere a una reacción en la cual el sujeto estaba en riesgo de muerte en el momento de la reacción; no se refiere a una reacción que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más severa (consulte las Pautas de la ICH-E2D).

- Provoca una discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
- Constituye una anomalía congénita/defecto de nacimiento.
- Requiere hospitalización o la prolongación de una hospitalización existente, a menos que la hospitalización sea para:
 - Tratamiento de rutina o monitoreo de la indicación estudiada, no asociada con ningún deterioro de la afección
 - Tratamiento programado o preplanificado para una afección preexistente que no está relacionada con la indicación en estudio y no ha empeorado desde que se firmó el consentimiento informado
 - Razones sociales y cuidado temporal en ausencia de cualquier deterioro en la afección general del sujeto
 - Tratamiento de emergencia ambulatorio para un evento que no cumpla con ninguna de las definiciones de EAS proporcionadas anteriormente y que no derive en la hospitalización del sujeto
- Es médicamente significativo, Ej. definido como un evento que pone en peligro al sujeto o puede requerir una intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los desenlaces clínicos mencionados anteriormente:

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Notificación de EAS

Para garantizar la seguridad del sujeto, cada EAS, independientemente de la causalidad, que ocurra después de que el sujeto haya dado su consentimiento informado y hasta por lo menos 28 días después de que el sujeto haya interrumpido el tratamiento del estudio, se debe informar a los investigadores responsables y al Comité de Ética Institucional dentro de las 24 horas posteriores a su manifestación.

Notificación de errores del tratamiento del estudio incluso uso indebido/abuso

Los errores de medicación son errores no intencionales en la prescripción, la dispensación, la administración o el monitoreo de un medicamento mientras está bajo el control de un profesional de la salud, un sujeto o un consumidor (definición de la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]).

El uso indebido se refiere a situaciones en las que el medicamento se usa de manera intencional e inadecuada y no de acuerdo con el protocolo.

El abuso corresponde al uso excesivo e intencional persistente o esporádico de un medicamento, que se acompaña de efectos físicos o psicológicos dañinos.

Los errores y usos del tratamiento del estudio fuera de lo previsto en el protocolo se recopilarán en el CRF, incluyendo si hubo estrategias terapéuticas relacionadas con los mismos

Cualquier evento adverso que suceda durante la transfusión será evaluado por el médico tratante y de acuerdo con la severidad y evaluaciones de seguridad decidirá si continúa o no con el estudio. Los eventos adversos potenciales secundarios a la transfusión de plasma fueron descriptos en el apartado "Administración de la transfusión"

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS CON LA TRANSFUSION DE PLASMA

1. Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión

La sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (transfusion-associated circulatory overload TACO) es la complicación pulmonar más frecuente y es un factor de riesgo independiente para morbilidad hospitalaria, con mayor incidencia en pacientes críticos.⁶⁵ La frecuencia estimada de TACO varía del 1% a 5% según el sistema de hemovigilancia sea ^{66 67}, hasta los 8% en pacientes post quirúrgicos de avanzada, y 11% en pacientes críticos-^{68 69 70} Los factores de riesgo incluyen enfermedad cardíaca, pulmonar o renal, edad ≥ 70 años y un balance de fluidos positivo, pre transfusional.^{71 72} Las muertes por TACO se estiman en 0.11/100.000 componentes sanguíneos transfundidos, mientras que en otros sistemas de hemovigilancia en 6/100.000 ^{73 74}. Es la principal causa de mortalidad relacionada a transfusión según reportes de Estados Unidos⁷⁵ La incidencia de casos es de 10 a 29 por 100.000 componentes sanguíneos

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

transfundidos, incluyendo todos los espectros de gravedad de la reacción adversa.^{76 77 78 79}. Las publicaciones coinciden en la necesidad de definiciones estandarizadas para identificar, analizar, tratar y prevenir TACO.⁸⁰ La mayoría de los casos de TACO se previenen a través de disminuir la velocidad de transfusión y la administración de diuréticos en poblaciones susceptibles. Podría esperarse una incidencia de TACO aún más alto en pacientes COVID 19 con lesión pulmonar aguda que requiere asistencia respiratoria mecánica, en el contexto de la inflamación pulmonar y aumento de la permeabilidad vascular que caracteriza a la infección por SARS-CoV-2. Asimismo puede ser particularmente relevante en aquellos pacientes con miocarditis viral.⁸¹ Datos recientes indican que la lesión miocárdica está presente en algunos pacientes con COVID 19 y está asociada a aumento de la mortalidad.⁸²

Criterios diagnósticos⁸³:

Compromiso respiratorio agudo o que empeora y/o evidencia de edema pulmonar (A y / o B) durante o hasta 12 horas posteriores a la transfusión y la presencia de un total de 3 o más de los criterios listados:

A. Compromiso respiratorio agudo o que empeora

B. Evidencia de edema pulmonar agudo o que empeora basado:

En la clínica y/o imágenes radiográficas del tórax y/u otra evaluación no invasiva de la función cardíaca (ecocardiograma)

C. Evidencia de cambios cardiovasculares no explicados por la condición médica subyacente del paciente, incluido: taquicardia, hipertensión, presión de pulso ensanchada, distensión venosa yugular, silueta cardíaca agrandada y/o edema periférico

D. Evidencia de sobrecarga de líquidos, incluyendo cualquiera de los siguientes: un balance positivo de líquidos; respuesta a la terapia diurética, o diálisis combinada con mejoría clínica; y variación del peso del paciente

E. Aumento del nivel de péptido natriurético de tipo B (por ejemplo, BNP o NT-pro BNP) por encima del rango de referencia específico del grupo de edad y mayor de 1,5 veces el valor de pretransfusión.

2. Injuria Pulmonar Aguda Asociada a Transfusión (TRALI por sus siglas en inglés))

Es un síndrome de dificultad respiratoria aguda que ocurre durante o dentro de las seis horas posteriores a la administración de la transfusión. Estudios prospectivos de TRALI en diversas encontraron tasas de incidencia más bajas (0,0008% a 0,001% de pacientes transfundidos)¹⁹ después de la implementación de estrategias para prevenir la transfusión de componentes de la sangre obtenido de donantes femeninas multíparas. Las estimaciones históricas de mortalidad asociada a TRALI han oscilado entre 35 y 58%.^{84 85}. En su fisiopatología intervienen dos mecanismos: (1) el secuestro y cebado de neutrófilos en la microvasculatura pulmonar, debido

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

a factores del receptor como la lesión endotelial, y (2) la activación de los neutrófilos que causan el edema pulmonar inflamatorio (no hidrostático). En activación de los neutrófilos y la exacerbación de la respuesta inflamatoria se han descrito múltiples factores relacionados con el componente de la sangre transfundido (anticuerpos HLA Clase II, HNA, anti-HLA Clase I y mayor volumen de plasma femenino)^{86 87 88 89}. Está bien establecido que las donaciones provenientes de mujeres múltiples tienen más probabilidad de ocasionar TRALI.^{90 91} El tratamiento del paciente con TRALI incluye la interrupción inmediata de la transfusión. La terapia es de soporte con oxígeno suplementario y soporte ventilatorio con estrategias de protección pulmonar cuando está clínicamente indicado. Aunque el riesgo de mortalidad es significativo, generalmente se espera que los pacientes que sobreviven a un episodio TRALI se recuperen por completo.

Criterios diagnósticos:⁹²

TRALI Tipo I: pacientes que no tienen factores de riesgo de SDRA y cumplen con los siguientes criterios:

- A. i. Inicio agudo
 - ii. Hipoxemia ($Pa / Fi \leq 300$ o $SpO_2 < 90\%$ en aire ambiente.
 - iii. Evidencia clara de edema pulmonar bilateral en imágenes (Radiografía de tórax, tac o ecografía)
 - iv. No hay evidencia de hipertrofia ventricular izquierda o, si está presente, no es la principal contribuyente de la hipoxemia
- B. Inicio durante o dentro de las 6 horas de la transfusión
- C. Sin relación temporal con un factor de riesgo alternativo para SDRA

TRALI Tipo II: pacientes que tienen factores de riesgo de SDRA (pero que no han sido diagnosticados con SDRA) o que tienen SDRA leve existente (Pa / Fi de 200-300), pero cuyo estado respiratorio se deteriora y se considera que se debe a una transfusión basado en:

- a. Los resultados descritos en las categorías a y b de TRALI Tipo I, y
- b. Estado respiratorio estable en las 12 horas previas a la transfusión

4. Reacciones Alérgicas – Anafilácticas

Las reacciones alérgicas ocurren en general durante o dentro de las 4 horas posteriores a la transfusión y están más frecuentemente asociadas a la transfusión de plaquetas y de plasma (302 cada 100 000 unidades de plaquetas).⁹³ Los síntomas son causados por mediadores químicos como la histamina, liberados por la activación de mastocitos y basófilos.⁹⁴ En general la presentación clínica es leve (erupción cutánea, prurito, urticaria, y angioedema localizado). Las reacciones más severas son de tipo anafilácticas, las que

generalmente se presentan con
IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

broncoespasmo, dificultad respiratoria e hipotensión.^{95 96} Las reacciones transfusionales alérgicas leves en general resuelven con la administración de un antihistamínico anti-H₁ (Ej., difenhidramina), pudiendo reiniciarse la infusión de la unidad. La transfusión debe suspenderse si los síntomas reaparecen. La incidencia de reacciones anafilácticas es de 8 /100000 unidades de plaquetas transfundidas. Requieren pronta administración de epinefrina, sumada a las medidas de apoyo. Como tratamientos de segunda línea: anti-H₁, broncodilatadores (agonista β₂ adrenérgico, como solución de salbutamol); administración intravenosa de glucocorticoides (Ej hidrocortisona o metilprednisolona); y antihistamínico anti-H₂ intravenoso.^{97 98 99}

Reacciones transfusionales hemolíticas agudas

Las reacciones transfusionales hemolíticas agudas (RTHA) pueden ocurrir cuando se transfunden glóbulos rojos incompatibles o en menor frecuencia, grandes cantidades de plasma ABO incompatible con el paciente. El mecanismo fisiopatológico central es la hemólisis intravascular. Se presenta con fiebre repentina y escalofríos, dolor retroesternal y disnea, hemoglobinuria y hasta coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda y shock. Dado que la fiebre y los escalofríos pueden ser los únicos signos tempranos, es importante controlar al paciente durante la transfusión y detenerla inmediatamente si hay algún cambio en los signos vitales o ante la aparición de síntomas inesperados. El tratamiento se basa en medidas de sostén para mitigar los síntomas. La identificación adecuada del paciente y el cumplimiento de todos los procesos relacionados con el manejo de muestras pre transfusionales y con la administración de la transfusión, son esenciales para prevenir la RTHA. En pacientes que reciben concentrados de plaquetas, medidas como la medición de los títulos de isohemaglutininas, ayudan a prevenir RHTA.¹⁰⁰

Reacciones febriles no hemolíticas

Las reacciones febriles no hemolíticas son comunes y ocurren en aproximadamente el 1% de los eventos transfusionales. Son causadas por la presencia de citoquinas pro inflamatorias o por anticuerpos anti-HLA dirigidos contra leucocitos presentes en los componentes de la sangre.^{101 102} Se presentan con un aumento de la temperatura corporal de más de 1° C y escalofríos. La transfusión debe ser detenida.

PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los pacientes incluidos en el estudio deberán dar su consentimiento como así también los donantes del plasma. Se anexa el modelo de Formulario de Consentimiento Informado (Anexo 4).

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

32

	<p>Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

El médico responsable le explicará al participante la naturaleza del estudio y responderá todas las preguntas sobre el estudio. Les informará que su participación es voluntaria.

El CI utilizado será el aprobado por el Comité de Investigación y Ética correspondiente.

Se firmarán dos ejemplares. El investigador debe conservar un ejemplar como parte del registro del estudio del paciente, y se debe entregar el otro ejemplar firmado al participante.

El candidato podrá decidir no participar de la investigación según su libre albedrío y sin consecuencia alguna de ningún tipo.

En caso de que el sujeto esté interesado en participar en el estudio, y tras su consentimiento certificado con la firma del consentimiento informado, se procederá a asignarle un número de identificación único.

Todos los pacientes que se enrolen en el estudio se encontrarán internados con indicación de aislamiento por su patología en unidades de cuidados críticos y el proceso de consentimiento se adaptará a las condiciones de cada uno de los centros. Una vez que se identifique al paciente, el médico delegado para la toma del consentimiento lo firmará consignando la hora en la cual lo hace.

En caso de que el investigador o el médico a cargo, considera al paciente vulnerable para la firma del consentimiento, se contactará con el familiar responsable legal a través de una llamada telefónica el cual se le solicitará que firme el consentimiento posteriormente. Se registrará quien fue la persona, cual es el vínculo, su número de documento y el teléfono desde el cual llamo en la historia clínica cuando se describa el proceso.

Cada investigador de cada institución será el responsable del archivo del CI, de modo de estar disponible cuando sea requerido por el Centro Coordinador (SATI) o por las autoridades regulatorias.

MONITOREO DEL ESTUDIO

Se conformará el Comité de Monitoreo de Datos (SATI) con profesionales de acreditada experiencia en investigación que no estén participando en el presente ensayo o tengan ninguna vinculación con el estudio. El mismo se conformará antes del enrolamiento del primer paciente, y tendrá acceso completo a la base de datos.

El Comité, realizará dos evaluaciones de los resultados del estudio en las siguientes instancias:

1. Análisis de seguridad. Luego de que los primeros 15 sujetos hayan completado las determinaciones relacionadas con el punto final primario, se realizará un análisis de seguridad, evaluando los eventos adversos del protocolo. Luego de este análisis, se deberá realizar una



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

recomendación a los coordinadores del estudio acerca de la continuidad del mismo. Dicha evaluación será notificada a los Comités de Ética de los centros participantes

2. El segundo análisis se realizará luego de que los primeros 27 pacientes completen el punto final primario. Se realizará un análisis de seguridad, evaluando los eventos adversos del protocolo. El Comité de Monitoreo de Datos decidirá la continuidad del estudio de acuerdo a los datos analizados. Dicha evaluación será notificada a los Comités de Ética de los centros participantes.

CONSIDERACIONES ETICAS Y REGULATORIAS

El presente protocolo cumple con los lineamientos éticos señalados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en las Pautas Éticas Internacionales para Investigación Biomédica del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y en la Declaración de UNESCO sobre Bioética y Derechos Humanos. Asimismo, se regirán de acuerdo a la Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos del Ministerio de Salud de la República Argentina (Res 1480/2011). Asimismo, se enmarca en la resolución 783/2020 (Plan Estratégico para Regular el Uso de Plasma de Pacientes Recuperados de COVID-19 con Fines Terapéuticos).

Todos los centros participantes presentarán el proyecto a los Comités de Ética institucionales correspondientes para evaluación y eventual aprobación. Los donantes de plasma deberán dar su consentimiento informado para tal fin. Los pacientes que serán tratados también deberán cumplimentar con el correspondiente proceso de Consentimiento Informado finalizado con la firma del documento como paso previo a la inclusión en el estudio.

Confidencialidad

Los investigadores participantes, su personal, el centro coordinador y el comité de monitoreo de datos mantendrán la estricta confidencialidad. No se divulgará información alguna sobre el estudio o los datos a ningún tercero no autorizado sin la aprobación previa por escrito del Investigador Principal. Los resultados del estudio de investigación pueden publicarse, pero los nombres o identificadores de los sujetos no serán revelados. Los registros serán confidenciales. Para mantener la confidencialidad, el IP será responsable último de los registros en y los resultados de las pruebas codificadas para evitar la asociación con los nombres de los sujetos. Los datos ingresados en los archivos informatizados serán accesibles solo por personal autorizado directamente involucrado en el estudio y serán codificados. Los registros de los sujetos estarán disponibles para la Autoridad Regulatoria, los investigadores en el sitio involucrado en el estudio y el IRB.

El acceso a la información recabada en el estudio contará con los recaudos establecidos por las normas éticas y legales que la protegen (Ley 25326 de protección de datos personales): los datos obtenidos no podrán utilizarse con fines distintos a los que motivaron su obtención y

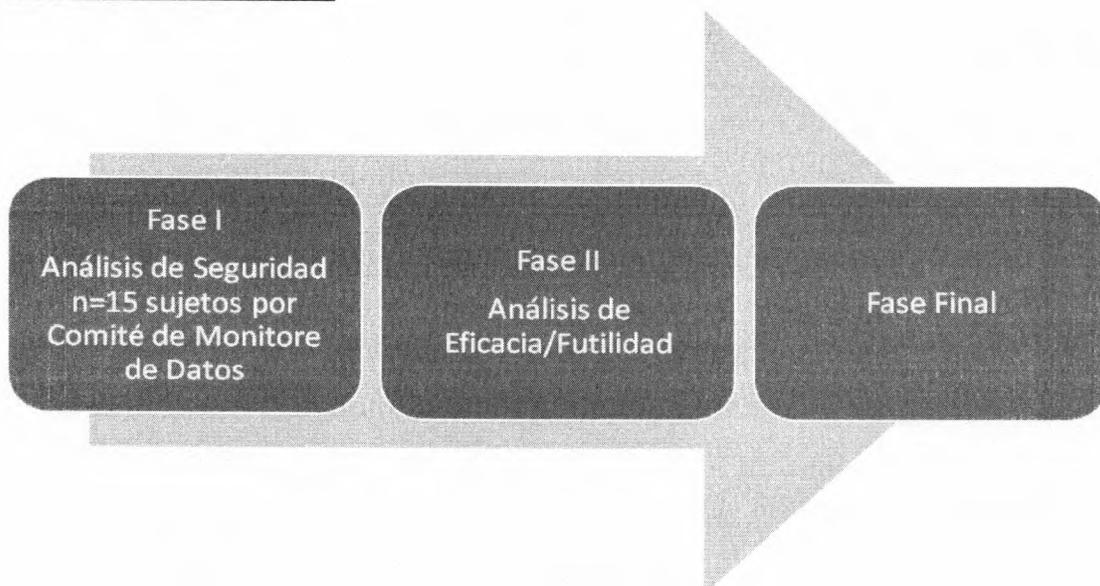
IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

34

	<p>Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

los investigadores preservarán la identidad de los titulares de los datos mediante mecanismos de disociación (la información no podrá asociarse, fuera de motivos científicos, a persona determinada ni determinable).

FLUJOGRAMA DEL ESTUDIO



CRONOGRAMA DE TRABAJO

Fecha estimada de iniciación: 1 de junio de 2020

Fecha estimada de finalización: 30 de noviembre 2020

AMBITO DE ESTUDIO E INSTITUCIONES PARTICIPANTES

La Sociedad Argentina de Terapia Intensiva propone las siguientes instituciones participantes, las que serán incluidas luego de la aprobación del protocolo por el correspondiente Comité de Ética e Investigación:

Hospital Fernández: Responsables: Dr Chiappero Guillermo, Dra Buiria Laura

Sanatorio San Lucas (San Isidro): Dra. Quinteros Mónica, Dra. Laura Budrovich

Sanatorio Las Lomas (San Isidro): Dr. Ríos Fernando

Sanatorio Güemes: Dr. Palizas Fernando

Hospital Nacional Alejandro Posadas: Dra. Constanza Arias

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

35



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

Hospital El Cruce: (El Hospital debe designar investigador UTI)

Hospital Pirovano (El Hospital debe designar investigador UTI)

Hospital Durand (El Hospital debe designar investigador UTI)

ANEXOS

Anexo 1: Directrices para Bancos de Sangre y Centros Regionales de Hemoterapia que provean plasma convaleciente COVID 19

Anexo 2: Formulario de Recolección de Datos (Donantes y Pacientes)

Anexo 3: Acuerdo de confidencialidad de datos

Anexo 4: Modelo de Consentimiento Informado de Pacientes

REFERENCIAS

¹ Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Geneva: World Health Organization, 2020 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. opens in new tab)

² WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 73 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf?sfvrsn=5ae25bc7_4&ua=1 (acceso 3 de abril 2020)

³ Leila Mousavizadeha and Sorayya Ghasemi. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Mar 31. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.022

⁴ Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-273

⁵ Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733

⁶ Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Feb 24.

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- ⁷ Casadevall A, and Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1995;21:150-61
- ⁸ Casadevall A, Dadachova E, and Pirofski L. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nature Microbiol Rev*. 2004;2: 695-703
- ⁹ Zhang JS, Chen JT, Liu YX, Zhang ZS, Gao H, Liu Y, Wang X, Ning Y, Liu YF, Gao Q, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *Journal of medical virology*. 2005;77(2):147-50
- ¹⁰ Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, Chan P, Wong KC, Leung CB, and Cheng G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2005; 24(1):44-6.
- ¹¹ Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PK, Peng MY, Wan HL, Chen JH, Hu BS, Perng CL, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005; 56(5):919-22
- ¹² Ko JH, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, Kim YJ, Park JK, Chung CR, Kang ES, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antiviral therapy*. 2018; 23(7):617-22
- ¹³ Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, Al-Dawood A, Al-Qahtani S, Al-Omari A, Al-Hameed F, et al. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-283 CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases*. 2016; 22(9):1554-61.
- ¹⁴ Zhang JS, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol*. 2005;77(2):147-150
- ¹⁵ van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, and van Kasteren PB. Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. *Frontiers in immunology*. 2019;10(548),
- ¹⁶ Gunn BM, Yu WH, Karim MM, Brannan JM, Herbert AS, Wec AZ, Halfmann PJ, Fusco ML, Schendel SL, Gangavarapu K, et al. A Role for Fc Function in Therapeutic Monoclonal Antibody-Mediated Protection against Ebola Virus. *Cell host & microbe*. 2018; 24(2):221-33. e5
- ¹⁷ Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 447-56
- ¹⁸ Hung IFN, To KKW, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2013;144: 464-73.
- ¹⁹ Maiztegui, J. I., Fernandez, N. J., & de Damilano, A. J. (1978). Reducción de la mortalidad en la fiebre hemorrágica argentina (FHA) mediante el tratamiento con plasma inmune. *Medicina (B. Aires)*, 38, 743.

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

37



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

- ²⁰ Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211: 80–90.
- ²¹ Hopkins JS. Drugmaker Takeda Is Working on Coronavirus Drug. *Wall Street Journal*. <https://www.wsj.com/articles/drugmaker-takeda-is-working-on-coronavirus-drug-11583301660>. Published March 4, 2020.
- ²² WHO. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. 2014. <http://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/604045/retrieve> (acceso 01/04/2020).
- ²³ O. Garraud, F. Heshmati, B. Pozzetto, F. Lefrere, R. Giro, A. Saillol, et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow *Transfus Clin Biol*, 23 (2016), pp. 39-44
- ²⁴ J.D. Lünemann, F. Nimmerjahn, M.C. Dalakas Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy *Nat Rev Neurol*, 11 (2015), pp. 80-89
- ²⁵ D. McGonagle, K. Sharif, A. O'Regan, C. Bridgewood The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease *Autoimmun Rev* (2020), 10.1016/j.autrev.2020.102537 In press:102537
- ²⁶ S. Wan, Q. Yi, S. Fan, J. Lv, X. Zhang, L. Guo, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) *MedRxiv* (2020), 10.1101/2020.02.10.20021832
- ²⁷ J. van Griensven, T. Edwards, X. de Lamballerie, M.G. Semple, P. Gallian, S. Baize, et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea *N Engl J Med*, 374 (2016), pp. 33-42, 10.1056/NEJMoa1511812
- ²⁸ L. Du, Y. He, Y. Zhou, S. Liu, B.-J. Zheng, S. Jiang The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development *Nat Rev Microbiol*, 7 (2009), pp. 226-236, 10.1038/nrmicro2090
- ²⁹ P.-R. Hsueh, L.-M. Huang, P.-J. Chen, C.-L. Kao, P.-C. Yang Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS associated coronavirus *Clin Microbiol Infect*, 10 (2004), pp. 1062-1066, 10.1111/j.1469-0691.2004.01009.x
- ³⁰ M. Rokni, V. Ghasemi, Z. Tavakoli Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS *Rev Med Virol* (2020), 10.1002/rmv.2107
- ³¹ G.J. Gorse, M.M. Donovan, G.B. Patel Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies in identifying coronavirus-associated illnesses *J Med Virol*, 92 (2020), pp. 512-517, 10.1002/jmv.25715
- ³² E.M. Bloch, S. Shoham, A. Casadevall, B.S. Sachais, B. Shaz, J.L. Winters, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19 *J Clin Invest* (2020), 10.1172/JCI138745

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

³³ Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*...Published online March 27, 2020 doi:10.1001/jama.2020.4783 (acceso 1/04/2020)

³⁴ Kai Duan, Bende Liu, Cesheng Li, Huajun Zhang, Ting Yu, Jieming Qu, Min Zhou, Li Chen, Shengli Meng, Yong Hu, Cheng Peng, Mingchao Yuan. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study medRxiv 2020.03.16.20036145; doi <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145> (acceso 1/04/2020)

³⁵ Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Mar 6. pii: S0092-8674(20)30262-2. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.

³⁶ Wan Y, et al. Molecular mechanism for antibody- dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*. 2020;94(5):e02015-19.

³⁷ Tirado SM, Yoon KJ. 2003. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease. *Viral Immunol* 16:69–86.

³⁸ Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. 2017;358(6365):929-32.

³⁹ Willey S, Aasa-Chapman MMI, O'Farrell S, Pellegrino P, Williams I, Weiss RA, Neil SJD. 2011. Extensive complement-dependent enhancement of HIV-1 by autologous non-neutralising antibodies at early stages of infection. *Retrovirology* 8:16

⁴⁰ Beck Z, Prohaszka Z, Fust G. 2008. Traitors of the immune system-enhancing antibodies in HIV infection: their possible implication in HIV vaccine development. *Vaccine* 26:3078–3085.

⁴¹ Takada A, Watanabe S, Okazaki K, Kida H, Kawaoka Y. 2001. Infectivity-enhancing antibodies to Ebola virus glycoprotein. *J Virol* 75:2324–2330

⁴² Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect*. 2020;22(2):72-3.

⁴³ Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol*. 2020;94(5).

⁴⁴ Chow SK, Smith C, MacCarthy T, Pohl MA, Bergman A, and Casadevall A. Disease-enhancing antibodies improve the efficacy of bacterial toxin-neutralizing antibodies. *Cell Host Microbe*. 2013;13(4):417-28.

⁴⁵ Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, et al. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *J Med Virol* 2006;78:1-8.

⁴⁶ To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020.

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

⁴⁷ Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020.

⁴⁸ Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 2018.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>.

⁴⁹ Gralinski, L. E. et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio* <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18> (2018).

⁵⁰ Zilow, G. et al. Generation of anaphylatoxin C3a in plasma and bronchoalveolar lavage fluid in trauma patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* **20**, 468–473 (1992).

⁵¹ Gao, T. et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *medRxiv* Preprint at <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962> (2020).

⁵² Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034

⁵³ Dzik S. Complement and coagulation: cross talk through time. *Transf Med Rev* 2019;
<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2019.08.004>

⁵⁴ Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.

⁵⁵ Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.

⁵⁶ 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

⁵⁷ Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001;103:1718-20

⁵⁸ Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN et al. Factors associated with D-dimer levels in HIV-infected individuals. *PLoS One* 2014;9:e90978.

⁵⁹ Ramacciotti E, Agati LB, Aguiar VCR et al. Zika and Chikungunya Virus and Risk for Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029618821184.

⁶⁰ Joyner Michael J., Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099879>. this version posted May 14, 2020

⁶¹ Rajgor DD, Lee MH, Archuleta S, Bagdasarian N, and Quek SC. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis.* 2020
IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

⁶² Wang K, Zhang Z, Yu M, Tao Y, and Xie M. 15-day mortality and associated risk factors for hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: an ambispective observational cohort study. *Intensive Care Med.* 2020

⁶³ Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020.

⁶⁴ Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81.

⁶⁵ Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload (TACO): Time to shed light on the pathophysiology. *ISBT Sci Ser.* 2018; ISBT Sci Ser. 2019;14(1): 136-139

⁶⁶ Clifford L, Singh A, Wilson GA, et al. Electronic health record surveillance algorithms facilitate the detection of transfusion-related pulmonary complications. *Transfusion* 2013; 53: 1205-16.

⁶⁷ Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, et al; NHLBI Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). Incidence and clinical characteristics of transfusion-associated circulatory overload using an active surveillance algorithm. *Vox Sang.* 2017;112(1):56-63

⁶⁸ Popovsky MA. Transfusion and the lung: circulatory overload and acute lung injury. *Vox Sang* 2004;87(s2 Suppl 2):62-65

⁶⁹ Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An análisis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(1):2-10.

⁷⁰ Rana R, Fernandez-Perez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion.* 2006; 46(9):1478-1483.

⁷¹ Andrzejewski C Jr, Casey MA, Popovsky MA. How we view and approach transfusion-associated circulatory overload: pathogenesis, diagnosis, management, mitigation, and prevention. *Transfusion* 2013; 53: 3037-47.

⁷² Lieberman L, Maskens C, Cserti-Gazdewich C, et al. A retrospective review of patient factors, transfusion practices, and outcomes in patients with transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion Med Rev* 2013; 27: 206-12.

⁷³ Bolton-Maggs P, Poles D, Bellamy M, et al. The 2017 annual SHOT report. 2018. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf>

⁷⁴ US Food and Drug Administration. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion. Annual summary for

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

41



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

fiscal year 2016. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM598243.pdf>

⁷⁵ Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for FY2018. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion. Annual Summary for Fiscal Year 2018

⁷⁶ Bolton-Maggs P, Poles D, Bellamy M, et al. The 2017 annual SHOT report. 2018. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf>

⁷⁷ National Haemovigilance Office. NHO Report 2008/2009. https://www.giveblood.ie/Clinical-Services/Haemovigilance/Publications/NHO_Report_2008_2009.pdf

⁷⁸ Public Health Agency of Canada. Transfusion transmitted injuries surveillance system (TTISS): 2009–2013 summary results. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/healthy-canadians/migration/publications/drugs-products-medicaments-produits/blood-transfusion-2013-transfusionnels/alt/transfusion-eng.pdf>

⁷⁹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Rapport d'activité hemovigilance 2016. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/eb4a3a3c16eefdd5743fe0931100a01.pdf

⁸⁰ Revised international surveillance case definition of transfusion-associated circulatory overload: a classification agreement validation study Wiersum-Osselton, Johanna C et al. The Lancet Haematology, Volume 6, Issue 7, e350 - e358.

⁸¹ Zheng YY, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xiang X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology 2020. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.

⁸² Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

⁸³ Transfusion-associated circulatory overload (TACO) Definition (2018) IHN/ISBT haemovigilance working party/AABB

⁸⁴ Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: a nested case-control study. Crit Care Med 2010; 38:771.

⁸⁵ Benson AB, Austin GL, Berg M, et al. Transfusion-related acute lung injury in ICU patients admitted with gastrointestinal bleeding. Intensive Care Med 2010; 36:1710

⁸⁶ Toy P, Gajic O, Bacchetti P, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. Blood 2012;119:1757-67

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

42

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

⁸⁷ Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, et al. HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2001;41:1244-8.

⁸⁸ Sachs UJ, Wasel W, Bayat B, et al. Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood* 2011;117:669-77.

⁸⁹ Reil A, Keller-Stanislawski B, Gunay S, et al. Specificities of leucocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leucocyte antibody screening of blood donors. *Vox Sang* 2008;95:313-7.

⁹⁰ Wright SE, Snowden CP, Athey SC, et al. Acute lung injury after ruptured abdominal aortic aneurysm repair: the effect of excluding donations from females from the production of fresh frozen plasma. *Crit Care Med* 2008; 36:1796.

⁹¹ Gajic O, Yilmaz M, Iscimen R, et al. Transfusion from male-only versus female donors in critically ill recipients of high plasma volume components. *Crit Care Med* 2007; 35:1645.

⁹² Vlaar APJ, Toy P, Fung M, Looney MR, Juffermans NP, Bux J, Bolton-Maggs P, Peters AL, Silliman CC, Kor DJ, Kleinman S. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 2019 Jul;59(7):2465-2476.

⁹³ Harvey AR, Basavaraju SV, Chung KW, Kuehnert MJ. Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012. *Transfusion* 2014; published online Nov 5. DOI:10.1111/trf.12918.

⁹⁴ Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol* 2013; **160**: 434-44

⁹⁵ CDC. NHSN Biovigilance Component, Hemovigilance Module Surveillance Protocol v2.1.3. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2014.

⁹⁶ Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al, and the World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**: 587, e1-22

⁹⁷ Tinegate H, Birchall J, Gray A, et al, and the BCSH Blood Transfusion Task Force. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012; **159**: 143-53.

⁹⁸ Lin RY, Curry A, Pesola GR, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med* 2000; **36**: 462-68

⁹⁹ Runge JW, Martinez JC, Caravati EM, Williamson SG, Hartsell SC. Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions. *Ann Emerg Med* 1992; **21**: 237-42

¹⁰⁰ Fung M, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM. Technical Manual, 18th edn. Glen Burnie, MD: AABB Press, 2014.



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

¹⁰¹ Sanders RP, Maddirala SD, Geiger TL, et al. Premedication with acetaminophen or diphenhydramine for transfusion with leucoreduced blood products in children. *Br J Haematol* 2005; **130**: 781–87.

¹⁰² Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 1999; **6**: 420–26.

Anexos

Anexo 1



Directrices para Bancos de Sangre y Centros Regionales de Hemoterapia que provean plasma convaleciente COVID-19
Dirección de Sangre y Medicina Transfusional
Ministerio de salud de la Nación
12 de mayo de 2020



**Ministerio de Salud
Argentina**

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

44

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

El presente documento describe las directrices para Bancos de Sangre Intrahospitalarios (BSI) y Centros Regionales de Hemoterapia (CRH) que provean plasma convaleciente Covid 19 a Instituciones Sanitarias Asistenciales enmarcadas en la Resolución 783/2020: "PLAN ESTRATÉGICO PARA REGULAR EL USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPÉUTICOS"

MODALIDAD 1:

Haber sido invitado y seleccionado como Centro de la Región Metropolitana (AMBA) por la Dirección de Sangre y Medicina Transfusional (DISAMET) para proveer el PCC19 a Instituciones Sanitarias (Unidades de Terapia Intensiva) que participan del estudio multicéntrico coordinado por la "Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso de plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)".

MODALIDAD 2:

Todas Instituciones Sanitarias del ámbito público y privado (Unidades de Terapia Intensiva) que adopten el "Protocolo de Acceso Expandido para plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)" y se provean de los Centros Provinciales Oficiales designados por las Autoridades Jurisdiccionales (art.2 de la RM 783/2020).

Art 2 de la RM 783/2020: "Las Autoridades Jurisdiccionales definirán los Centros Regionales de Hemoterapia y/o Bancos de Sangre Intrahospitalarios que serán los responsables de realizar la captación y recolección de plasma de los pacientes recuperados de COVID-19".

1. Registro de Bancos de Sangre Intrahospitalarios y Centros Regionales de Hemoterapia

Los Bancos de Sangre Intrahospitalarios y Centros Regionales de Hemoterapia que participen en la **MODALIDAD 2** "Protocolo de Acceso Expandido para plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)" deberán solicitar su registro enviando un mail a

direccionsangreymoderivados@gmail.com indicando las Instituciones Sanitarias Asistenciales (Unidades de Terapia Intensiva) a las cuales proveerán el PCC19. Dichas Instituciones deberán tener aprobado el PAE para el uso experimental de plasma humano convaleciente Covid 19. Además, deberán haber cursado la nota

IF 2020-10689734-APN:DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

de solicitud de ingreso al Protocolo adjuntando el dictamen de aprobación de los Comités de Investigación y Bioética.

2. Convocatoria de donantes

1. Los donantes seleccionados para la obtención de PCC19 deberán observar los principios de altruismo, no remuneración y fidelización, así como consentir por escrito que aceptan llevar a cabo este tipo especial de donación
2. Los Bancos de Sangre podrán ponerse en contacto con las áreas de epidemiología de Salud Pública de cada jurisdicción, con los hospitales locales e instituciones asistenciales que hayan tratado pacientes con COVID- 19 para establecer un proceso de comunicación local con el fin de identificar y convocar a pacientes recuperados como donantes voluntarios de PCC19
3. Desarrollar un circuito de comunicación que permita a las Instituciones Sanitarias comunicarse con el Banco de Sangre para reportar pacientes recuperados y datos de alta médica que puedan ser convocados como donantes de PCC19

3. Elegibilidad del Donante

1. Diagnóstico previo de COVID-19 confirmado y fehacientemente documentado.
2. Pacientes sintomáticos: resolución completa de los síntomas al menos 14 días previos a la donación con pruebas de PCR SARS –CoV-2 negativas (1 o 2) realizadas con un intervalo de al menos 24 hs. 48 hs. con toma de muestra nasofaríngea.
3. Las personas asintomáticas con prueba confirmada de infección por COVID-19 en aislamiento preventivo por contacto estrecho con un caso, también pueden donar plasma cuando hayan cumplido con los 14 días de aislamiento post exposición.
4. Las donantes femeninas deben carecer de antecedentes gestacionales o abortos o ser negativas para anticuerpos anti HLA
5. El potencial donante deberá cumplir con todos los criterios de donación y se realizarán las pruebas de tamizaje obligatorias y de uso en el Banco de Sangre (Res. N° 797 Normas Técnicas y Administrativas de Hemoterapia) y los Criterios para la Selección de Donantes de Sangre (Res. 1507/2015) y toda regulación jurisdiccional que aplique.

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

46

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6. Se asegurará la presencia de anticuerpos IgG positivos anti-SARS-CoV-2 en todos los donantes seleccionados para la plasmaféresis (por técnica de ELISA o similar autorizada por ANMAT y debidamente validada).
7. Deben determinarse los de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2, como parte de la caracterización del producto. Si no es factible obtener el resultado antes que el componente liberado para su uso, se almacenar las muestras de sangre / suero / plasma del a -80 ° C para pruebas retrospectivas.
8. Además del consentimiento informado vigente en cada Banco de Sangre para el procedimiento de plasmaféresis, se debe incorporar un consentimiento informado adicional y específico para la colecta de PCC19 en el que quede explícito la extracción de la unidad y el almacenamiento de muestras para fines de investigación

4. Colecta de PCC19

1. La donación de plasma se efectuará a través de un procedimiento de aféresis con equipos e insumos descartables aprobados para tal fin, durante el cual se recomienda extraer un volumen no mayor al 15% de la volemia del donante.
2. El anticoagulante a utilizar será ACD-A o similar. En los casos en que no se realizare la reposición del volumen, la extracción de plasma no deberá superar los 600 ml por procedimiento.
3. Se deberá respetar el intervalo de 48 hs. entre cada procedimiento, y no superar las 2 donaciones en una semana o 24 donaciones en un período de 12 meses.
4. Las unidades de PCC19 se podrán separar en alícuotas de 200 ml respetando el circuito cerrado y siguiendo las indicaciones del procedimiento operativo estándar vigente

5. Etiquetado

Todas las unidades de PC COVID-19 deben cumplir con el etiquetado requerido para el PFC en cada Banco de Sangre y además deberán tener una clara identificación, en la que deberá constar:

- "Tipo de Producto: PC COVID-19"
- "Resultado de título de anticuerpos neutralizantes.....SARS-Cov-2" (si están disponibles)
- "Titulación de anticuerpos neutralizantes en proceso" (si no están disponibles al momento de la liberación de la unidad)
- "PRECAUCION: producto de uso exclusivo para investigación"

IF: 2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

6. Cadena de Frio de PC COVID-19

1. Las unidades se almacenarán debidamente separadas del resto de las unidades de plasma habilitadas para uso transfusional. En un lugar claramente identificado para tal fin.
2. Las unidades de PCC19 se almacenarán a temperatura inferior a -25 C, la cual permite un almacenamiento de 36 meses y entre -18C y -25 para 3 meses de almacenamiento.
3. El transporte de las unidades se realizará de forma tal que se garantice fehacientemente el mantenimiento de la cadena de frío.
4. La conservación de las unidades de plasma una vez descongeladas deberá realizarse entre 2 y 6°C hasta las 24 horas de finalizado el descongelamiento. Pasado ese tiempo, se deberán descartar.

7. Liberación de la unidad

1. Solo se podrá distribuir a instituciones sanitarias asistenciales que tengan aprobado el Protocolo del Ensayo Clínico Nacional o el Protocolo de Acceso Extendido por Centros Oficiales designados por la Autoridad Jurisdiccional correspondiente (art. 2 de la Resolución Ministerial 783/2020).
2. Cada Centro proveedor deberá diseñar el circuito de solicitud de la unidad y de entrega de la misma, la que será entregada al **Servicio Transfusión de la institución solicitante** de modo que todo quede fehacientemente documentado y archivado, disponible para presentar a las Autoridades Nacionales o Jurisdiccionales que lo requieran.

8. Trazabilidad

El Banco de Sangre y el Servicio de Transfusión de la Institución solicitante deberán implementar un sistema de registros que garantice la trazabilidad entre donantes y receptores. En esta situación especial, además, deberá disponer de un registro específico por tratarse de una terapia transfusional de tipo experimental.

9. Instituciones habilitadas para la selección de donantes, extracción, procesamiento y almacenamiento del PCC19 (MODALIDAD 1 y MODALIDAD 2)

1. La extracción, procesamiento y almacenamiento de PC COVID-19 es técnicamente similar a los que se llevan a cabo para obtener unidades de plasma para uso transfusional, sin embargo **deberán elaborarse los BOFS**

H-2020-40689734-APN-DMP#MS

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

correspondientes para garantizar la estandarización del proceso, minimizar la probabilidad de no conformidades y que sean material para capacitar al personal interviniente. Dicha actividad será realizada por personal capacitado para tal fin, de modo que se garantice la calidad del producto.

2. Todo el proceso: la selección de los donantes, procesamiento, etiquetado, almacenamiento y distribución, deberá ser realizado en una Institución específicamente autorizada por la Autoridad Jurisdiccional sanitaria correspondiente y por la DISAMET. Dichas instituciones deben disponer de todas las garantías que acrediten las Buenas Prácticas de Manufactura.
3. Los Bancos de Sangre tendrán la obligación de registrar todos los datos requeridos del proceso inherente al Banco de Sangre asimismo de facilitar y colaborar para que se completen los datos relacionados con los pacientes que recibirán el PCC19. Hay dos sistemas de registro independiente: (1) Un sistema para el Ensayo Clínico Nacional (base Centro Coordinador Metodológico Hospital Garrahan) y (2) sistema para el Protocolo de Acceso Extendido (base Centro Coordinador metodológico DISAMET). La comunicación de reacciones y eventos adversos graves en los receptores se deberán comunicar, de manera proactiva, por los ST a los BSI o CRH quien a su vez los comunicará, sin demora, independientemente del ámbito de uso del plasma, es decir, ya sea plasma transfundido en un ensayo clínico controlado o en el uso extendido, al sistema de registro correspondiente.
4. Tal como establece las Normas Técnicas y Administrativas vigentes 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 lo estipulados en la Ley Nacional de Sangre N° 22.990/83 y su Decreto Reglamentario 1338/04.
5. La falta de evidencia científica hasta la fecha sobre la eficacia del plasma convaleciente en el tratamiento de personas con COVID-19 debe comunicarse a los posibles receptores, formen parte del ensayo clínico o del acceso extendido. El objetivo es evitar fomentar falsas expectativas, así como garantizar que los posibles receptores tomen decisiones sobre el tratamiento correctamente informados, a través del proceso de consentimiento informado.

10. Anexos

- A. Flujo de trabajo para la Obtención de PCC19
- B. Lista de chequeo para implementación PCC19
- C. Consentimiento Informado para la Donación de Plasma

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

Convaleciente Covid 19

D. Procedimiento para el etiquetado y conservación de muestras del donante

Anexo 2

3392

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Confidential

Registro de donación de plasma de convalecientes
Page 1 of 8

Datos del donante

Record ID

Datos generales

DNI

(Ingresar el documento SIN puntos)

Apellido del donante

Nombre del donante

e.mail

Lugar de Residencia

- Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Conurbano (hasta 70 km)
 Prov. de Buenos Aires
 Interior del País

Localidad/Barrio

Sexo/Género

- Femenino
 Masculino

Fecha de nacimiento

Antecedentes del donante

Presenta Diabetes

- Si
 No

Presenta Obesidad

- Si
 No

Presenta hipertensión arterial

- Si
 No

Bronquiolitis previa

- Si
 No

EPOC

- Si
 No

Asma

- Si
 No

12/05/2020 9:11am

projectredcap.org

REDCap

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

51

Página 51 de 78



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 2 of 8

Tuberculosis	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
Fumador	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
Trabajador sanitario	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
Número de gestas	_____
Anticuerpos anti HLA	<input type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> Negativo <input type="radio"/> No se realizó
SI LA MUJER TIENE ANTICUERPOS ANTI HLA POSITIVOS NO PUEDE SER DONANTE	
Antecedentes de transfusión	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
ABO RH	<input type="radio"/> A positivo <input type="radio"/> A negativo <input type="radio"/> B positivo <input type="radio"/> B negativo <input type="radio"/> O positivo <input type="radio"/> O negativo <input type="radio"/> AB positivo <input type="radio"/> AB negativo

Antecedentes de exposición COVID

¿Ha viajado o residido en una zona de riesgo conocida fuera del país en los últimos 14 días previos al inicio de síntomas?	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
¿Ha viajado o residido en una zona dentro del país (distinto del domicilio) en los últimos 14 días previos al inicio de síntomas?	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
¿Ha concurrido a un centro de salud que ha asistido casos confirmados por COVID-19 dentro de los 14 días previos al inicio de los síntomas?	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
¿Tuvo contacto estrecho con personas con infección respiratoria aguda dentro de los 14 días previos al inicio de síntomas?	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
¿Tuvo contacto estrecho con casos probables o confirmados dentro de los 14 días previos al inicio de síntomas?	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No

12/05/2020 9:11am

projectredcap.org



IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

52

Página 52 de 78

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Confidential

Page 3 of 8

Se define contacto estrecho como:

Todas personas y personal de salud que haya proporcionado cuidados a un caso sospechoso probable ó confirmado mientras el caso presentaba síntomas y que no hayan utilizado las medidas de protección adecuadas.

■ Cualquier persona que haya permanecido a una distancia < 2 metros, (ej. convivientes, visitas) con un caso probable o confirmado mientras el caso presentaba síntomas.

■ Se considera contacto estrecho en un avión a los pasajeros situados en un radio de dos asientos alrededor de casos sintomáticos durante el vuelo y a la tripulación que haya tenido contacto con dichos casos.

Antecedentes tratamiento COVID

Fecha de inicio de síntomas por Covid-19

Edad al inicio de los síntomas

Sintió algunos de estos síntomas de COVID 19 (señalar todas las opciones que correspondan)

- Fiebre
 Tos / catarro
 Dolor de garganta
 Dificultad para respirar
 Pérdida de olfato
 Pérdida de gusto
 Gastroenteritis
 Conjuntivitis
 Mialgia
 Otros

¿Cuales?

Fecha de primera consulta

Establecimiento donde realizó la primera consulta

Tratamiento

- Ambulatorio
 Internación

Fecha de internación

Establecimiento de internación

Terapia Intensiva

- Si
 No

Fecha de internación UCI

Requerimiento ARM

- Si
 No

12/05/2020 9:11am

projectredcap.org



IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

53

Página 53 de 78



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 4 of 8

Fecha de alta por Covid 19

Días de internación por COVID

¿Tiene el resultado de la primera prueba de PCR negativa?

Si
 No

Fecha de primera prueba negativa PCR de vías aéreas superiores

¿Tiene el resultado de la segunda prueba de PCR negativa?

Si
 No

Fecha de segunda prueba negativa PCR de vías aéreas superiores

3392

	<p align="center">Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)</p>	 <p align="center">Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Confidential

Registro de donación de plasma de convalecientes
Page 5 of 8

Informacion de Unidad Donada

Fecha de donación	_____
Fraciones donadas	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
Número de identificación de la unidad de plasma - Fracción I	_____
Unidad transfundida	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Número de identificación de la unidad de plasma - Fracción II	_____
Unidad transfundida	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Número de identificación de la unidad de plasma - Fracción III	_____
Unidad transfundida	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Cantidad de muestras congeladas de suero en Banco de Sangre	_____
Cantidad de muestras congeladas de plasma en Banco de Sangre	_____
Cantidad de muestras congeladas de extracto de vías aéreas superiores en Banco de Sangre/Lab. relacionado	_____
Edad a la fecha de donación	_____
Fecha de extracción de muestra de suero en Banco de Sangre	_____
Fecha de extracción de muestra de plasma en Banco de Sangre	_____
Fecha de extracción de muestra de vías aéreas superiores en banco de sangre	_____
Fecha de envío de muestra a Lab. Referencia para ac. Neutralizantes	_____
Fecha de procesamiento en Lab. Referencia para ac. Neutralizantes	_____

12/05/2020 9:11am

projectredcap.org



IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

55

Página 55 de 78



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 6 of 8

Resultado de RT_PCR de muestra de vías aéreas superiores	<input type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> Negativo
Resultado de RT_PCR de muestra de plasma	<input type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> Negativo
Título de Anticuerpos Neutralizantes	_____
Anticuerpos ELISA IgG	<input type="radio"/> Reactivo <input type="radio"/> No reactivo <input type="radio"/> No se realizó
Seleccionar el método	<input type="checkbox"/> NovaTEC <input type="checkbox"/> COVID AR <input type="checkbox"/> Otros
Cual	_____
Título de anticuerpos ELISA IgG NovaTEC	_____
Título de anticuerpos ELISA IgG COVID AR	_____
Título de anticuerpos ELISA IgG Otro	_____
Anticuerpos ELISA IgM	<input type="radio"/> Reactivo <input type="radio"/> No reactivo <input type="radio"/> No se realizó
Anticuerpos Quimioluminiscencia IgG	<input type="radio"/> Reactivo <input type="radio"/> No reactivo <input type="radio"/> No se realizó
Título de Anticuerpos Quimioluminiscencia IgG	_____
Anticuerpos Quimioluminiscencia IgM	<input type="radio"/> Reactivo <input type="radio"/> No reactivo <input type="radio"/> No se realizó
Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas al momento de la donación	_____
Tiempo transcurrido desde el alta a la donación	_____

12/05/2020 9:11 am

projectredcap.org



IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

56

Página 56 de 78

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Confidential

Page 7 of 8

Reacciones adversas a la donación	
Reacción vasovagal	<input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Severa <input type="radio"/> No presenta
Reacción vasovagal Leve	<input type="checkbox"/> Mareos <input type="checkbox"/> Nauseas <input type="checkbox"/> Debilidad <input type="checkbox"/> Palidez <input type="checkbox"/> Visión Borrosa <input type="checkbox"/> Sudoración <input type="checkbox"/> Vómitos <input type="checkbox"/> Lipotimia <input type="checkbox"/> Cianosis <input type="checkbox"/> Taquipnea <input type="checkbox"/> Descenso TAM < 15 mmHg <input type="checkbox"/> Somnolencia
Reacción vasovagal moderada	<input type="checkbox"/> Tetania <input type="checkbox"/> Temblor <input type="checkbox"/> Cefalea intensa <input type="checkbox"/> Pérdida de conciencia < 30 seg <input type="checkbox"/> Disnea <input type="checkbox"/> Taquicardia sostenida <input type="checkbox"/> Bradicardia sostenida <input type="checkbox"/> Descenso TAM 15-30 mmHg
Reacción vasovagal severa	<input type="checkbox"/> Convulsiones <input type="checkbox"/> Pérdida de conciencia \geq 30 seg <input type="checkbox"/> Traumatismo por caída <input type="checkbox"/> Incontinencia urinaria <input type="checkbox"/> Descenso TAM $30 \geq$ mmHg
Reacción adversa por venopunción	<input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Severa <input type="radio"/> No presenta
RAD por venopunción leve	<input type="checkbox"/> Hematoma < 1 cm <input type="checkbox"/> Dolor-Ardor <input type="checkbox"/> Infección local
RAD por venopunción moderada	<input type="checkbox"/> Hematoma \geq 1 cm
RAD por venopunción severa	<input type="checkbox"/> Lesión arterial <input type="checkbox"/> Síndrome compartimental <input type="checkbox"/> Lesión nerviosa <input type="checkbox"/> Causalgia <input type="checkbox"/> Fístula arterio venosa <input type="checkbox"/> Tromboflebitis/Celulitis
RAD por ACD	<input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Severa <input type="radio"/> No presenta

12/05/2020 9:11am

projectredcap.org



IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

57

Página 57 de 78



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 8 of 8

RAD por ACD Leve

- Parestesias
- Epigastralgia
- Prurito
- Cefalea
- Edema labios, parpados
- Sabor metálico

RAD por ACD Moderada

- Dolor Precordial
- Hipertensión arterial

RAD por ACD Severa

- Paro cardiorespiratorio

Comunicación postdonaciones

12/05/2020 9:11am

projectredcap.org



Anexo 2 bis

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

58

Página 58 de 78

3392

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Confidential

Plasma Convaleciente
Page 1 of 14

Datos del paciente

Record ID	_____
Historia Clínica	_____
Apellido	_____
Nombre	_____
Fecha de nacimiento	_____
Fecha de internación	_____
	(Fecha de internación en la institución)
Edad	_____

Comorbilidades

Obesidad	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
Hipertensión	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
Diabetes	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
Tabaquismo	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
Fecha de inicio de los síntomas	_____

18/05/2020 6:15pm

projectredcap.org



IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

59

Página 59 de 78



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 2 of 14

The APACHE II Severity of Disease Classification System

Physiologic Variable	-4	-3	-2	+1	0	-1	+2	+3	+4
Temperature - rectal (°C)	34.0	39-40.9		36.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	528.9
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	2100	130-159	130-139		70-109		50-69		549
Heart Rate	2100	100-179	150-159		70-109		55-69	40-54	539
Respiratory Rate (nonventilated or ventilated)	250	25-49		25-34	12-24	10-11	6-9		55
Oxygenation (mmHg)	2100	250-499	200-349		<100				
a. P/FiO ₂ > 0.5 use A-aDO ₂					> 70	61-70		55-60	<65
b. P/FiO ₂ < 0.5 use P/FiO ₂									
Arterial pH	27.7	7.35-7.49		7.35-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.13
Serum Sodium (mmol/l)	2180	180-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	5310
Serum Potassium (mmol/l)	27	6-6.9		3.5-5.9	3.5-5.4	3.3-4	2.5-2.9		42.5
Serum Creatinine (mg/dl or SI Double point score for acute renal failure)	283	3-2.4	1.5-1.9		0.6-1.4		40.6		
Hemoglobin (g)	280		50-59.9	40-49.9	35-45.9		20-29.9		<30
White Blood Count (x1000/mm ³)	240		30-59.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow Coma Scale (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								
Serum HCO ₃ (mmol/l, use if no ABG)	257	41-51.9		33-40.9	22-31.9		18-21.9	13-17.9	<15
A = Total Acute Physiology Score (APS)	Sum of the 12 individual variable points								
B = Age Points	C = Chronic Health Points								
54+ years	6 points								
45-54 years	2 points								
35-44 years	3 points								
25-34 years	5 points								
0-24 years	6 points								
If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows:									
a. For nonoperative or emergency postoperative patients = 5 points									
b. For elective postoperative patients = 2 points									
APACHE II Score = Sum of A (APS points) + B (Age points) + C (Chronic Health points)									

(From: Knauis WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10):818-29)

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Confidential

Page 3 of 14

Clasificación APACHE II									
Variables fisiológicas									
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal (C°)	<input type="radio"/>								
Presión Arterial Media	<input type="radio"/>								
Ritmo cardíaco	<input type="radio"/>								
Frecuencia respiratoria	<input type="radio"/>								
Oxigenación	<input type="radio"/>								
Ph arterial	<input type="radio"/>								
Sodio sérico	<input type="radio"/>								
Potasio sérico	<input type="radio"/>								
Creatinina sérica	<input type="radio"/>								
Hematocritos	<input type="radio"/>								
Recuento de glóbulos blancos	<input type="radio"/>								
Escala de coma de Glasgow (GCS)	<input type="radio"/>								
HCO ₂ Serico	<input type="radio"/>								

Apache II	
Temperatura rectal en C°	<input type="radio"/> ≥ 41 <input type="radio"/> 39-40.9 <input type="radio"/> 38-38.9 <input type="radio"/> 36-38.4 <input type="radio"/> 34-35.9 <input type="radio"/> 32-33.9 <input type="radio"/> 30-31.9 <input type="radio"/> ≤ 29.9
Presión Arterial Media mm Hg	<input type="radio"/> ≥ 160 <input type="radio"/> 130-159 <input type="radio"/> 110-129 <input type="radio"/> 70-109 <input type="radio"/> 50-69 <input type="radio"/> ≤ 49
Frecuencia cardíaca	<input type="radio"/> ≥ 180 <input type="radio"/> 140-179 <input type="radio"/> 110-139 <input type="radio"/> 70-109 <input type="radio"/> 55-69 <input type="radio"/> 40-54 <input type="radio"/> ≤ 39
Frecuencia respiratoria	<input type="radio"/> ≥ 50 <input type="radio"/> 35-49 <input type="radio"/> 25-34 <input type="radio"/> 12-24 <input type="radio"/> 10-11 <input type="radio"/> 6-9 <input type="radio"/> ≤ 5

18/05/2020 6:15pm

projectredcap.org



IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

61

Página 61 de 78



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 4 of 14

OXIGENACION FiO2 >0.5 use A-aDO2	<input type="radio"/> ≥500 <input type="radio"/> 350-499 <input type="radio"/> 200-349 <input type="radio"/> < 200
OXIGENACION FiO2 < 0.5 use pAo2	<input type="radio"/> >70 <input type="radio"/> 61-70 <input type="radio"/> 55-60 <input type="radio"/> < 55
pH ARTERIAL	<input type="radio"/> ≥7.7 <input type="radio"/> 7.6-7.69 <input type="radio"/> 7.5-7.59 <input type="radio"/> 7.33-7.49 <input type="radio"/> 7.25-7.32 <input type="radio"/> 7.15-7.24 <input type="radio"/> < 7.15
Sodio sérico	<input type="radio"/> ≥180 <input type="radio"/> 160-179 <input type="radio"/> 155-159 <input type="radio"/> 150-154 <input type="radio"/> 130-149 <input type="radio"/> 120-129 <input type="radio"/> 111-119 <input type="radio"/> ≤110
Potasio sérico	<input type="radio"/> ≥7 <input type="radio"/> 6-6.9 <input type="radio"/> 5.5-5.9 <input type="radio"/> 3.5-5.4 <input type="radio"/> 3-3.4 <input type="radio"/> 2.5-2.9 <input type="radio"/> < 2.5
Creatinina sérica	<input type="radio"/> ≥3.5 <input type="radio"/> 2-3.4 <input type="radio"/> 4.5-1.9 <input type="radio"/> 0.6-1.4 <input type="radio"/> < 0.6
Hematocritos	<input type="radio"/> ≥60 <input type="radio"/> 50-59.9 <input type="radio"/> 46-49.9 <input type="radio"/> 30-45.9 <input type="radio"/> 20-29.9 <input type="radio"/> < 20
Recuento de glóbulos blancos	<input type="radio"/> ≥40 <input type="radio"/> 20-39.9 <input type="radio"/> 15-19.9 <input type="radio"/> 3-14.9 <input type="radio"/> 1-2.9 <input type="radio"/> < 1
Escala de coma de Glasgow	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No

VER CALCULATED FIELDS
Suma de variables fisiológicas

18/05/2020 6:15pm

projectredcap.org



IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

62

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Confidential

Page 5 of 14

Edad	<input type="radio"/> ≤44 <input type="radio"/> 45-54 <input type="radio"/> 55-64 <input type="radio"/> 65-74 <input type="radio"/> ≥75
Enfermedades crónicas.	<input type="radio"/> Pacientes no quirúrgicos o postoperatorios de emergencia <input type="radio"/> Pacientes postoperatorios (Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica severa o si es un paciente inmunocomprometido asignar los siguientes puntajes)
VER CALCULATED FIELDS Apache II de ingreso	<hr/>
HCO2 sérico	<input type="radio"/> ≥52 <input type="radio"/> 41-51.9 <input type="radio"/> 32-40.9 <input type="radio"/> 22-31.9 <input type="radio"/> 18-21.9 <input type="radio"/> 15-17.9 <input type="radio"/> < 15



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Plasma Convaleciente
Page 6 of 14

Tratamiento

En cuantas dosis recibió el plasma? 1
 2

Número de identificación de la unidad de plasma _____

Número de identificación de la segunda unidad de plasma _____

Fecha primera dosis de plasma _____

¿Tuvo efectos adversos relacionados con la primera dosis? Yes
 No
(Tener en cuenta los eventos adversos DENTRO de las 6 horas de la transfusión)

Evento adverso 1 _____

Evento adverso 2 _____

Evento adverso 3 _____

¿Requirió alguna conducta para mitigar la reacción adversa al plasma? Disminuir la velocidad de infusión
 Detener la transfusión y recontinuarla
 Detener la transfusión y no continuar
 Fármacos
 Otra
 No requirió intervención

¿Requirió alguna conducta para mitigar la reacción adversa al plasma? Disminuir la velocidad de infusión
 Detener la transfusión y recontinuarla
 Detener la transfusión y no continuar
 Fármacos
 Otra
 No requirió intervención

¿Requirió alguna conducta para mitigar la reacción adversa al plasma? Disminuir la velocidad de infusión
 Detener la transfusión y recontinuarla
 Detener la transfusión y no continuar
 Fármacos
 Otra
 No requirió intervención

Fecha 2da. dosis de plasma _____

¿Por que motivo se debió transfundir la dosis completa en dos dosis? Deterioro de los parámetros respiratorios
 Deterioro de los parámetros cardiovasculares
 Otros

18/05/2020 6:15pm

projectredcap.org



IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

64

33921

	<p>Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Confidential

Page 7 of 14

Otras causas de requerimiento de dos dosis de plasma _____

Qué tratamiento adicional recibió para Covid? Antiretrovirales
 Cloroquina/Hidroxicloroquina
 No recibió tratamiento adicional

Recibió completa la dosis de plasma? Yes
 No

18/05/2020 6:15pm

projectredcap.org



IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

65

Página 65 de 78



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Plasma Convaleciente
Page 8 of 14

Codificación eventos adversos

Evento Adverso

- Muerte
- TRALI
- TACO
- Reaccion anafiláctica
- Reaccion alergica que requiere otro tto que antihistaminicos
- Reaccion Febril no Hemolitica
- Empeoramiento de la evolucion clinica 6 hs posteriores a la transfusion
- Otro
- Ninguno

Conducta ante el evento adverso

- Se continuó con la administración de plasma
- Se suspendió definitivamente la administración de plasma
- Se suspendió temporalmente la administración de plasma
- Ninguna

Asociación del EAS con la transfusión de plasma

- Definitivamente relacionada
- Probablemente relacionada
- Posiblemente relacionada
- Probablemente no relacionada
- Definitivamente no relacionada

18/05/2020 6:15pm

projectredcap.org



IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

66

Página 66 de 78

3392

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Confidential

Plasma Convaleciente
Page 9 of 14

VARIABLES CLÍNICAS

Fecha _____

El paciente está en UCI

Yes
 No

Fecha de internación _____

News score _____

Guía para completar score NEWS

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥93 on air	93-94 on oxygen	95-96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤80	91-100	101-110	111-219			≥220
Pulse (per minute)	≤60		41-50	51-90	91-130	131-139	≥141
Consciousness				Alert			CMRU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0		≥39.1

	3	2	1	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria	<input type="radio"/>						
Saturación de oxígeno	<input type="radio"/>						
SpO2 en caso de epoc	<input type="radio"/>						
Oxígeno suplementario	<input type="radio"/>						
Tensión arterial sistólica	<input type="radio"/>						
Frecuencia cardíaca	<input type="radio"/>						
Nivel de conciencia	<input type="radio"/>						
Temperatura	<input type="radio"/>						

Respira espontáneamente

Yes
 No

¿Tiene requerimiento de oxígeno?

Yes
 No

Dispositivo

Máscara venturi
 Cánula nasal
 Máscara reservorio

18/05/2020 6:15pm

projectredcap.org

REDCap

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

67

Página 67 de 78



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 10 of 14

Frecuencia respiratoria

(Ingresar el valor al momento del pase)

Aporte de oxígeno

(Litros por minuto)

Fecha de ingreso a ARM

Decúbito prono

- Si
 No

Fecha y hora

Fecha y hora de finalización

¿Se extubó?

- Yes
 No

Fecha de extubación

PaFi

Frecuencia cardíaca

¿Tiene ritmo sinusal?

- Yes
 No

¿Qué ritmo tiene?

- Taquicardia supraventricular
 Fibrilación auricular
 Taquicardia sinusal
 Fibrilación ventricular
 Taquicardia ventricular
 Bloqueo aurículoventricular
 Otros

Otro

Tiene drogas antiarrítmicas

- Yes
 No

Cuales

Presión arterial sistólica

18/05/2020 6:15pm

projectredcap.org

REDCap

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

68

Página 68 de 78

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Confidential

Page 11 of 14

Presión arterial diastólica	_____
TAM	_____
¿Recibe soporte inotrópico?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Tipo de soporte inotrópico	<input type="checkbox"/> Noradrenalina <input type="checkbox"/> Adrenalina <input type="checkbox"/> Dobutamina <input type="checkbox"/> Dopamina <input type="checkbox"/> Otras
¿Cuál/es?	_____
Recibe antihipertensivos	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
¿Cual/es?	<input type="checkbox"/> Nitroglicerina <input type="checkbox"/> Nitroprusiato <input type="checkbox"/> Labetalol <input type="checkbox"/> Otros
¿Cual/es?	_____
Saturación	_____
¿Hizo fiebre hoy?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
¿Cual fue el pico máximo de temperatura?	_____
ALTA HOSPITALARIA	
Fecha de alta de UCI	_____
Fecha de egreso del Hospital	_____
Egreso	<input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Fallecido



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 12 of 14

sofaimag

Table 1. Sequential Organ Failure Assessment Score

Variable	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory	PaO ₂ /FIO ₂ > 400 SpO ₂ /FIO ₂ > 302	PaO ₂ /FIO ₂ < 400 SpO ₂ /FIO ₂ < 302	PaO ₂ /FIO ₂ < 300 SpO ₂ /FIO ₂ < 221	PaO ₂ /FIO ₂ < 200 SpO ₂ /FIO ₂ < 142	PaO ₂ /FIO ₂ < 100 SpO ₂ /FIO ₂ < 67
Cardiovascular (doses in mcg/kg/min)	MAP ≥ 70 mm Hg	MAP ≥ 70 mm Hg	Dopamine ≤ 5 or ANY dobutamine	Dopamine > 5 Norepinephrine ≤ 0.1 Phenylephrine ≤ 0.8	Dopamine > 15 or Norepinephrine > 0.1 Phenylephrine > 0.8
Liver (bilirubin, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Renal (creatinine, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	> 5.0
Coagulation (platelets x 10 ³ /mm ³)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Neurologic (GCS score)	15	13-14	10-12	6-9	< 6

According to Sepsis-3, a new (or presumed new) increase in SOFA score above baseline in the presence of infection makes the diagnosis of sepsis. Increasing SOFA scores are associated with incremental increases in mortality.

Abbreviations: GCS, Glasgow coma scale; FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, arterial oxygen pressure; SOFA, sequential organ failure assessment (score); SpO₂, oxygen saturation.

Variables SOFA

	0	1	2	3	4
Variabes respiratorias	<input type="radio"/>				
Variabes cardiovasculares	<input type="radio"/>				
Variabes hepáticas	<input type="radio"/>				
Variabes coagulación	<input type="radio"/>				
Variabes neurológicas	<input type="radio"/>				

VALOR del SOFA Score

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Confidential

Plasma Convaleciente
Page 13 of 14

VARIABLES LABORATORIO

Fecha

Glucemia

Carga Viral

Títulos de Anticuerpos anti-COVID-19

Dímero D

Ferritina sérica

Concentración sérica LDH

Proteína C Reactiva

Eritrosedimentación

Hematocrito

Hemoglobina

Recuento de Globulos Blancos

Recuento de Neutrofilos

Recuento de Linfocitos

Indice Neutrofilos/Linfocitos

Recuento de Plaquetas

Tiempo de Protrombina (Quick)

18/05/2020 6:15pm

projectredcap.org



IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

71

Página 71 de 78



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 14 of 14

KPTT	_____
Fibrinogeno	_____
Urea	_____
Creatinina	_____
Troponina T	_____
Bilirrubina Total	_____
Bilirrubina Indirecta	_____
GOT/AST	_____
GPT/ALT	_____
Fosfatasa Alcalina	_____
Triglicéridos	_____

18/05/2020 6:15pm

projectredcap.org



Anexo 3

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

72

Página 72 de 78

	<p align="center">Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)</p>	 <p align="right">Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD ENTRE LOS INVESTIGADORES DE LA DIRECCIÓN DE SANGRE Y Medicina transfusional

Y.....

En el marco del Proyecto de Investigación

Titulado.....

Con Fecha:/...../.....

Se acuerda que,

1. El acceso a la información recabada en el estudio contará con los recaudos establecidos por las normas éticas y legales que la protegen (Ley 25326 de protección de datos personales)
2. Los datos obtenidos no podrán utilizarse con fines distintos a los que motivaron su obtención
3. Los investigadores preservarán la identidad de los titulares de los datos mediante mecanismos de disociación (la información no podrá asociarse, fuera de motivos científicos, a persona determinada ni determinable).

En el caso de la publicación o presentación de los resultados, se acordará de común acuerdo la modalidad y lista de autores, haciendo mención en todos los casos a la participación de ambas instituciones y preservando los recaudos mencionados en el punto "1" del presente Acuerdo.

Firma y Aclaración Investigador Principal
Institución.....
.....

Firma y Aclaración Investigador Principal
Dirección de Sangre y Medicina Transfusional
Ministerio de Salud de la Nación

Anexo 4

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



**Ministerio de Salud
Argentina**

Consentimiento Informado del Paciente

1. Información general sobre la enfermedad por el virus SAR-CoV-2 y la sangre total o plasma convaleciente para el tratamiento del COVID 19.

La enfermedad producida por el virus SARS –CoV- 2 se transmite por contacto cercano con la saliva y secreción nasal de las personas infectadas. Algunos de los síntomas de la enfermedad incluyen fiebre, tos, dolor de cabeza, y dificultad para respirar. La enfermedad puede ser grave y llevar a la muerte de pacientes adultos mayores o aquellos que tienen otros problemas de salud.

Excepto por algunos proyectos experimentales, actualmente no hay ningún tratamiento específico o vacuna disponible para tratar o prevenir el COVID 19. Si se pudiera encontrar una terapéutica eficaz sería posible salvar muchas vidas. Las personas que se han recuperado de COVID 19, lo hicieron porque su cuerpo pudo combatir la enfermedad produciendo anticuerpos, los que se encuentran en el plasma o parte líquida de la sangre. El plasma con estos anticuerpos se llama "plasma de convaleciente". A través de un procedimiento especial, el plasma rico en anticuerpos se puede recolectar de una persona recuperada para luego ser transfundido a un paciente enfermo, ya que podría ayudar a acelerar su proceso de recuperación. Como no lo sabemos con certeza, se ha diseñado un proyecto de investigación con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con plasma convaleciente para el tratamiento de la enfermedad de COVID 19.

2. ¿De qué se trata el estudio y por qué me invitan a participar?

En función de diversas constataciones empíricas y también de experiencias previas debidamente documentadas que surgieron en la lucha contra otros virus, se plantea la hipótesis acerca del potencial terapéutico del plasma obtenido de personas convalecientes. Creemos entonces que los pacientes como Ud., actualmente enfermos por COVID-19, podrían mejorar más rápido si reciben el plasma (la parte líquida de la sangre) de las personas que han producido esos anticuerpos con capacidad de actuar contra el COVID-19, pero esta hipótesis necesita ser corroborada a través de una investigación rigurosa.

Considerando que a Ud. le han diagnosticado la enfermedad por COVID-19 y, considerando también que hasta el momento no hay terapéutica probada, lo invitamos a participar del proyecto de investigación que estudia la eficacia y la seguridad del plasma de convaleciente en

#-2020-4068934-APN-DM1#MS

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

pacientes diagnosticados con COVID- 19. Se trata de un ensayo clínico de alcance nacional autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación a través de la Res. 783/2020 (**Plan estratégico para regular el uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos**), coordinado por la Dirección de Sangre y Medicina Transfusional, bajo la responsabilidad del Dr. Daniel Fontana de la Dirección de Sangre y Medicina Transfusional

3. ¿Qué sucede si acepto participar en Ensayo Clínico Nacional?

Si acepta participar voluntariamente en el ensayo, usted recibirá el plasma de una persona que se ha recuperado de COVID- 19. El plasma le será administrado en una vena, utilizando una aguja y una guía de transfusión estériles de un solo uso, durante aproximadamente una hora. Se le administrarán, cada vez, aproximadamente 300 mL. de plasma, en dos o tres ocasiones. Dependiendo de la evolución de la enfermedad, después de este tratamiento, quizás podría repetirse el tratamiento en los días siguientes.

El plasma que recibirá proviene de un donante voluntario, a quien se lo ha habilitado para donar luego de haber sido seleccionado de acuerdo con la Ley de Sangre N° 22.990 y las Normas Técnicas y Administrativas vigentes. Además, el plasma fue obtenido observando las Directrices para Bancos de Sangre y Centros Regionales de Hemoterapia que provean plasma convaleciente COVID-19.

4. ¿Cuáles son las molestias o riesgos potenciales del procedimiento?

En muchas otras enfermedades, ya se ha utilizado el plasma de convaleciente y, en general, ha sido muy seguro. Sin embargo, toda transfusión conlleva el riesgo de presentar complicaciones, como reacciones alérgicas, sobrecarga circulatoria por la transfusión, daño pulmonar, , y transmisión de infecciones como VIH, hepatitis B, hepatitis C, Chagas, sífilis, brucelosis, HTLV I-II. No obstante, el riesgo de contagio de estas infecciones por transfusión es muy bajo. Ud. debe saber que, en esta transfusión de plasma sólo se utilizará la unidad con resultados negativos para para las infecciones mencionadas, tal como lo obliga la Ley de Sangre N° 22.990 y las Normas Técnicas y Administrativas Res. N° 797/2013 y los Criterios para la Selección de Donantes de Sangre (Res. 1507/2015). Sólo en caso que el donante de plasma se encuentre en la etapa de inicio de alguna infección, las pruebas que se realizan para investigar las infecciones mencionadas podrían no detectarlo (Período de ventana). Para alcanzar una mayor seguridad, este plasma será controlado por pruebas de biología molecular (PCR) para el

IF-2020-40689734-APN-DMI/MS



Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

COVID-19, y se investigará si el plasma tiene anticuerpos contra el COVID-19. Además, se realizarán pruebas para investigar si el plasma es compatible con su sangre. A pesar de todos estos resguardos, eventualmente usted puede presentar otros efectos, que hasta la fecha son teóricos, es decir, no demostrados, por ejemplo un empeoramiento de la enfermedad por una cantidad excesiva de anticuerpos.

5. ¿Cómo se protegerán mis datos y mis muestras?

Debido a que hasta ahora, esta terapia no se ha probado en humanos para el tratamiento de la infección por COVID-19, y se desea evaluar si es efectiva, en forma experimental intentaremos constatar su eficacia y seguridad en los seres humanos. Por lo tanto, registraremos todos los datos sobre el tratamiento que usted recibirá, de acuerdo a lo que el protocolo de investigación lo exige.

La información que recopila (nombre de la Institución) y el Dr.durante el tratamiento experimental que se le realizará será guardada de manera confidencial y codificada (anónima) de acuerdo con las regulaciones y leyes locales. Su nombre no aparecerá en ninguna publicación, conferencia o presentación de los datos o resultados de este estudio. Toda la información que se recopile bajo la forma de datos o muestras se guardará por el plazo de 10 años en archivos digitales protegidos con contraseña o en armarios bajo llave que sólo pueden ser accedidos por personal autorizado del estudio. Se compartirá también esa información médica con las autoridades de la Dirección de Sangre y Medicina Transfusional del Ministerio de Salud de la Nación. Las muestras se conservarán por un período de 10 años, ya que pueden ser de utilidad para futuras investigaciones. Las mismas no serán utilizadas para otros fines que no fueran los del protocolo de Ensayo Clínico nacional. Si usted no autoriza la conservación de las muestras, éstas serán destruidas una vez que finalice el estudio. Usted puede solicitar la destrucción de las muestras en cualquier momento comunicándose con nosotros (es el investigador principal, garante del estudio). La Dirección Nacional de Protección de Datos Personales, dependiente de la Agencia de Acceso a la Información Pública, organismo de control 25.326, tiene la atribución de atender consultas, denuncias o reclamos que se interpongan con relación a cualquier cuestión respecto de la protección de los datos personales. A tal efecto, podrás dirigirte a: Avenida Presidente General Julio Argentino Roca 710 – CABA 2º piso, www.argentina.gob.ar/aaip

IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

76

	Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6. ¿Qué pasa si no acepto participar?

Reiteramos que usted puede participar de este ensayo clínico o no. Su decisión es libre y voluntaria, y en ningún caso afectará la calidad de atención que recibirá. Siempre haremos nuestro mejor esfuerzo para cuidarlo.

7 ¿Puedo retirarme del estudio una vez iniciado?

En caso que acepte participar tiene usted el derecho de interrumpir el tratamiento en cualquiera de sus etapas. Si desea interrumpirlo, deberá informarle a su médico, quien le garantizará la atención habitual que todos los pacientes reciben en este centro.

8. ¿Cómo se van a difundir los resultados?

Al finalizar el estudio usted podrá ser informado de las conclusiones obtenidas, entendiendo que estos resultados serán comunicados de modo abierto y gratuito a todos los profesionales de la salud y también a la comunidad en su conjunto.

9. Tiene algún costo el participar del estudio?

La participación voluntaria en este tratamiento experimental no implica que Ud., el investigador principal o la Institución reciban retribución alguna. La participación es libre, gratuita y sin fines de lucro.

10. ¿Con quién puedo comunicarme en caso que necesite mayor información del estudio?

Al mail del investigador de esta Institución o al Comité de Ética

Acepto participar voluntariamente en calidad de receptor de plasma convaleciente en el Ensayo Clínico Nacional para el tratamiento experimental para la enfermedad por COVID-19. He podido leer el texto con detenimiento y he comprendido la información ahí consignada en lo relativo a su naturaleza, alcance, y probables efectos no deseados. He podido también realizar todas las preguntas que considere necesarias y me fueron respondidas de modo claro y comprensible. Autorizo que se almacenen mis datos y muestras para futuras investigaciones relacionadas con el COVID-19 y sin fines comerciales, de modo anónimo y confidencial

SI / NO



**Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia
del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de
pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)**



**Ministerio de Salud
Argentina**

Nombre y Apellido:

DNI:

Firma

Nombre y apellido del profesional informante:

Matricula:

Firma:

Mail o teléfono de contacto del investigador principal de la Institución tratante

Mail del Comité de Ética:

Lugar y fecha

3392'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2020-40689734-APN-DMT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 25 de Junio de 2020

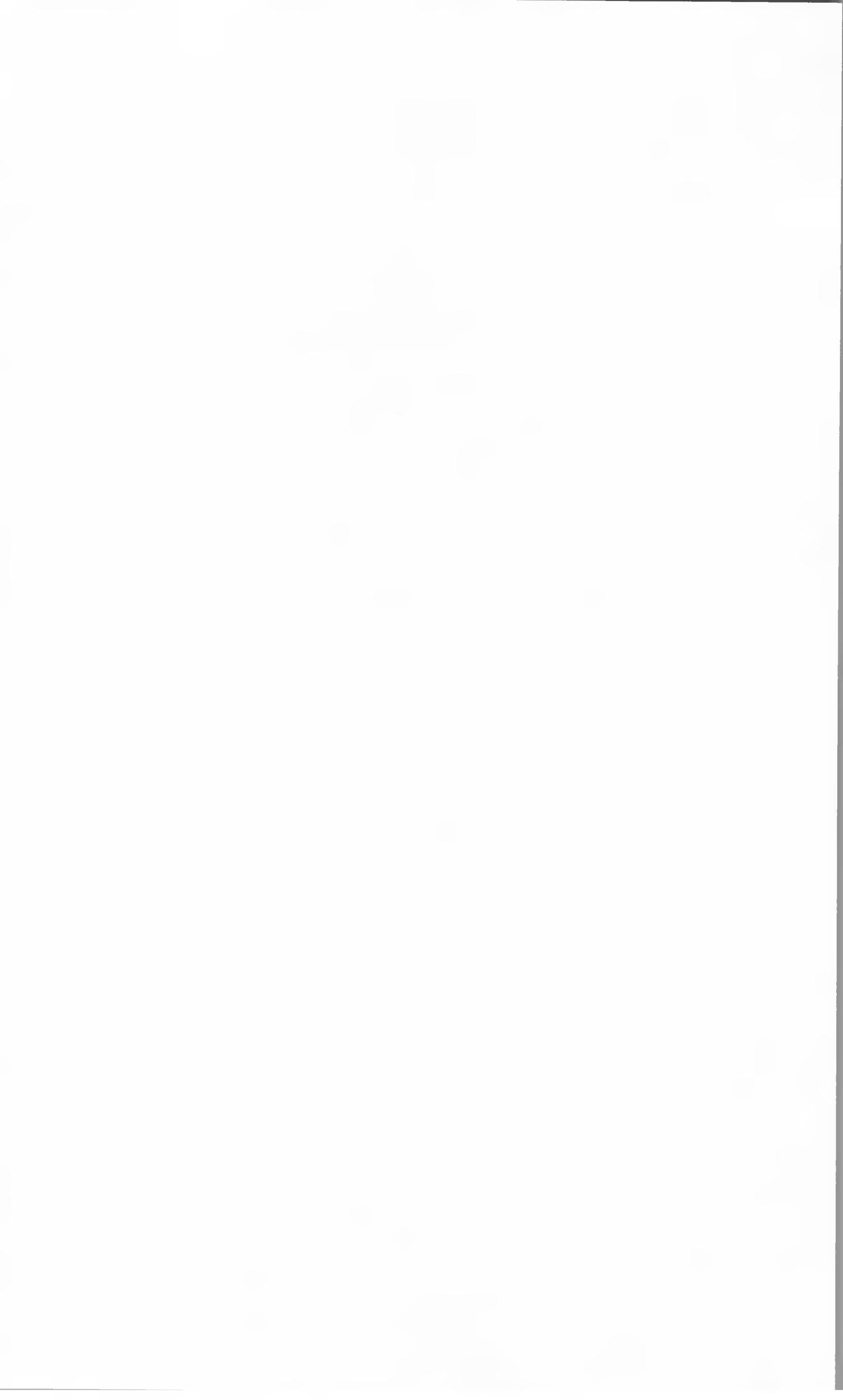
Referencia: EX-2020-38494271- -APN-DD#MS --Protocolo Ensayo Clínico Nacional y Anexos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 78 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 13:29:01 -03:00

María Susana Pisarello
Directora
Dirección de Medicina Transfusional
Ministerio de Salud

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 13:29:04 -03:00



	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

proveerán de Bancos de Sangre o Centros Regionales de Hemoterapia designados por las Autoridades Jurisdiccionales (art.2 de la RM 783/2020) y deberán contar con la aprobación del Protocolo por los Comités de Investigación y Bioética por tratarse de una terapia experimental.

2. Los Bancos de Sangre o Centros Regionales de Hemoterapia deben cumplir con las Directrices en su versión vigente emitidas por la Dirección de Sangre y Medicina Transfusional (DISAMET) para la convocatoria (*) y atención de donantes, procesamiento, almacenamiento, transporte y análisis de las unidades de plasma convaleciente (ANEXO 1)

3. Se designará a un responsable institucional del Protocolo de Acceso Extendido.

4. El Servicio de Medicina Transfusional de la Institución (si este no es el proveedor de plasma convaleciente) dará conformidad para la puesta en marcha del protocolo.

5. La información requerida deberá ser registrado en el sistema informático de la DISAMET. Toda la información relacionada con los donantes y el producto será registrada por los Bancos de Sangre mientras que la información requerida de los pacientes será registrada por personal asignado de la Institución en la que se transfunda el paciente.

(*) Art 2 de la RM 783/2020: “Las Autoridades Jurisdiccionales definirán los Centros Regionales de Hemoterapia y/o Bancos de Sangre Intrahospitalarios que serán los responsables de realizar la captación y recolección de plasma de los pacientes recuperados de COVID-19”.

FUNDAMENTACION

La terapia con plasma convaleciente (PC), una inmunoterapia adaptativa clásica, se ha aplicado para la prevención y tratamiento de muchas enfermedades infecciosas durante más de un siglo. En las últimas dos décadas, la terapia de PC se utilizó con éxito en el tratamiento del SARS, MERS y H1N1 con eficacia y seguridad satisfactorias. Dado que las características virológicas y clínicas comparten similitud entre SARS, MERS y COVID-19 se postula que podría ser un tratamiento prometedor para pacientes con diagnóstico de COVID 19.

Ante el estado de pandemia actual existe gran interés en desarrollar investigaciones acerca del uso de plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19 porque hasta el momento no hay una terapéutica específica aprobada para esta enfermedad. La disponibilidad del componente de la sangre a transfundir no parece ser un problema (pacientes que se han recuperado de COVID-19 con altos títulos de anticuerpos neutralizantes son valiosa fuente de PC a través de un procedimiento de donación por aféresis que es un estándar en todos los Bancos de Sangre) pero, sin embargo, el

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
2

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Dirección de Sangre y Medicina Transfusional – Ministerio de Salud de la Nación

MARCO REGULATORIO

El 11 de marzo de 2020 la ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) declaró el brote del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 como una pandemia y por el Decreto N° 260 del 12 de marzo de 2020 se amplió por el plazo de 1 (un) año en nuestro país la emergencia pública en materia sanitaria establecida por Ley N° 27.541, en virtud de la pandemia declarada por la OMS. Mediante el artículo 2, inciso 16 del decreto aludido, se facultó al MINISTERIO DE SALUD de la NACIÓN, como Autoridad de Aplicación, a adoptar cualquier otra medida que resulte necesaria a fin de mitigar los efectos de la pandemia.

En ese sentido y por Resolución Ministerial 783/2020 (RESOL-2020-783-APN-MS) se crea el PLAN ESTRATÉGICO PARA REGULAR EL USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPÉUTICOS, asignando su coordinación a la Secretaría de Calidad en Salud a través de la Dirección de Sangre y Medicina Transfusional, cuyos lineamientos se encuentran detallados en el Anexo I (IF-2020-26315442-APN-SCS#MS)1 de la misma resolución. Estos lineamientos contemplan la posibilidad de utilizar el plasma convaleciente como terapia experimental en el contexto de un “Protocolo de Acceso Extendido” abriendo la posibilidad terapéutica a pacientes con enfermedad aguda o con riesgo de enfermarse gravemente, en hospitales de gestión estatal o privada que no participen inicialmente de algún Ensayo Clínico, los que serán incluidos en un registro nacional que permita la monitorización concurrente de resultados de eficacia y seguridad.

Se resalta que, haciendo cumplimiento del artículo 2 de la RM 783/2020, se solicitó el día 22 de abril a los 24 Coordinadores provinciales de Hemoterapia, que gestionen ante sus Autoridades Sanitarias la designación de los Bancos de Sangre y Centros Regionales de Hemoterapia que serán responsables de realizar la captación y recolección de plasma de los pacientes recuperados, remitiéndoles las “Directrices para Bancos de Sangre y Centros Regionales de Hemoterapia que provean plasma de convalecientes de COVID-19” para su adecuación a las normativas provinciales.

ASPECTOS CLAVE PARA ACCEDER A LA IMPLEMENTACION DEL PROTOCOLO DE

ACCESO EXTENDIDO

1. Todas Instituciones Sanitarias del ámbito del subsector estatal y del subsector privado (Unidades de Terapia Intensiva) que adopten el “Protocolo de Acceso Extendido para plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)” se

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
1

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Además de la terapéutica actual (Remdesivir, Lopinavir / Ritonavir), se deben identificar otras alternativas que incluyen el uso de plasma convaleciente y su potencial eficacia y seguridad debería probarse en ensayos clínicos, según lo recomendado por el Plan de Investigación y Desarrollo de la OMS y el Protocolo Maestro para Ensayos Terapéuticos COVID-19, para lograr obtener evidencia científica sólida para la mejor toma de decisiones posibles.

En este sentido, surge la necesidad de implementar estrategias que permitan disminuir el riesgo de sufrir enfermedad respiratoria severa, aliviando la carga al sistema de salud y reduciendo la probabilidad de muerte en poblaciones de alto riesgo, como los adultos mayores o pacientes con múltiples comorbilidades. Hasta el momento, no existe una terapia específica para el manejo de esta enfermedad, y los medicamentos utilizados no cuentan con suficiente evidencia clínica.

Utilización del tratamiento con inmunización pasiva en otras enfermedades

La terapia de inmunización pasiva, implica la administración de anticuerpos contra un agente infeccioso administrada a un individuo susceptible o enfermo con el fin de prevenir o tratar una enfermedad infecciosa causada por ese agente.

La terapia pasiva con anticuerpos se remonta a la década de 1890. Fue la forma inaugural de la terapia antimicrobiana y la única forma de tratar ciertas enfermedades infecciosas antes del desarrollo de la terapia antimicrobiana en la década de 1940^{8 9} y la experiencia de brotes anteriores con otros coronavirus, como el SARS-CoV-1³³, muestra que el plasma convaleciente contiene anticuerpos neutralizantes contra el virus.¹⁰ En el siglo XXI, hubo otras dos epidemias por coronavirus que se asociaron con alta mortalidad, SARS1 en 2003 y MERS en 2012. En ambos brotes, la alta mortalidad y la ausencia de terapias efectivas condujeron al uso de plasma convaleciente. El estudio más grande involucró el tratamiento de 80 pacientes en Hong Kong con SARS¹¹ Los pacientes tratados antes del día 14 habían mejorado el pronóstico definido por alta hospitalaria antes del día 22, lo que es consistente con la idea de que la administración más temprana es más probable que sea efectiva. También hay información anecdótica sobre el uso de plasma convaleciente en individuos gravemente enfermos. Tres pacientes con SARS en Taiwán fueron tratados con 500 ml de plasma convaleciente, lo que resultó en una reducción del título de virus en plasma, y la sobrevida de la totalidad de los tratados.¹² Tres pacientes con MERS en Corea del Sur fueron tratados con plasma convaleciente, pero solo dos de los receptores tenían anticuerpos neutralizantes en su plasma¹³ En concordancia un estudio pone en relevancia el desafío en el uso de plasma convaleciente debido a que algunos que se recuperan de una enfermedad viral pueden no tener altos títulos de anticuerpos neutralizantes.¹⁴ De acuerdo con este punto, un



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

potencial riesgo vs beneficio clínico del uso de PC en pacientes con COVID 19 sigue siendo incierto.

El brote del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), originado en Wuhan, China, se ha convertido en una gran preocupación en todo el mundo, declarado por la OMS una pandemia. ² La llamada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), registra hasta la fecha a nivel mundial, 896 450 casos confirmados y 45 525 muertes desde el 31 de diciembre de 2019.³

El SARS-CoV2 es un virus envuelto que contiene ARN monocatenario unido a una nucleoproteína (proteína N), dentro de una cápside compuesta por proteínas de la matriz (proteína M). La envoltura posee glicoproteínas en forma de espinas (proteína S) que se unen al receptor celular ACE2 en humanos y generan anticuerpos neutralizantes.

4

La secuenciación del genoma completo y el análisis filogénico indicaron que el coronavirus que causa COVID-19 es un betacoronavirus en el mismo subgénero que el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). La estructura de la región del gen de unión al receptor es muy similar a la del coronavirus SARS, y se ha demostrado que el virus usa el mismo receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), para la entrada celular. ⁵ Asimismo, el virus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), otra beta coronavirus, parece estar más relacionado.⁶

Las características clínicas de la enfermedad son muy variables. En un estudio que incluyó aproximadamente 44,500 infecciones confirmadas, se describen cuadros leves en un 81%, cuadros graves (disnea, hipoxia o > 50% de afectación pulmonar en imágenes en 24 a 48 horas del inicio de los síntomas) en un 14%, enfermedad crítica (insuficiencia respiratoria, fallo multiorgánico) 5%, con una tasa de mortalidad de 2.3%⁷

El plasma convaleciente humano se ha utilizado con éxito para la prevención y tratamiento de otras infecciones y, por lo tanto, podría proporcionar una opción terapéutica de COVID-19, asociada a la ventaja de su disponibilidad a través de la donación de plasma de personas que se han recuperado de la enfermedad.

Existe gran interés en desarrollar investigaciones acerca del uso de plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19 porque hasta el momento no hay terapéutica específica aprobada para esta enfermedad, y asimismo como se mencionó más arriba están surgiendo publicaciones de reporte de casos, que sugieren que podría ser de utilidad para pacientes con diagnóstico de infección por COVID-19. Aun no hay publicados ensayos clínicos aleatorizados y controlados para determinar si el plasma convaleciente podría acortar la duración de la enfermedad, reducir la morbilidad o prevenir la muerte asociada con COVID-19, es decir no se sabe, con certeza, si el plasma convaleciente será un tratamiento efectivo contra COVID-19.

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
3

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>		<p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------

como medida extrema, el uso de plasma de individuos convalecientes de la infección por el virus Ébola, como un tratamiento *off label*.²³

Utilización del tratamiento con inmunización pasiva en Covid 19

El plasma convaleciente, además de los anticuerpos neutralizantes, contiene otras proteínas como las citoquinas antiinflamatorias, los factores de coagulación, los anticuerpos naturales, las defensinas, las pentraxinas y otras proteínas indefinidas.²⁴ En este sentido, la transfusión de PC a pacientes infectados podría proporcionar beneficios adicionales como la inmunomodulación a través de la mejora de la respuesta inflamatoria severa.²⁵ Este último es el caso de COVID-19 en el que una sobreactivación del sistema inmunológico puede ocasionar hiperinflamación sistémica o "tormenta de citoquinas" impulsada por IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IL -8, TNF y CCL2. Esta reacción inflamatoria puede perpetuar el daño pulmonar que implica fibrosis y la reducción de la capacidad pulmonar.^{26 27}

Los anticuerpos neutralizantes son cruciales para la eliminación del virus y se han considerado esenciales en la protección contra enfermedades virales. La eficacia de esta terapia se ha asociado con la concentración de anticuerpos neutralizantes en plasma de donantes recuperados²⁸. En SARS-CoV y MERS se descubrió que los anticuerpos neutralizantes se unen a la proteína de unión al receptor spike1 (S1-RBD), al dominio S1-N-terminal y S2, inhibiendo así su entrada, limitando la amplificación viral. ²⁹ Además, otras vías mediadas por anticuerpos, como la activación del complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y / o la fagocitosis también podrían promover el efecto terapéutico del plasma convaleciente.

La infección por SARS-CoV-2 induce la producción de anticuerpos IgG contra la proteína N que puede detectarse el día 4 después del inicio de la enfermedad y la seroconversión al día 14³⁰ Otro trabajo demostró que la concentración más alta de IgM se detectó el noveno día después del inicio de la enfermedad y el cambio de clase a IgG se produjo en la segunda semana.³¹ En la infección por SARS, el 89% de los pacientes recuperados, mostraron IgG específica y anticuerpos neutralizantes años después de la infección.³²

Un ensayo de neutralización basado en vectores lentivirales seudotipados para medir anticuerpos neutralizantes específicos en plasma de pacientes recuperados con SARS-CoV-2 mostró variaciones en los títulos: aproximadamente 30% de los pacientes no desarrollaron títulos altos de NAbs después de la infección. Surge la pregunta si otros anticuerpos protectores, incluida la inmunoglobulina G (IgG) y la inmunoglobulina M (IgM) que se unen al virus, pero no afectan su capacidad de replicación, podrían contribuir a la profilaxis y/o la mejora de la recuperación. ³³



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

análisis de 99 muestras de sueros convalecientes de pacientes con MERS mostró que 87 tenían anticuerpos neutralizantes con un título medio de 1:61, sugiriendo que el anticuerpo disminuye con el tiempo y / o que no todos los pacientes responden con alto título.¹⁵

También es posible que se produzcan otros tipos de anticuerpos no neutralizantes que contribuyan a la protección y recuperación del paciente, tal como se describe para otras enfermedades virales.^{16 17}

Durante la pandemia de influenza A H1N1 del año 2009, Hung y col. demostraron en un estudio prospectivo una significativa reducción del riesgo relativo de mortalidad para pacientes tratados con plasma de convaleciente.¹⁸

El mismo grupo de investigadores, a través de un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado comprobaron que utilizando plasma de pacientes que sobrevivieron a la infección por el virus de la gripe A H1N1 en pacientes con infección grave por influenza A H1N1, estos no sólo tenían una carga viral más baja, sino además una menor mortalidad dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas.¹⁹

En relación a la experiencia argentina, casi desde el descubrimiento de su agente etiológico, el virus Junín, el plasma de convalecientes se utilizó como medida terapéutica. Con el objetivo de probar la eficacia de este tratamiento, se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes con diagnóstico clínico de FHA con menos de 9 días desde el inicio de los síntomas. La tasa de mortalidad entre casos tratados con plasma normal fue de 16.5% mientras que la tasa en aquellos los pacientes tratados con plasma inmune fue del 1,1%.²⁰ Con estos resultados, el plasma inmune se consolidó como el tratamiento específico estándar de la enfermedad. Se creó entonces el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH), el que partir de entonces coordina las diferentes actividades del programa, incluida la estandarización y obtención del plasma inmune.

Un meta-análisis de 32 estudios de diversa calidad metodológica, que incluyeron pacientes con infecciones respiratorias agudas graves –incluyendo el SARS-CoV– demostró una disminución de la mortalidad después de recibir diversos esquemas de tratamiento con plasma convaleciente, sin evidenciar eventos adversos o complicaciones graves asociadas al mismo.²¹

La alta mortalidad de COVID-19, particularmente en personas mayores y población vulnerable, sugiere que los beneficios superarían a los riesgos. Sin embargo, se debería evaluar riesgo-beneficio caso por caso, teniendo en cuenta variables individuales, tomando el modelo de la transfusión de plasma con anticuerpos neutralizantes para el tratamiento de la enfermedad por el virus del Ébola.²² En 2014, la OMS recomendó,

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
5

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3. Varios parámetros tendieron a mejorar en comparación con los valores pretransfusión, incluido el aumento del recuento de linfocitos, la disminución de la Proteína C Reactiva. Los exámenes radiológicos mostraron diversos grados de mejoría de las lesiones pulmonares dentro de los 7 días. La carga viral fue indetectable después de la transfusión en siete pacientes. No se observaron efectos adversos graves. Con las limitaciones metodológicas antes expresadas el estudio concluye que la terapia de CP fue bien tolerada y podría mejorar los resultados clínicos mediante la neutralización de la viremia en casos graves de COVID-19. Un estudio muy reciente realizado in vitro demostró la eficacia de anticuerpos dirigidos contra la estructura externa del SARS CoV que confieren protección frente a la infección con CoV-2, dado que ambos virus utilizan un mismo receptor celular, lo que provee una base científica para comprender su potencial eficacia in vivo³⁶

Riesgos potenciales asociados con la transfusión de plasma convaleciente

Las transfusiones de plasma son generalmente seguras y bien toleradas por la mayoría de los pacientes, pero pueden causar reacciones alérgicas y otros efectos secundarios. Tampoco se sabe si los pacientes con COVID-19 podrían tener otros tipos de reacciones asociadas con la administración de plasma convaleciente. El riesgo teórico implica el fenómeno de amplificación de la infección dependiente de anticuerpos, que puede ocurrir en varias enfermedades virales e implica un empeoramiento en el curso de la enfermedad ante la presencia de ciertos anticuerpos.

Para los coronavirus, en particular, se han descrito varios mecanismos, y es allí donde surge la preocupación teórica de que los anticuerpos contra un serotipo de coronavirus podrían empeorar la infección ante la presencia de otra cepa viral.³⁷

Existe la posibilidad teórica de la exacerbación de la enfermedad dependiente de anticuerpos (antibody-dependent enhancement -ADE-). Se refiere a un proceso mediante el cual los anticuerpos que se desarrollaron durante una infección previa exacerbarían la gravedad clínica como consecuencia de la infección con un serotipo viral diferente. Ocurre cuando los anticuerpos facilitan la entrada viral en las células huésped y aumentan la infección viral.³⁸ Este fenómeno es bien conocido para algunos virus, en particular el virus del dengue³⁹ y también se ha observado un mecanismo similar para los virus VIH y Ébola.^{40 41 42}

El riesgo teórico de ADE en COVID-19 sería atribuible a la presencia de anticuerpos debidos a la exposición a otras cepas de coronavirus, y se postula como la explicación de la variabilidad geográfica de la expresión clínica de la gravedad de la enfermedad⁴³ Las preocupaciones sobre coronavirus-ADE provienen principalmente de estudios in vitro que utilizan anticuerpos monoclonales, cuya relevancia clínica es incierta en lo



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

Con respecto a la aplicación clínica, están surgiendo publicaciones sobre el uso de plasma convaleciente para la terapia de pacientes con COVID-19 durante el brote actual y aunque los estudios publicados involucraron a un pequeño número de pacientes y son solo descriptivos (con las limitaciones metodológicas que eso conlleva para el estudio de las intervenciones), la información disponible sugiere que la administración convaleciente de plasma reduce la carga viral y es segura.

Shen et al,³⁴ informan los hallazgos de un estudio preliminar: 5 pacientes gravemente enfermos con enfermedad por COVID-19 que fueron tratados utilizando plasma de individuos recuperados. El plasma del donante tenía IgG e IgM anti- SARS-CoV-19 anticuerpos y neutralizó el virus in vitro. En los pacientes, además de la mejoría clínica, aumentaron los títulos de anticuerpos neutralizantes y se negativizó la PCR para SARS-CoV-2 entre los días 1 y 12 días después de la transfusión. El estudio mostró que los donantes recuperados de la infección por COVID-19 tenían títulos de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 que oscilaban entre 1.800 y 16.200 y los títulos de anticuerpos neutralizantes estaban entre 80 y 480. Aunque los casos de esta publicación están muy bien estudiados la intervención (administración de plasma convaleciente) no se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, y los resultados en el grupo de tratamiento no se compararon con resultados en un grupo control de pacientes. Por lo tanto, no es posible determinar el verdadero efecto clínico de esta intervención o si los pacientes podrían haberse recuperado sin esta terapia. Adicionalmente, los pacientes recibieron numerosas otras terapias (incluyendo agentes antivirales y esteroides), lo que hace que sea imposible definir la contribución específica del plasma convaleciente en el curso clínico o resultados. A pesar de estas limitaciones, el estudio proporciona alguna evidencia para apoyar la posibilidad de evaluar esta terapia bien conocida en investigaciones más rigurosas que involucran pacientes con COVID-19 y enfermedad grave.

Otro estudio en que se publican resultados preliminares, aun sin revisión de pares,³⁵ incluye diez pacientes graves confirmados para Covid 19 a los que se administró una transfusión de 200 ml de plasma convaleciente derivada de donantes recientemente recuperados con títulos de anticuerpos neutralizantes superiores a 1: 640. Se transfundió a los pacientes como un tratamiento adicional sumado al estándar de cuidado que incluían agentes antivirales. El objetivo primario fue la seguridad de la transfusión de CP. La mediana del tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la transfusión de PC fue de 16,5 días. Después de la transfusión de CP, el nivel de anticuerpos neutralizantes aumentó rápidamente hasta 1: 640 en cinco casos, y en cuatro casos se mantuvo en un nivel alto (1: 640). Los síntomas clínicos mejoraron significativamente junto con el aumento de la saturación de oxihemoglobina hacia el día

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
7

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

pulmonares de pacientes COVID 19 graves demuestran la activación generalizada del Complemento, caracterizada por generación de C3a y depósitos de fragmentos de C3.⁵² También se observó un aumento de los niveles séricos de C5a en los pacientes más graves. El tratamiento de pacientes con un anticuerpo anti-C5a condujo a una mejoría clínica inmediata, medida por aumento de la oxigenación pulmonar y disminución inflamación sistémica. La respuesta inmunológica exacerbada se caracterizó asimismo por la liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias, conocida como "tormenta de citoquinas".⁵³

Las proteínas del Sistema Complemento participan directamente en la coagulación, y esta interacción entre ambos sistemas impacta en condiciones fisiológicas normales tanto como en situaciones de enfermedad en las que estados proinflamatorios se asocian con frecuencia a trombosis.⁵⁴

Un estudio retrospectivo entre 81 pacientes con COVID-19 grave ingresados a la UCI, demostró que el 25% desarrolló tromboembolismo venoso.⁵⁵ En 184 pacientes con Covid 19 severo, los autores reportan que el 31% (IC 20-41) desarrollaron TEV.

Otro estudio reciente informó 3 casos de pacientes con COVID-19 grave e infarto cerebral, uno asociado con isquemia bilateral de extremidades, todos con anticuerpos antifosfolípidos elevados. Se requiere más investigación para determinar si los anticuerpos antifosfolípidos tienen algún papel principal en la fisiopatología de la trombosis asociada con COVID-19.⁵⁶

Las anormalidades de las pruebas comunes de laboratorio encontradas en pacientes con COVID-19 incluyen linfopenia, elevación de la determinación de lactato deshidrogenasa y de marcadores inflamatorios como la Proteína C Reactiva, dímero D, ferritina e interleucina-6 (IL-6).⁵⁷ Los niveles de IL-6 pueden correlacionarse con gravedad de la enfermedad y un perfil procoagulante.⁵⁸

Aún se desconoce si estos cambios hemostáticos son un efecto específico del virus SARS-CoV-2 o son consecuencia de la tormenta de citoquinas que precipita la aparición de una respuesta inflamatoria sistémica, como se observa en otras enfermedades virales.^{59 60}

Es por eso que uso de plasma convaleciente COVID-19 se basaría entonces en la presencia altos títulos de anticuerpos neutralizantes contra el mismo virus, SARS2-CoV-2, para disminuir la probabilidad de ADE. Tal como se mencionó anteriormente, publicaciones de reportes de casos sugieren que su transfusión es segura. Sin embargo, resulta necesario realizar ensayos clínicos que permitan vigilar e identificar evidencias del fenómeno ADE.

Seguridad del plasma convaleciente covid 19



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

referido a la extrapolación de estos hallazgos para los anticuerpos policlonales contenidos en el plasma convaleciente.⁴⁴ Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales tienen propiedades muy diferentes cuando actúan como una sola molécula en lugar de en combinación con otros anticuerpos monoclonales.⁴⁵

En un estudio clínico de SARS-CoV-1 informaron que el 80% de los pacientes con lesión pulmonar aguda desarrollaron el distress respiratorio agudo después de 12 días de infección. Observaron que la presencia temprana de anticuerpos neutralizantes anti-Spike se asoció con peores resultados: entre los que se recuperaron, el anticuerpo alcanzó su punto máximo en el día 20; mientras que para aquellos que murieron el anticuerpo alcanzó su punto máximo en el día 14. Los pacientes fallecidos también parecían tener un título más alto de anticuerpos neutralizante anti-Spike.⁴⁶ Este estudio en SARS-CoV-1 sugirió una relación entre aparición de anticuerpos y toxicidad pulmonar severa.

Recientemente, con SARS-CoV-2 también se encontró una correlación entre los mayores niveles de anticuerpo IgG contra el dominio de unión al receptor spike (RBD) y la nucleoproteína (NP), y la gravedad de la enfermedad.⁴⁷ Hallazgos similares fueron reportados por Zhao⁴⁸

Una pregunta que no está resuelta es si los niveles más altos de anticuerpos son una respuesta ante la presencia de las formas más graves enfermedad o son un desencadenante de ADE y por consiguiente de una enfermedad más grave.

En un estudio preclínico para SARS-CoV-1 realizado en monos, sugiere una relación causal entre la infusión de anticuerpos SARS-CoV-1 y el empeoramiento del aspecto pulmonar, mostrando mayor tasa de infiltración monocítica y mayores niveles de IL-8 comparado con los controles.⁴⁹

En relación al Sistema complemento como componente proinflamatorio, un estudio reciente de SARS-CoV 1, encontró que la activación de la fracción C3 exacerba el distress respiratorio asociado a SARS-CoV.⁵⁰ Los ratones C3- deficientes, infectados con SARS-CoV mostraron menor compromiso respiratorio asociado a una disminución de la infiltración pulmonar de neutrófilos y monocitos inflamatorios y bajos niveles de citoquinas en los pulmones y suero, a pesar de que la carga viral en pulmones se mantuvo estable.

Esto sugiere que la inhibición de la fracción C3 también podría aliviar las complicaciones pulmonares inflamatorias del SARS-CoV-2. Cabe destacar que si bien se ha asociado al Sistema Complemento con la fisiopatología del distress respiratorio relacionado con enfermedades subyacentes⁵¹, aun no contamos con datos clínicos acerca del rol de la activación del Complemento y el estado pro inflamatorio pulmonar en SARS-CoV 2. Un estudio reciente (no publicado hasta la fecha) informó que en muestras de biopsia

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
9

	Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

OBJETIVOS

Objetivos primario

Evaluar la seguridad del tratamiento con plasma pacientes con COVID-19 en relación con eventos adversos graves

1. Empeoramiento de los parámetros respiratorios
2. Sobrecarga circulatoria
3. Reacciones alérgicas/anafilácticas
4. Empeoramiento del cuadro clínico y de laboratorio asociados a efectos pro inflamatorios y protrombóticos

Objetivos secundarios

Evaluar la potencial eficacia del tratamiento con plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 a través de los siguientes puntos finales

1. Muerte
2. Días de asistencia respiratoria mecánica
3. Días de internación en UCI
4. Días de internación no UCI, con requerimiento de oxígeno suplementario
5. Días de internación no UCI, sin requerimiento de oxígeno suplementario

JUSTIFICACION DEL DISEÑO DEL ESTUDIO

El protocolo de acceso extendido fue diseñado en base a lo requerido por la Resolución Ministerial 783/2020, con el objetivo de **estandarizar la producción del plasma convaleciente, establecer un monitoreo central de la utilización y de los efectos adversos esperables y contar con la disponibilidad del tratamiento experimental para pacientes con enfermedad por SARSCoV2 grave o potencialmente mortal y que estén internados en Unidades de Terapia Intensiva.**

El plasma convaleciente COVID19 se obtendrá de Bancos de Sangre o Centros Regionales de Hemoterapia que cumplirán con los rigurosos requisitos establecidos en las Directrices. La institución en la que se administra el plasma será la responsable del seguimiento del paciente y la comunicación oportuna de datos al nivel central. Los datos permitirán conocer la prevalencia de eventos adversos al plasma convaleciente

POBLACION DE ESTUDIO

Criterios de Inclusión

1. Pacientes mayores a 18 años
2. Diagnostico confirmado de infección por Covid19 por RT-PCR en hisopado nasofaríngeo o muestra de secreción respiratoria.
3. Admisión a una unidad de cuidados intensivos
4. Enfermedad grave o con alto riesgo de progresión a una enfermedad grave o potencialmente mortal (a criterio del médico tratante)



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

En el informe inicial de 5,000 pacientes con diagnóstico de Covid 19 en estado grave o potencialmente mortal, hospitalizados en EE. UU., la frecuencia de Eventos Adversos Severos (EAS) dentro de las cuatro horas posteriores a la transfusión de plasma convaleciente COVID-19 fueron inferiores al 1% (n = 36) y la tasa de mortalidad a los siete días fue del 14,9%. Aunque los médicos tratantes consideraron que el 70% de estos EAS estaban relacionados con la transfusión de plasma, la mayoría de los EAS (56%) fueron considerados como posiblemente relacionados, lo que sugiere cierta incertidumbre sobre el papel de la transfusión per se en la reacción adversa. Además, la tasa de SAE definitivamente relacionada con la transfusión fue objetivamente baja (n = 2, <0.1% de todas las transfusiones).⁶¹ Aunque este estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia del plasma convaleciente, los autores observan con optimismo la mortalidad relativamente baja en los pacientes tratados. Se ha informado que la tasa de mortalidad de COVID-19 es de 4% entre todas las personas diagnosticadas con COVID-19⁶²; sin embargo, la tasa de mortalidad entre los pacientes hospitalizados es mucho más alta, entre el 15-20%,^{63 64} y aún más entre los pacientes ingresados en la UCI (57%)⁶⁵. Por lo tanto, una tasa de mortalidad a los siete días del 14,9%, no parece particularmente dado que las transfusiones de plasma fueron en muchos casos una terapia de rescate en pacientes ingresados en la UCI con insuficiencia multiorgánica, sepsis y comorbilidades significativas.

Justificación de la Dosis

Históricamente, la dosificación de plasma convaleciente ha sido muy variable. La dosis seleccionada se basó en la experiencia previa en el uso de plasma convaleciente para SARS, donde se utiliza 5 ml / kg de plasma con un título esperable > 1: 160 por dosis. Se desconoce la duración de la eficacia de los anticuerpos, pero se postula que persisten en circulación de semanas a unos pocos meses. Muchos de los ensayos clínicos relacionados con el uso de plasma convaleciente en diferentes patologías virales proponen la dosis de 1 unidad para profilaxis y 2 unidades para tratamiento. Asimismo, un cuarto de la dosis propuesta ha sido utilizada con éxito para profilaxis. Considerando la proporcionalidad lineal de primer orden, 3.125 ml / kg de plasma con un título de > 1:64 proporcionaría un nivel de inmunoglobulina equivalente a una cuarta parte de 5 ml / kg de plasma con un título de > 1: 160. Para un paciente de 80 Kg, esto daría como resultado 250 ml de plasma (3.125 ml / kg x 80 kg = 250 ml > 1:64). Aproximadamente el volumen de una unidad estándar de plasma es de 250 ml por lo que el esquema propuesto, facilitaría la logística de procesamiento del producto.

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4. Una vez enrolado, se proveerá el soporte de atención adecuada para el estado del sujeto y se administrará la dosis de plasma (Referirse a las instrucciones específicas de administración de plasma)

5. Los procedimientos detallados en el protocolo se realizarán dentro del contexto de hospitalización del paciente. Además de los procedimientos indicados por el protocolo cada uno de los centros participantes realizara procedimientos y análisis de laboratorio que consideren necesarios para el mejor cuidado de los pacientes

6. Durante la infusión de plasma se controlarán los signos vitales y síntomas relacionados con reacciones adversas, incluyendo reacciones agudas de empeoramiento de los parámetros respiratorios y de hipersensibilidad. Para su tratamiento se procederá a llevar a cabo los procedimientos institucionales para el manejo de las reacciones adversas asociadas a la transfusión.

7. El Servicio de Medicina Transfusional es responsable de la capacitación de los médicos terapistas acerca de la detección, tratamiento inicial y seguimiento de los eventos adversos asociados a la transfusión de plasma convaleciente.

8. Se requiere que los investigadores en los diferentes centros mantengan los registros de cada paciente ingresado al estudio de manera adecuada y precisa. Los datos del estudio serán registrados en formularios electrónicos de informes de casos (CRF) Los formularios del estudio (CRF) y los documentos fuente deben estar disponibles en todo momento para su inspección por parte de personal autorizado y las autoridades regulatorias. Si fuera necesario hacer correcciones en el CRF, serán hechas por un investigador o una persona designada autorizada. Quedará consignado el cambio, la identificación de la persona que lo realiza y la fecha.

9. Los sujetos participantes serán monitoreados durante y después de la administración de la intervención para evaluar eventos de seguridad esperable y no esperable luego de la administración de plasma.

Intervención

Procedimiento para la Obtención del Plasma Convaleciente Covid 19

Para la captación, selección y atención de los donantes de plasma a través de aféresis así como también para el análisis, procesamiento y distribución de las unidades de plasma, los Bancos de Sangre proveedores del plasma convaleciente deben seguir las directrices para Bancos de Sangre Intrahospitalarios (BSI) y Centros Regionales de Hemoterapia (CRH) que provean plasma convaleciente Covid 19 a Instituciones Sanitarias Asistenciales enmarcadas en la Resolución 783/2020: "PLAN ESTRATÉGICO PARA REGULAR EL USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPÉUTICOS", las cuales adhieren a las Normas Administrativas y técnicas RM

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5. Consentimiento informado proporcionado por el paciente o representante legal, o médico tratante

Enfermedad grave: incluye cualquiera de los siguientes parámetros:

- Frecuencia Respiratoria mayor de 30/min
- Saturación de O₂ menor de 93% respirando aire ambiental
- PaFiO₂ (relación de la presión arterial de oxígeno menor de 300 mmHg
- Infiltrados pulmonares mayores del 50% dentro de las primeras 24 -48 hs por imágenes (Rx o Tc).

Enfermedad con riesgo potencial para la vida:

- Falla respiratoria
- Shock séptico
- Falla multiorgánica

Criterios de exclusión

1. Sujetos con antecedentes de reacciones adversas a la administración de componentes de la sangre
2. Embarazo.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Procedimientos Generales

1. Los criterios de inclusión serán evaluados por los médicos de Terapia Intensiva.
2. Los criterios de exclusión no son excluyentes y la decisión de la administración será responsabilidad del médico tratante.
2. Una vez que se verifiquen los criterios de inclusión y que se obtenga el Consentimiento informado se podrá solicitar la unidad de plasma convaleciente al Servicio de Medicina Transfusional, en un formulario de solicitud de transfusión específico para plasma convaleciente
3. En caso de que el sujeto no posea diagnóstico positivo para COVID-19 se aguardarán estos resultados para enrolar al sujeto en el protocolo.

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>		<p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------

Se seguirán los procedimientos operativos estándares de la Institución para garantizar la fehaciente identificación del paciente y la extracción de las muestras para las determinaciones inmunohematológicas pre transfusionales, las que se conservarán según POE

4. Selección de la Unidad de plasma convaleciente para la transfusión

Se seleccionarán unidades ABO compatibles con los glóbulos rojos del receptor.

La unidad de plasma convaleciente podrá ser administrada independientemente de la compatibilidad de grupo, si los anticuerpos anti A y/o Anti B presentan un título no mayor a 1/64 (guías Asociación Argentina de Hemoterapia Inmunohematología y Terapia Celular):

- Con título Anti A > 1/64 solo se podrá transfundir a pacientes de grupo O y B
- Con título Anti B > 1/64 solo se podrá transfundir a pacientes de grupo O y A

Se debe confirmar el grupo ABO en una muestra obtenida de un segmento de la tubuladura de la bolsa. Cualquier discrepancia debe ser resuelta antes de realizar la transfusión

5. Preparación de la Unidad

El plasma convaleciente debe ser descongelado en equipos diseñados para tal fin o bien ser descongelado a temperaturas entre 30 y 37° en baños termostatzados. Cuando se utilizan medios húmedos la unidad debe estar protegida por una bolsa secundaria para evitar derrames o contaminación. Una vez completado el descongelamiento, debe ser transfundido inmediatamente, o conservado a $4 \pm 2^\circ \text{C}$. Debe ser transfundido antes de las 6 horas del descongelamiento.

Inspección visual: La unidad del componente debe ser evaluada en su aspecto, integridad de la bolsa y color inmediatamente antes de ser aprobada su salida del Servicio de Medicina Transfusional

6. Administración de la transfusión de plasma convaleciente

Asegurar la identidad del paciente

Infundir con las guías apropiadas, a través de tubuladuras estériles, libres de pirógenos y descartables, que incluyan un filtro capaz de retener las partículas potencialmente nocivas para el receptor. Deben ser infundidas en no más de 4 horas después del inicio de la infusión.

Durante el acto transfusional no se debe agregar medicamentos a la unidad a transfundir y tampoco infundirlos por la misma vía. La única solución permitida es el cloruro de sodio a 0,9%. En caso en que la medicación es requerida sin dilación tratar de postergar la transfusión o utilizar otra vía.

La tasa de infusión será determinada por el médico tratante

Registrar signos vitales al inicio y a los 15 min del comienzo de la infusión de la unidad.



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

797/13 – 139/14 – 1507/15. Dirección de Sangre y Medicina Transfusional del Ministerio de Salud de la Nación.

La mencionadas Directrices para Bancos de Sangre y los Anexos correspondientes, se adjuntan al final como Anexo 1.

Procedimiento para la titulación de anticuerpos

La extracción, procesamiento, almacenamiento y envío de las **muestras del donante** para el estudio de anticuerpos específicos anti Sars-COV-2 y anticuerpos neutralizantes se describen en el Anexo 1.

Se utilizará para el presente proyecto el kit de laboratorio comercial que cuente con aprobación de ANMAT para el dosaje de anticuerpos totales. Estos kits comerciales deberán asimismo, ser validados en el laboratorio correspondiente

Se medirá el título de anticuerpos específicos Sars-Cov-2 para asegurar los títulos mínimos de anticuerpos.

Se requiere de la titulación de anticuerpos neutralizantes **del donante** los cuales podrán realizarse en forma diferida, posterior a la administración de la transfusión.

Dosis de plasma convaleciente

La dosis de plasma convaleciente es de 1 unidad con un volumen de 200 a 250 ml que haya sido testada para anticuerpos específicos Sars-Cov-2. En caso que el médico tratante lo considere necesario, se podrá repetir la dosis dentro de las 12 hs de administrada la primera unidad.

Procedimiento de Administración del Plasma Convaleciente

Deben seguirse todos los procedimientos operativos según las regulaciones vigentes y las buenas practicas establecidas en el Manual de Procedimientos de la Institución, teniendo en cuenta los siguientes aspectos clave:

1. Solicitud de transfusión

El médico que indica la transfusión de plasma convaleciente deberá solicitarlo a través del formulario de solicitud de transfusión o de uno diseñado ad hoc, especificando el tipo de componente a transfundir, al Servicio de Medicina Transfusional de la Institución. Se recabaran todos los antecedentes transfusionales, de gestas, y de reacciones adversas a la transfusión y se tomaran medidas para evitar su recurrencia

2. Consentimientos Informados

Es obligatorio, previo a la transfusión, obtener:

a. El consentimiento informado para la transfusión según las Normas Administrativas y técnicas RM 797/13 – 139/14 – 1507/15. Dirección de Sangre y Hemoderivados Ministerio de Salud de la Nación.

b. El consentimiento informado para la participación del presente estudio

3. Pruebas pre transfusionales:

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
15

	Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tratamientos concomitantes

Deben ser registradas las medicaciones que se prescriban al paciente y también otros componentes de la sangre que se le administren

Criterios de suspensión del tratamiento

Efectos adversos relacionados a la transfusión de plasma

METODO DE RECOLECCION DE DATOS Y PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Diseño de la base de datos y formulario de recolección de datos

Los documentos fuente principales para este estudio serán los registros médicos (historia clínica) de los sujetos. Si los investigadores mantienen registros de investigación separados, tanto el registro médico como los registros de investigación se considerarán los documentos fuente a los fines de auditar el estudio.

El investigador permitirá el monitoreo y la auditoría de estos datos, y permitirá que el IRB y las autoridades regulatorias tengan acceso a los documentos originales. El investigador es responsable de garantizar que los datos recopilados sean completos, precisos y registrados de manera oportuna.

La documentación fuente (el punto de registro inicial de información) debe respaldar los datos recopilados e ingresados en la base de datos del estudio / formulario del estudio (CFR). Los datos del estudio serán registrados en formularios electrónicos de informes de casos (CRF)

De necesitarse hacer correcciones en el CRF serán hechas por un investigador o una persona designada autorizada. Quedará consignado el cambio, la identificación de la persona que lo realiza y la fecha.

Todos los datos presentados deben ser revisados por el investigador del centro y firmados según sea necesario con firma escrita o electrónica, según corresponda.

Los datos ingresados en la base de datos del estudio se recopilarán directamente o se extraerán de los registros médicos de los sujetos. En los registros médicos de los sujetos se debe registrar la participación en el ensayo clínico y qué medicamentos (con dosis y frecuencia) u otras intervenciones o tratamientos médicos se administraron, así como cualquier EA experimentado durante el ensayo.

Un profesional designado de cada centro es responsable de retener todos los documentos esenciales del ensayo clínico. Los registros del ensayo clínico serán conservados por el tiempo definido por la autoridad regulatoria.

La Dirección de Sangre y Medicina Transfusional tendrá el acceso completo a los datos. Cada centro participante, tendrá acceso sólo al CRF correspondiente a su institución.

Se deberá firmar un acuerdo de confidencialidad de datos (Anexo 3), en cumplimiento con la Ley 25326.

Tamaño muestral y métodos estadísticos



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

7. Detección, notificación y evaluación de reacciones adversas

Seguir las indicaciones del Manual de Procedimientos de la Institución para la detección, notificación y evaluación de las complicaciones transfusionales.

En el caso de una potencial reacción transfusional, el personal que asiste al paciente debe notificar inmediatamente al Servicio de Medicina Transfusional

El manual de procedimientos debe contar con un procedimiento escrito que describa cómo actuar ante reacciones transfusionales y todas las reacciones adversas asociadas a las transfusiones deben ser rápidamente evaluadas en la forma establecida en dicho manual.

Toda reacción adversa experimentada por un paciente durante la terapia transfusional plantea la sospecha de una reacción adversa asociada a la misma.

El médico del SMT debe verificar el estado clínico del paciente o bien comunicarse con el médico a cargo para ser informado de la situación clínica.

Debe indicar la toma de nuevas muestras de sangre del receptor por personal del SMT y remitirlas junto a la unidad comprometida y las soluciones intravenosas que se hubieran infundido

En las muestras pre y postransfusionales del receptor se deben practicar en paralelo al menos los siguientes ensayos: 1) Inspección visual del suero o plasma. 2) Tipificación ABO 3) Prueba antiglobulínica directa y eluído. 4) Repetición la prueba de compatibilidad con el remanente de la unidad. 5) Investigación de anticuerpos irregulares séricos, utilizando técnicas que aumenten la sensibilidad del método. En la unidad implicada en la complicación transfusional se debe repetir la determinación de grupo ABO RhD. Igual procedimiento se debe cumplir con la muestra de la unidad (segmento de la tubuladura de extracción)

Una vez realizado el diagnóstico de la reacción adversa, proceder al tratamiento de sostén para evitar que se perpetúe el síntoma.

Registrar los datos requeridos en los registros institucionales correspondientes.

Dar aviso de inmediato al Médico Responsable Operativo Institucional para evaluar la seguridad y eficacia del uso de plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19”

8. Registros:

Todos los procedimientos pertinentes al proceso de la transfusión solicitada deben quedar registrado manual o electrónicamente en los registros obligatorios según regulaciones vigentes y manuales de procedimientos de la institución de modo de garantizar la trazabilidad el componente y del acto transfusional. Esto incluye la Historia Clínica del paciente, registros de enfermería y registros del Servicio de Medicina Transfusional. Se registrarán en la base Ad Hoc de la DISAMET

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
17

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

sobre cualquier fallecimiento (relacionado con un evento adverso o no) también se recopilará a través de un formulario de fallecimiento.

Cada evento adverso debe ser evaluado para determinar:

1. El grado de severidad
2. Su duración (fechas de inicio y finalización) o si el evento está en curso, se debe informar un desenlace clínico de no recuperado/no resuelto.
3. Su relación con el tratamiento del estudio (relacionado/no relacionado).
4. Medida tomada con respecto al tratamiento del estudio (dosis no modificada, dosis reducida, interrupción del fármaco, retiro del fármaco, no corresponde, se desconoce).
5. Si se administra tratamiento concomitante o adicional debido a este evento adverso (sí/ no).
6. Si es serio, cuando un evento adverso serio (EAS) aclarando qué criterios de seriedad se han cumplido.
7. Si el evento empeora, se debe informar una segunda vez en el CRF, anotando la fecha de inicio cuando el evento empeore en toxicidad

Todos los eventos adversos deben ser tratados adecuadamente. Si se administra una medicación concomitante o terapia no farmacológica, esta acción debe registrarse en el CRF de eventos adversos.

Una vez que se detecte un evento adverso, se debe seguir hasta su resolución o hasta que se considere permanente, y se debe realizar una evaluación en cada visita (o más frecuentemente, si es necesario) de cualquier cambio en la severidad, la presunta relación con el tratamiento del estudio, las intervenciones necesarias para tratarlo y el resultado.

Todos los eventos adversos deben ser tratados adecuadamente. El tratamiento puede incluir uno o más de los siguientes:

1. Se continuó con la administración de plasma
2. Se suspendió definitivamente la administración de plasma
3. Se suspendió temporalmente la administración de plasma
4. El paciente fue retirado del estudio.
5. Ninguna

Relación de causalidad con las medicaciones en estudio

1. Definitivamente relacionada con el tratamiento en estudio:

- Hay evidencia de exposición.
- La secuencia temporal entre el comienzo de la experiencia adversa y la administración del plasma convaleciente es razonable.
- La experiencia adversa es más probablemente explicada por el plasma convaleciente que por otra causa.



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

La cantidad de pacientes que accedan al protocolo para acceso extendido de plasma convaleciente estará relacionada con la prevalencia de la patología grave en la región y con la disponibilidad de plasma para transfundir. Se realizará un análisis exploratorio de los datos. Las variables continuas se reportarán con medidas de resumen y dispersión acorde con su distribución. Las variables categóricas se resumirán como proporciones o porcentajes.

MONITOREO DE LA SEGURIDAD

El investigador en cada institución supervisará la seguridad del paciente del estudio según los requisitos de este protocolo. El monitoreo de seguridad se realizará de manera continua (Ej. revisión individual de EAS) y de forma acumulada periódica.

Definición de eventos adversos y requisitos para su notificación

Eventos adversos (EA)

Un evento adverso (EA) es todo evento médico adverso (por ejemplo, todo signo desfavorable e involuntario [incluyendo los hallazgos de laboratorio anormales], síntoma o enfermedad) que presenta un sujeto o un sujeto de investigación clínica después de dar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Por lo tanto, un EA puede o no estar asociado temporal o causalmente con el uso de un producto medicinal (en investigación).

El investigador tiene la responsabilidad de manejar la seguridad de cada sujeto e identificar los eventos adversos.

La manifestación de eventos adversos debe buscarse mediante preguntas indirectas al sujeto en cada visita durante el estudio. Los eventos adversos también se pueden detectar cuando el sujeto los comente de forma voluntaria durante o entre las visitas o mediante los hallazgos de exámenes físicos, resultados de pruebas de laboratorio u otras evaluaciones.

Los eventos adversos que comiencen o empeoren después del consentimiento informado deben registrarse en el CRF de eventos adversos. Las afecciones que ya estaban presentes en el momento del consentimiento informado deben registrarse en antecedentes médicos en la Historia Clínica del sujeto.

El monitoreo de eventos adversos debe continuar durante al menos 30 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. Los eventos adversos (incluidas las anomalías de laboratorio que constituyan EA) deben describirse utilizando un diagnóstico siempre que sea posible, en lugar de los signos y síntomas subyacentes individuales. Cuando no se pueda identificar un diagnóstico claro, cada signo o síntoma debe informarse como un evento adverso separado.

Para clasificar los eventos adversos, se utilizará la severidad leve, moderada, severa y potencialmente letal, muerte relacionada con el EA , respectivamente. La información

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
19

	Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Eventos adversos serios (EAS)

Un EAS se define como cualquier evento adverso [aparición de (o empeoramiento de cualquiera de los siguientes preexistente:)] signos(s) indeseable(s), síntomas(s) o afección(es) médicas(s) que cumpla(n) con alguno de los siguientes criterios:

- Es letal.
- Pone en riesgo la vida.
 “Poner en riesgo la vida” en el contexto de un EAS se refiere a una reacción en la cual el sujeto estaba en riesgo de muerte en el momento de la reacción; no se refiere a una reacción que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más severa (consulte las Pautas de la ICH-E2D).
- Provoca una discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
- Constituye una anomalía congénita/defecto de nacimiento.
- Requiere hospitalización o la prolongación de una hospitalización existente, a menos que la hospitalización sea para:
 - tratamiento de rutina o monitoreo de la indicación estudiada, no asociada con ningún deterioro de la afección;
 - tratamiento programado o preplanificado para una afección preexistente que no está relacionada con la indicación en estudio y no ha empeorado desde que se firmó el consentimiento informado;
 - razones sociales y cuidado temporal en ausencia de cualquier deterioro en la afección general del sujeto;
 - tratamiento de emergencia ambulatorio para un evento que no cumpla con ninguna de las definiciones de EAS proporcionadas anteriormente y que no derive en la hospitalización del sujeto.
- Es médicamente significativo, Ej. definido como un evento que pone en peligro al sujeto o puede requerir una intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los desenlaces clínicos mencionados anteriormente:

Notificación de EAS

Para garantizar la seguridad del sujeto, cada EAS, independientemente de la causalidad, que ocurra después de que el sujeto haya dado su consentimiento informado y hasta por lo menos 30 días después de que el sujeto haya interrumpido el tratamiento del estudio, se debe informar a los investigadores responsables y al Comité de Ética Institucional dentro de las 24 horas posteriores a su manifestación.

Notificación de errores del tratamiento del estudio incluso uso indebido/abuso

Los errores de medicación son errores no intencionales en la prescripción, la dispensación, la administración o el monitoreo de un medicamento mientras está bajo



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

- La experiencia adversa muestra un patrón consistente con el conocimiento previo de las reacciones adversas asociadas a la administración de plasma convaleciente
- 2. Probablemente relacionada con el tratamiento en estudio:
 - Hay evidencia de exposición.
 - La secuencia temporal entre el comienzo de la experiencia adversa y la administración del plasma convaleciente es razonable.
 - La experiencia adversa es más probablemente explicada por el plasma convaleciente que por otra causa.
 - La experiencia adversa puede o no mostrar un patrón consistente con el conocimiento previo de las reacciones adversas asociadas a la administración de plasma convaleciente
- 3. Posiblemente relacionada con el tratamiento en estudio:
 - Hay evidencia de exposición.
 - La secuencia temporal entre el comienzo de la experiencia adversa y la administración del plasma convaleciente es razonable.
 - La experiencia adversa podría haber sido ocasionada por otra causa con igual probabilidad.
 - La experiencia adversa puede o no mostrar un patrón consistente con el conocimiento previo de las reacciones adversas asociadas a la administración de plasma convaleciente
- 4. Probablemente no relacionada con el tratamiento en estudio:
 - Hay evidencia de exposición.
 - Existe otra causa más probable de la experiencia adversa.
- 5. Definitivamente no relacionada el tratamiento en estudio:
 - El sujeto no recibió la medicación en estudio.
 - La secuencia temporal entre el inicio de la experiencia adversa y la administración del plasma convaleciente no es razonable.
 - Existe otra causa obvia de la experiencia adversa.

Los valores anormales de laboratorio o los resultados anormales de las pruebas constituyen eventos adversos solo si cumplen al menos uno de los siguientes criterios:

- inducen signos o síntomas clínicos;
- se consideran clínicamente significativos;
- requieren terapia.

Los valores anormales de laboratorio clínicamente significativos o los resultados anormales de las pruebas clínicamente significativos deben identificarse a través de una revisión de valores fuera de los rangos normales/rangos clínicamente notables, cambios significativos respecto del período basal o de la visita previa, o valores que se consideren atípicos en sujetos con la enfermedad subyacente.

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

glucocorticoides (Ej hidrocortisona o metilprednisolona); y antihistamínico anti-H₂ intravenoso.^{98 99 100}

Reacciones transfusionales hemolíticas agudas

Las reacciones transfusionales hemolíticas agudas (RTHA) pueden ocurrir cuando se transfunden glóbulos rojos incompatibles o en menor frecuencia, grandes cantidades de plasma ABO incompatible con el paciente. El mecanismo fisiopatológico central es la hemólisis intravascular. Se presenta con fiebre repentina y escalofríos, dolor retroesternal y disnea, hemoglobinuria y hasta coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda y shock. Dado que la fiebre y los escalofríos pueden ser los únicos signos tempranos, es importante controlar al paciente durante la transfusión y detenerla inmediatamente si hay algún cambio en los signos vitales o ante la aparición de síntomas inesperados. El tratamiento se basa en medidas de sostén para mitigar los síntomas. La identificación adecuada del paciente y el cumplimiento de todos los procesos relacionados con el manejo de muestras pre transfusionales y con la administración de la transfusión, son esenciales para prevenir la RTHA. En pacientes que reciben concentrados de plaquetas, medidas como la medición de los títulos de isohemaglutininas, ayudan a prevenir RHTA.¹⁰¹

Reacciones febriles no hemolíticas

Las reacciones febriles no hemolíticas son comunes y ocurren en aproximadamente el 1% de los eventos transfusionales. Son causadas por la presencia de citoquinas pro inflamatorias o por anticuerpos anti-HLA dirigidos contra leucocitos presentes en los componentes de la sangre.^{102 103} Se presentan con un aumento de la temperatura corporal de más de 1° C y escalofríos. La transfusión debe ser detenida.

PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los pacientes incluidos en el estudio deberán dar su consentimiento como así también los donantes del plasma. Se adjuntan los modelos de Formularios de Consentimiento Informado (Anexo 4 y 5)

El médico responsable le explicará al participante la naturaleza del estudio y responderá todas las preguntas sobre el estudio. Les informará que su participación es voluntaria.

El CI utilizado será el aprobado por el Comité de Investigación y Ética correspondiente. Se firmarán dos ejemplares. El investigador debe conservar un ejemplar como parte del registro del estudio del paciente, y se debe entregar el otro ejemplar firmado al participante.

El candidato podrá decidir no participar de la investigación según su libre albedrío y sin consecuencia alguna de ningún tipo.



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

incluye la interrupción inmediata de la transfusión. La terapia es de soporte con oxígeno suplementario y soporte ventilatorio con estrategias de protección pulmonar cuando está clínicamente indicado. Aunque el riesgo de mortalidad es significativo, generalmente se espera que los pacientes que sobreviven a un episodio TRALI se recuperen por completo.

Criterios diagnósticos:⁹³

TRALI Tipo I: pacientes que no tienen factores de riesgo de SDRA y cumplen con los siguientes criterios:

A. i. Inicio agudo

ii. Hipoxemia ($Pa / Fi \leq 300$ o $SpO_2 < 90\%$ en aire ambiente).

iii. Evidencia clara de edema pulmonar bilateral en imágenes (Radiografía de tórax, tac o ecografía)

iv. No hay evidencia de hipertrofia ventricular izquierda o, si está presente, no es la principal contribuyente de la hipoxemia

B. Inicio durante o dentro de las 6 horas de la transfusión

C. Sin relación temporal con un factor de riesgo alternativo para SDRA

TRALI Tipo II: pacientes que tienen factores de riesgo de SDRA (pero que no han sido diagnosticados con SDRA) o que tienen SDRA leve existente (Pa / Fi de 200-300), pero cuyo estado respiratorio se deteriora y se considera que se debe a una transfusión basado en:

a. Los resultados descritos en las categorías a y b de TRALI Tipo I, y

b. Estado respiratorio estable en las 12 horas previas a la transfusión

4. Reacciones Alérgicas – Anafilácticas

Las reacciones alérgicas ocurren en general durante o dentro de las 4 horas posteriores a la transfusión y están más frecuentemente asociadas a la transfusión de plaquetas y de plasma (302 cada 100 000 unidades de plaquetas).⁹⁴ Los síntomas son causados por mediadores químicos como la histamina, liberados por la activación de mastocitos y basófilos.⁹⁵ En general la presentación clínica es leve (erupción cutánea, prurito, urticaria, y angioedema localizado). Las reacciones más severas son de tipo anafilácticas, las que generalmente se presentan con broncoespasmo, dificultad respiratoria e hipotensión.^{96 97} Las reacciones transfusionales alérgicas leves en general resuelven con la administración de un antihistamínico anti- H_1 (Ej., difenhidramina), pudiendo reiniciarse la infusión de la unidad. La transfusión debe suspenderse si los síntomas reaparecen. La incidencia de reacciones anafilácticas es de 8/100000 unidades de plaquetas transfundidas. Requieren pronta administración de epinefrina, sumada a las medidas de apoyo. Como tratamientos de segunda línea: anti- H_1 , broncodilatadores (agonista β_2 adrenérgico, como solución de salbutamol); administración intravenosa de

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ser particularmente relevante en aquellos pacientes con miocarditis viral.⁸² Datos recientes indican que la lesión miocárdica está presente en algunos pacientes con COVID 19 y está asociada a aumento de la mortalidad.⁸³

Criterios diagnósticos⁸⁴:

Compromiso respiratorio agudo o que empeora y / o evidencia de edema pulmonar (A y / o B) durante o hasta 12 horas posteriores a la transfusión y la presencia de un total de 3 o más de los criterios listados:

A. Compromiso respiratorio agudo o que empeora

B. Evidencia de edema pulmonar agudo o que empeora basado:

en la clínica y / o imágenes radiográficas del tórax y / u otra evaluación no invasiva de la función cardíaca (ecocardiograma)

C. Evidencia de cambios cardiovasculares no explicados por la condición médica subyacente del paciente, incluido: taquicardia, hipertensión, presión de pulso ensanchada, distensión venosa yugular, silueta cardíaca agrandada y / o edema periférico

D. Evidencia de sobrecarga de líquidos, incluyendo cualquiera de los siguientes: un balance positivo de líquidos; respuesta a la terapia diurética, o diálisis combinada con mejoría clínica; y variación del peso del paciente

E. Aumento del nivel de péptido natriurético de tipo B (por ejemplo, BNP o NT-pro BNP) por encima del rango de referencia específico del grupo de edad y mayor de 1,5 veces el valor de pretransfusión.

2. Injuria Pulmonar Aguda Asociada a Transfusión (TRALI por sus siglas en inglés)

- ✓ Es un síndrome de dificultad respiratoria aguda que ocurre durante o dentro de las seis horas posteriores a la administración de la transfusión. Estudios prospectivos de TRALI en diversas encontraron tasas de incidencia más bajas (0,0008% a 0,001% de pacientes transfundidos)¹⁹ después de la implementación de estrategias para prevenir la transfusión de componentes de la sangre obtenido de donantes femeninas multíparas. Las estimaciones históricas de mortalidad asociada a TRALI han oscilado entre 35 y 58%.^{85 86} En su fisiopatología intervienen dos mecanismos: (1) el secuestro y cebado de neutrófilos en la microvasculatura pulmonar, debido a factores del receptor como la lesión endotelial, y (2) la activación de los neutrófilos que causan el edema pulmonar inflamatorio (no hidrostático). En activación de los neutrófilos y la exacerbación de la respuesta inflamatoria se han descrito múltiples factores relacionados con el componente de la sangre transfundido (anticuerpos HLA Clase II, HNA, anti-HLA Clase I y mayor volumen de plasma femenino)^{87 88 89 90}. Está bien establecido que las donaciones provenientes de mujeres multíparas tienen más probabilidad de ocasionar TRALI.^{91 92} El tratamiento del paciente con TRALI



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

el control de un profesional de la salud, un sujeto o un consumidor (definición de la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]).

El uso indebido se refiere a situaciones en las que el medicamento se usa de manera intencional e inadecuada y no de acuerdo con el protocolo.

El abuso corresponde al uso excesivo e intencional persistente o esporádico de un medicamento, que se acompaña de efectos físicos o psicológicos dañinos.

Los errores y usos del tratamiento del estudio fuera de lo previsto en el protocolo se recopilarán en el CRF, incluyendo si hubo estrategias terapéuticas relacionadas con los mismos

Cualquier evento adverso que suceda durante la transfusión será evaluado por el médico tratante y de acuerdo con la severidad y evaluaciones de seguridad decidirá si continúa o no con el estudio. Los eventos adversos potenciales secundarios a la transfusión de plasma fueron descriptos en el apartado “Administración de la transfusión”

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS CON LA TRANSFUSION DE PLASMA

1. Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión

La sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (transfusion-associated circulatory overload TACO) es la complicación pulmonar más frecuente y es un factor de riesgo independiente para morbilidad hospitalaria, con mayor incidencia en pacientes críticos.⁶⁶ La frecuencia estimada de TACO varía del 1% a 5% según el sistema de hemovigilancia sea ⁶⁷⁶⁸, hasta los 8% en pacientes post quirúrgicos de avanzada, y 11% en pacientes críticos ⁶⁹ ⁷⁰ ⁷¹ Los factores de riesgo incluyen enfermedad cardíaca, pulmonar o renal, edad ≥ 70 años y un balance de fluidos positivo, pre transfusional.⁷²⁷³ Las muertes por TACO se estiman en 0.11/100.000 componentes sanguíneos transfundidos, mientras que en otros sistemas de hemovigilancia en 6/100.000 ⁷⁴ ⁷⁵. Es la principal causa de mortalidad relacionada a transfusión según reportes de Estados Unidos. ⁷⁶ La incidencia de casos es de 10 a 29 por 100.000 componentes sanguíneos transfundidos, incluyendo todos los espectros de gravedad de la reacción adversa.⁷⁷ ⁷⁸ ⁷⁹ ⁸⁰. Las publicaciones coinciden en la necesidad de definiciones estandarizadas para identificar, analizar, tratar y prevenir TACO⁸¹ La mayoría de los casos de TACO se previenen a través de disminuir la velocidad de transfusión y la administración de diuréticos en poblaciones susceptibles. Podría esperarse una incidencia de TACO aún más alto pacientes COVID 19 con lesión pulmonar aguda que requiere asistencia respiratoria mecánica, en el contexto de la inflamación pulmonar y aumento de la permeabilidad vascular que caracteriza a la infección por SARS-CoV-2. Asimismo, puede

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
23

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En caso de que el sujeto esté interesado en participar en el estudio, y tras su consentimiento certificado con la firma del consentimiento informado se procederá a asignarle un número de identificación único.

Todos los pacientes que se enrolen en el estudio se encontrarán internados con indicación de aislamiento por su patología en unidades de cuidados críticos y el proceso de consentimiento se adaptara a las condiciones de cada uno de los centros. Una vez que se identifique al paciente, el médico delegado para la toma del consentimiento lo firmará consignando la hora en la cual lo hace.

En caso de que el investigador o el médico a cargo, considera al paciente vulnerable para la firma del consentimiento, se agregara un testigo a través de una llamada telefónica el cual se le solicitará que firme el consentimiento posteriormente. Se registrará quien fue la persona, cual es el vínculo, su número de documento y el teléfono desde el cual llamo en la historia clínica cuando se describa el proceso.

Cada investigación de cada institución será el responsable del archivo del CI, de modo de estar disponible cuando sea requerido por las autoridades regulatorias

CONSIDERACIONES ETICAS Y REGULATORIAS

El presente protocolo cumple con los lineamientos éticos señalados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en las Pautas Éticas Internacionales para Investigación Biomédica del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y en la Declaración de UNESCO sobre Bioética y Derechos Humanos. Asimismo, se regirán de acuerdo a la Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos del Ministerio de Salud de la República Argentina (Res 1490/2007). Asimismo, se enmarca en la a la resolución 783/2020 (Plan Estratégico para Regular el Uso de Plasma de Pacientes Recuperados de COVID-19 con Fines Terapéuticos) resolución 1480/11 del Ministerio de Salud de la Nación en relación a la investigación sobre seres humanos.

La participación de la Institución en el Protocolo de Acceso Extendido, es voluntario y debe seguirá todas las regulaciones jurisdiccionales con respecto a uso y administración de un producto en investigación

Todos los centros participantes presentarán el proyecto para evaluación y eventual aprobación por parte de los Comités de Ética institucionales correspondientes. Los donantes de plasma deberán dar su consentimiento informado para tal fin. Los pacientes que serán tratados también deberán cumplimentar con el correspondiente proceso de Consentimiento Informado finalizado con la firma del documento como paso previo a la inclusión en el estudio.



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma
convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19
(PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

Confidencialidad

Los investigadores participantes, su personal y el centro coordinador mantendrán la estricta confidencialidad. No se divulgará información alguna sobre el estudio o los datos a ningún tercero no autorizado sin la aprobación previa por escrito del Investigador Principal. Los resultados del estudio de investigación pueden publicarse, pero los nombres o identificadores de los sujetos no serán revelados. Los registros serán confidenciales. Para mantener la confidencialidad, el IP será responsable último de los registros en y los resultados de las pruebas codificadas para evitar la asociación con los nombres de los sujetos. Los datos ingresados en los archivos informatizados serán accesibles solo por personal autorizado directamente involucrado en el estudio y serán codificados. Los registros de los sujetos estarán disponibles para la Autoridad Regulatoria, los investigadores en el sitio involucrado en el estudio y el IRB.

El acceso a la información recabada en el estudio contará con los recaudos establecidos por las normas éticas y legales que la protegen (Ley 25326 de protección de datos personales): Los datos obtenidos no podrán utilizarse con fines distintos a los que motivaron su obtención y los investigadores preservarán la identidad de los titulares de los datos mediante mecanismos de disociación (la información no podrá asociarse, fuera de motivos científicos, a persona determinada ni determinable).

ANEXOS

Anexo 1: Directrices para Bancos de Sangre y Centros Regionales de Hemoterapia que provean plasma convaleciente COVID 19.

Anexo 2: Formulario de Recolección de Datos

Anexo 3: Acuerdo de confidencialidad de datos

Anexo 4: Modelo de Consentimiento Informado de Pacientes

Anexo 5: Modelo de Consentimiento Informado de Donantes

REFERENCIAS

¹ PLAN ESTRATÉGICO PARA REGULAR EL USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPÉUTICOS. Secretaria de Calidad en Salud. Ministerio de Salud de la Nación <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227976/20200418>

3392

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

² Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Geneva: World Health Organization, 2020 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. opens in new tab)

³ WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 73 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf?sfvrsn=5ae25bc7_4&ua=1 (acceso 3 de abril 2020)

⁴ Leila Mousavizadeha and Sorayya Ghasemi. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Mar 31. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.022

⁵ Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-273

⁶ Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733

⁷ Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Feb 24.

⁸ Casadevall A, and Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 1995;21:150-61

⁹ Casadevall A, Dadachova E, and Pirofski L. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nature Microbiol Rev.* 2004;2: 695-703

¹⁰ Zhang JS, Chen JT, Liu YX, Zhang ZS, Gao H, Liu Y, Wang X, Ning Y, Liu YF, Gao Q, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *Journal of medical virology.* 2005;77(2):147-50

¹¹ Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, Chan P, Wong KC, Leung CB, and Cheng G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology.* 2005; 24(1):44-6.

¹² Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PK, Peng MY, Wan HL, Chen JH, Hu BS, Perng CL, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2005; 56(5):919-22



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

- ¹³ Ko JH, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, Kim YJ, Park JK, Chung CR, Kang ES, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antiviral therapy*. 2018; 23(7):617-22
- ¹⁴ Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, Al-Dawood A, Al-Qahtani S, Al-Omari A, Al-Hameed F, et al. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-283 CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases*. 2016; 22(9):1554-61.
- ¹⁵ Zhang JS, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol*. 2005;77(2):147–150
- ¹⁶ van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, and van Kasteren PB. Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. *Frontiers in immunology*. 2019;10(548),
- ¹⁷ Gunn BM, Yu WH, Karim MM, Brannan JM, Herbert AS, Wec AZ, Halfmann PJ, Fusco ML, Schendel SL, Gangavarapu K, et al. A Role for Fc Function in Therapeutic Monoclonal Antibody-Mediated Protection against Ebola Virus. *Cell host & microbe*. 2018; 24(2):221-33. e5
- ¹⁸ Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 447–56
- ¹⁹ Hung IFN, To KKW, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2013;144: 464–73.
- ²⁰ Maiztegui, J. I., Fernandez, N. J., & de Damilano, A. J. (1978). Reducción de la mortalidad en la fiebre hemorrágica argentina (FHA) mediante el tratamiento con plasma inmune. *Medicina (B. Aires)*, 38, 743.
- ²¹ Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211: 80–90.
- ²² Hopkins JS. Drugmaker Takeda Is Working on Coronavirus Drug. *Wall Street Journal*. <https://www.wsj.com/articles/drugmaker-takeda-is-working-on-coronavirus-drug-11583301660>. Published March 4, 2020.
- ²³ WHO. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. 2014. <http://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/604045/retrieve> (acceso 01/04/2020).
- ²⁴ O. Garraud, F. Heshmati, B. Pozzetto, F. Lefrere, R. Girot, A. Saillol, et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow *Transfus Clin Biol*, 23 (2016), pp. 39-44

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
30



²⁵ J.D. Lünemann, F. Nimmerjahn, M.C. Dalakas Intravenous immunoglobulin in neurology-- mode of action and clinical efficacy *Nat Rev Neurol*, 11 (2015), pp. 80-89

²⁶ D. McGonagle, K. Sharif, A. O'Regan, C. Bridgewood The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease *Autoimmun Rev* (2020), 10.1016/j.autrev.2020.102537 In press:102537

²⁷ S. Wan, Q. Yi, S. Fan, J. Lv, X. Zhang, L. Guo, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) *MedRxiv* (2020), 10.1101/2020.02.10.20021832

²⁸ J. van Griensven, T. Edwards, X. de Lamballerie, M.G. Semple, P. Gallian, S. Baize, et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea *N Engl J Med*, 374 (2016), pp. 33-42, 10.1056/NEJMoa1511812

²⁹ L. Du, Y. He, Y. Zhou, S. Liu, B.-J. Zheng, S. Jiang The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development *Nat Rev Microbiol*, 7 (2009), pp. 226-236, 10.1038/nrmicro2090

³⁰ P.-R. Hsueh, L.-M. Huang, P.-J. Chen, C.-L. Kao, P.-C. Yang Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS associated coronavirus

Clin Microbiol Infect, 10 (2004), pp. 1062-1066, 10.1111/j.1469-0691.2004.01009.x

³¹ M. Rokni, V. Ghasemi, Z. Tavakoli Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS *Rev Med Virol* (2020), 10.1002/rmv.2107

³² G.J. Gorse, M.M. Donovan, G.B. Patel Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies in identifying coronavirus-associated illnesses *J Med Virol*, 92 (2020), pp. 512-517, 10.1002/jmv.25715

³³ E.M. Bloch, S. Shoham, A. Casadevall, B.S. Sachais, B. Shaz, J.L. Winters, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19 *J Clin Invest* (2020), 10.1172/JCI138745

³⁴ Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*...Published online March 27, 2020 doi:10.1001/jama.2020.4783 (acceso 1/04/2020)

³⁵ Kai Duan, Bende Liu, Cesheng Li, Huajun Zhang, Ting Yu, Jieming Qu, Min Zhou, Li Chen, Shengli Meng, Yong Hu, Cheng Peng, Mingchao Yuan. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study *medRxiv* 2020.03.16.20036145; doi <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145> (acceso 1/04/2020)



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

³⁶ Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Mar 6. pii: S0092-8674(20)30262-2. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.

³⁷ Wan Y, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*. 2020;94(5):e02015-19.

³⁸ Tirado SM, Yoon KJ. 2003. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease. *Viral Immunol* 16:69–86.

³⁹ Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. 2017;358(6365):929-32.

⁴⁰ Willey S, Aasa-Chapman MMI, O'Farrell S, Pellegrino P, Williams I, Weiss RA, Neil SJD. 2011. Extensive complement-dependent enhancement of HIV-1 by autologous non-neutralising antibodies at early stages of infection. *Retrovirology* 8:16

⁴¹ Beck Z, Prohaszka Z, Fust G. 2008. Traitors of the immune system-enhancing antibodies in HIV infection: their possible implication in HIV vaccine development. *Vaccine* 26:3078–3085.

⁴² Takada A, Watanabe S, Okazaki K, Kida H, Kawaoka Y. 2001. Infectivity-enhancing antibodies to Ebola virus glycoprotein. *J Virol* 75:2324–2330

⁴³ Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect*. 2020;22(2):72-3.

⁴⁴ Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol*. 2020;94(5).

⁴⁵ Chow SK, Smith C, MacCarthy T, Pohl MA, Bergman A, and Casadevall A. Disease-enhancing antibodies improve the efficacy of bacterial toxin-neutralizing antibodies. *Cell Host Microbe*. 2013;13(4):417-28.

⁴⁶ Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, et al. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *J Med Virol* 2006;78:1-8.

⁴⁷ To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020.

⁴⁸ 17. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020.

⁴⁹ Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 2018. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>.

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
32

	Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- ⁵⁰ Gralinski, L. E. et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio* <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18> (2018).
- ⁵¹ Zilow, G. et al. Generation of anaphylatoxin C3a in plasma and bronchoalveolar lavage fluid in trauma patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* **20**, 468–473 (1992).
- ⁵² Gao, T. et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *medRxiv* Preprint at <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962> (2020).
- ⁵³ Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034
- ⁵⁴ Dzik S. Complement and coagulation: cross talk through time. *Transf Med Rev* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2019.08.004>
- ⁵⁵ Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.
- ⁵⁶ Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
- ⁵⁷ 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
- ⁵⁸ Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001;103:1718-20
- ⁵⁹ Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN et al. Factors associated with D-dimer levels in HIV-infected individuals. *PLoS One* 2014;9:e90978.
- ⁶⁰ Ramacciotti E, Agati LB, Aguiar VCR et al. Zika and Chikungunya Virus and Risk for Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029618821184.
- ⁶¹ Joyner Michael J., Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099879>. this version posted May 14, 2020
- ⁶² Rajgor DD, Lee MH, Archuleta S, Bagdasarian N, and Quek SC. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis.* 2020



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

⁶³ Wang K, Zhang Z, Yu M, Tao Y, and Xie M. 15-day mortality and associated risk factors for hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: an ambispective observational cohort study. *Intensive Care Med.* 2020

⁶⁴ Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020.

⁶⁵ Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81.

⁶⁶ Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload (TACO): Time to shed light on the pathophysiology. *ISBT Sci Ser.* 2018; ISBT Sci Ser. 2019;14(1): 136-139

⁶⁷ Clifford L, Singh A, Wilson GA, et al. Electronic health record surveillance algorithms facilitate the detection of transfusion-related pulmonary complications. *Transfusion* 2013; 53: 1205–16.

⁶⁸ Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, et al; NHLBI Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). Incidence and clinical characteristics of transfusion-associated circulatory overload using an active surveillance algorithm. *Vox Sang.* 2017;112(1):56-63

⁶⁹ Popovsky MA. Transfusion and the lung: circulatory overload and acute lung injury. *Vox Sang* 2004;87(s2 Suppl 2):62-65

⁷⁰ Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An análisis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(1):2-10.

⁷¹ Rana R, Fernandez-Perez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion.* 2006; 46(9):1478-1483.

⁷² Andrzejewski C Jr, Casey MA, Popovsky MA. How we view and approach transfusion-associated circulatory overload: pathogenesis, diagnosis, management, mitigation, and prevention. *Transfusion* 2013; **53**: 3037–47.

⁷³ Lieberman L, Maskens C, Cserti-Gazdewich C, et al. A retrospective review of patient factors, transfusion practices, and outcomes in patients with transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion Med Rev* 2013; **27**: 206–12.

⁷⁴ Bolton-Maggs P, Poles D, Bellamy M, et al. The 2017 annual SHOT report. 2018. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf>

⁷⁵ US Food and Drug Administration. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion. Annual summary for

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

fiscal year 2016. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM598243.pdf>

⁷⁶ Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for FY2018. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion. Annual Summary for Fiscal Year 2018

⁷⁷ Bolton-Maggs P, Poles D, Bellamy M, et al. The 2017 annual SHOT report. 2018. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf>

⁷⁸ National Haemovigilance Office. NHO Report 2008/2009. https://www.giveblood.ie/Clinical-Services/Haemovigilance/Publications/NHO_Report_2008_2009.pdf

⁷⁹ Public Health Agency of Canada. Transfusion transmitted injuries surveillance system (TTISS): 2009–2013 summary results. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/healthy-canadians/migration/publications/drugs-products-medicaments-produits/blood-transfusion-2013-transfusions/alt/transfusion-eng.pdf>

⁸⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Rapport d'activité hemovigilance 2016. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/eb4a3a3c16eefdd5743fe0931100a01.pdf

⁸¹ Revised international surveillance case definition of transfusion-associated circulatory overload: a classification agreement validation study Wiersum-Osselton, Johanna C et al. The Lancet Haematology, Volume 6, Issue 7, e350 - e358

⁸² Zheng YY, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xiang X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology 2020. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.

⁸³ Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

⁸⁴ Transfusion-associated circulatory overload (TACO) Definition (2018) IHN/ISBT haemovigilance working party/AABB

⁸⁵ Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: a nested case-control study. Crit Care Med 2010; 38:771.

⁸⁶ Benson AB, Austin GL, Berg M, et al. Transfusion-related acute lung injury in ICU patients admitted with gastrointestinal bleeding. Intensive Care Med 2010; 36:1710



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma
convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19
(PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

- ⁸⁷ Toy P, Gajic O, Bacchetti P, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012;119:1757-67
- ⁸⁸ Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, et al. HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2001;41:1244-8.
- ⁸⁹ Sachs UJ, Wasel W, Bayat B, et al. Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood* 2011;117:669-77.
- ⁹⁰ Reil A, Keller-Stanislawski B, Gunay S, et al. Specificities of leucocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leucocyte antibody screening of blood donors. *Vox Sang* 2008;95:313-7.
- ⁹¹ Wright SE, Snowden CP, Athey SC, et al. Acute lung injury after ruptured abdominal aortic aneurysm repair: the effect of excluding donations from females from the production of fresh frozen plasma. *Crit Care Med* 2008; 36:1796.
- ⁹² Gajic O, Yilmaz M, Iscimen R, et al. Transfusion from male-only versus female donors in critically ill recipients of high plasma volume components. *Crit Care Med* 2007; 35:1645.
- ⁹³ Vlaar APJ, Toy P, Fung M, Looney MR, Juffermans NP, Bux J, Bolton-Maggs P, Peters AL, Silliman CC, Kor DJ, Kleinman S. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 2019 Jul;59(7):2465-2476.
- ⁹⁴ Harvey AR, Basavaraju SV, Chung KW, Kuehnert MJ. Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012. *Transfusion* 2014; published online Nov 5. DOI:10.1111/trf.12918.
- ⁹⁵ Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol* 2013; **160**: 434-44
- ⁹⁶ CDC. NHSN Biovigilance Component, Hemovigilance Module Surveillance Protocol v2.1.3. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2014.
- ⁹⁷ Simons FE, Arduso LR, Bilo MB, et al, and the World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**: 587, e1-22
- ⁹⁸ Tinegate H, Birchall J, Gray A, et al, and the BCSH Blood Transfusion Task Force. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012; **159**: 143-53.
- ⁹⁹ Lin RY, Curry A, Pesola GR, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med* 2000; **36**: 462-68

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹⁰⁰ Runge JW, Martinez JC, Caravati EM, Williamson SG, Hartsell SC. Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions. *Ann Emerg Med* 1992; **21**: 237–42

¹⁰¹ Fung M, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM. Technical Manual, 18th edn. Glen Burnie, MD: AABB Press, 2014.

¹⁰² Sanders RP, Maddirala SD, Geiger TL, et al. Premedication with acetaminophen or diphenhydramine for transfusion with leucoreduced blood products in children. *Br J Haematol* 2005; **130**: 781–87.

¹⁰³ Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 1999; **6**: 420–26.

Anexos

Anexo 1

Directrices para Bancos de Sangre y Centros Regionales de Hemoterapia que provean plasma convaleciente COVID 19 Acceso extendido

El presente documento describe las directrices para Bancos de Sangre Intrahospitalarios (BSI) y Centros Regionales de Hemoterapia (CRH) que provean plasma convaleciente Covid 19 a Instituciones Sanitarias Asistenciales enmarcadas en la Resolución 783/2020: “PLAN ESTRATÉGICO PARA REGULAR EL USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPÉUTICOS”

Todas Instituciones Sanitarias del ámbito público y privado (Unidades de Terapia Intensiva) que adopten el “Protocolo de Acceso Expandido para plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)” y se provean de los Centros Provinciales Oficiales designados por las Autoridades Jurisdiccionales (art.2 de la RM 783/2020).

Art 2 de la RM 783/2020: “Las Autoridades Jurisdiccionales definirán los Centros Regionales de Hemoterapia y/o Bancos de Sangre Intrahospitalarios que serán los



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

responsables de realizar la captación y recolección de plasma de los pacientes recuperados de COVID-19”.

1. Registro de Bancos de Sangre Intrahospitalarios y Centros Regionales de Hemoterapia

Los Bancos de Sangre Intrahospitalarios y Centros Regionales de Hemoterapia que participen en el “Protocolo de Acceso Expandido para plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)” deberán solicitar su registro enviando un mail a direccionsangreyhemoderivados@gmail.com indicando las Instituciones Sanitarias Asistenciales (Unidades de Terapia Intensiva) a las cuales proveerán el PCC19. Dichas Instituciones deberán tener aprobado el PAE para el uso experimental de plasma humano convaleciente Covid 19. Además, deberán haber cursado la nota de solicitud de ingreso al Protocolo adjuntando el dictamen de aprobación de los Comités de Investigación y Bioética.

2. Convocatoria de donantes

1. Los donantes seleccionados para la obtención de PCC19 deberán observar los principios de altruismo, no remuneración y fidelización, así como consentir por escrito que aceptan llevar a cabo este tipo especial de donación
2. Los Bancos de Sangre podrán ponerse en contacto con las áreas de epidemiología de Salud Pública de cada jurisdicción, con los hospitales locales e instituciones asistenciales que hayan tratado pacientes con COVID-19 para establecer un proceso de comunicación local con el fin de identificar y convocar a pacientes recuperados como donantes voluntarios de PCC19
3. Desarrollar un circuito de comunicación que permita a las Instituciones Sanitarias comunicarse con el Banco de Sangre para reportar pacientes recuperados y datos de alta médica que puedan ser convocados como donantes de PCC19

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
38

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3. Elegibilidad del Donante

1. Diagnóstico previo de COVID-19 confirmado y fehacientemente documentado.
2. Pacientes sintomáticos: resolución completa de los síntomas al menos 14 días previos a la donación con pruebas de PCR SARS –CoV-2 negativas (1 o 2) realizadas con un intervalo de al menos 24 hs. 48 hs. con toma de muestra nasofaríngea.
3. Las personas asintomáticas con prueba confirmada de infección por COVID-19 en aislamiento preventivo por contacto estrecho con un caso, también pueden donar plasma cuando hayan cumplido con los 14 días de aislamiento post exposición.
4. Las donantes femeninas deben carecer de antecedentes gestacionales o abortos o ser negativas para anticuerpos anti HLA
5. El potencial donante deberá cumplir con todos los criterios de donación y se realizarán las pruebas de tamizaje obligatorias y de uso en el Banco de Sangre (Res. N° 797 Normas Técnicas y Administrativas de Hemoterapia) y los Criterios para la Selección de Donantes de Sangre (Res. 1507/2015) y toda regulación jurisdiccional que aplique.
6. Se asegurará la presencia de anticuerpos IgG positivos anti-SARS-CoV-2 en todos los donantes seleccionados para la plasmaféresis (por técnica de ELISA o similar autorizada por ANMAT y debidamente validada).
7. Deben determinarse los de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2, como parte de la caracterización del producto. Si no es factible obtener el resultado antes que el componente liberado para su uso, se almacenar las muestras de sangre / suero / plasma del a -80 ° C para pruebas retrospectivas.
8. Además del consentimiento informado vigente en cada Banco de Sangre para el procedimiento de plasmaféresis, se debe incorporar un consentimiento informado adicional y específico para la colecta de PCC19 en el que quede



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

explicito la extracción de la unidad y el almacenamiento de muestras para fines de investigación

4. Colecta de PCC19

1. La donación de plasma se efectuará a través de un procedimiento de aféresis con equipos e insumos descartables aprobados para tal fin, durante el cual se recomienda extraer un volumen no mayor al 15% de la volemia del donante.
2. El anticoagulante a utilizar será ACD-A o similar. En los casos en que no se realizare la reposición del volumen, la extracción de plasma no deberá superar los 600 ml por procedimiento.
3. Se deberá respetar el intervalo de 48 hs. entre cada procedimiento, y no superar las 2 donaciones en una semana o 24 donaciones en un período de 12 meses.
4. Las unidades de PCC19 se podrán separar en alícuotas de 200 ml respetando el circuito cerrado y siguiendo las indicaciones del procedimiento operativo estándar vigente

5. Etiquetado

Todas las unidades de PC COVID-19 deben cumplir con el etiquetado requerido para el PFC en cada Banco de Sangre y además deberán tener una clara identificación, en la que deberá constar:

- “Tipo de Producto: PC COVID-19”
- “Resultado de título de anticuerpos neutralizantes.....SARS-Cov-2” (si están disponibles)
- “Titulación de anticuerpos neutralizantes en proceso” (si no están disponibles al momento de la liberación de la unidad)
- “PRECAUCION: producto de uso exclusivo para investigación”

6. Cadena de Frio de PC COVID-19

1. Las unidades se almacenarán debidamente separadas del resto de las unidades de plasma habilitadas para uso transfusional. En un lugar claramente identificado para tal fin.

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2. Las unidades de PCC19 se almacenarán a temperatura inferior a -25 C, la cual permite un almacenamiento de 36 meses y entre -18C y -25 para 3 meses de almacenamiento.
3. El transporte de las unidades se realizará de forma tal que se garantice fehacientemente el mantenimiento de la cadena de frío.
4. La conservación de las unidades de plasma una vez descongeladas deberá realizarse entre 2 y 6°C hasta las 24 horas de finalizado el descongelamiento. Pasado ese tiempo, se deberán descartar.

7. Liberación de la unidad

1. Solo se podrá distribuir a instituciones sanitarias asistenciales que tengan aprobado el Protocolo de Acceso Extendido por Centros Oficiales designados por la Autoridad Jurisdiccional correspondiente (art. 2 de la Resolución Ministerial 783/2020).
2. Cada Centro proveedor deberá diseñar el circuito de solicitud de la unidad y de entrega de la misma, la que será entregada al **Servicio Transfusión de la institución solicitante** de modo que todo quede fehacientemente documentado y archivado, disponible para presentar a las Autoridades Nacionales o Jurisdiccionales que lo requieran.

8. Trazabilidad

El Banco de Sangre y el Servicio de Transfusión de la Institución solicitante deberán implementar un sistema de registros que garantice la trazabilidad entre donantes y receptores. En esta situación especial, además, deberá disponer de un registro específico por tratarse de una terapia transfusional de tipo experimental.

9. Instituciones habilitadas para la selección de donantes, extracción, procesamiento y almacenamiento del PCC19

1. La extracción, procesamiento y almacenamiento de PC COVID-19 es técnicamente similar a los que se llevan a cabo para obtener unidades de plasma para uso transfusional, sin embargo deberán elaborarse los POES correspondientes para garantizar la estandarización del proceso, minimizar la probabilidad de no conformidades y que sean material para capacitar al personal interviniente. Dicha actividad será realizada por personal capacitado para tal fin, de modo que se garantice la calidad del producto.



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

2. Todo el proceso: la selección de los donantes, procesamiento, etiquetado, almacenamiento y distribución, deberá ser realizado en una Institución específicamente autorizada por la Autoridad Jurisdiccional sanitaria correspondiente y por la DISAMET. Dichas instituciones deben disponer de todas las garantías que acrediten las Buenas Prácticas de Manufactura.
3. Los Bancos de Sangre tendrán la obligación de registrar todos los datos requeridos del proceso inherente al Banco de Sangre asimismo de facilitar y colaborar para que se completen los datos relacionados con los pacientes que recibirán el PCC19. El sistema de registro para el Protocolo de Acceso Extendido es provisto por la DISAMET. La comunicación de reacciones y eventos adversos graves en los receptores se deberán comunicar, de manera proactiva, por los ST a los BSI o CRH quien a su vez los comunicará, sin demora, al sistema de registro correspondiente.
4. Tal como establece las Normas Técnicas y Administrativas vigentes 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 lo estipulados en la Ley Nacional de Sangre Nº 22.990/83 y su Decreto Reglamentario 1338/04.
5. La falta de evidencia científica hasta la fecha sobre la eficacia del plasma convaleciente en el tratamiento de personas con COVID-19 debe comunicarse a los posibles receptores. El objetivo es evitar fomentar falsas expectativas, así como garantizar que los posibles receptores tomen decisiones sobre el tratamiento correctamente informados, a través del proceso de consentimiento informado.

Anexo 2

Formulario de Recolección de datos

Los siguientes datos serán registrados en el sistema informático de la Dirección de Sangre y Medicina Transfusional:

Institución Médica Tratante

Medico Investigador Principal

Mail Medico Investigador Principal

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
42

	Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Numero de Historia Clínica:

Género: Masculino/ Femenino/ Otro

Fecha de Nacimiento: DD/MM/AAAA

Fecha de inicio de los síntomas compatibles con COVID 19

Fecha de RT PCR COVID 19 Reactiva

Fecha de Ingreso a UCI

Fecha de Egreso de UCI

Frecuencia Respiratoria mayor de 30/min si /no

-Saturación de O2 menor de 93% respirando aire ambiental si/ no

-PaFiO2 (relación de la presión arterial de oxígeno menor de 300 mmHg si /no

-Infiltrados pulmonares mayores del 50% dentro de las primeras 24 -48 hs por imágenes (Rx o Tc) . si /no

Falla respiratoria si/no

-Shock séptico si/no

-Falla multiorganica si/no

Enfermedad grave si/no

Progresión a enfermedad grave si/ no

Riesgo de vida si/no

Ingreso a ARM si /no

Fecha de Ingreso a ARM

Fecha de Salida de ARM

Tratamientos experimentales concomitantes

Otros Componentes de la Sangre transfundidos dentro de las 24 hs de la administración del plasma convaleciente

N de Unidad del Primer Plasma Transfundido

N de Unidad del Segundo Plasma Transfundido

Fecha Primer Plasma Transfundido

Hora Primer Plasma Transfundido



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

Fecha Segundo Plasma Transfundido

Hora Segundo Plasma Transfundido

Eventos Adversos Serios (dentro de las 6 horas posteriores a la transfusión de plasma convaleciente): CON FECHA Y HORA DE INICIO

Muerte

Injuria Pulmonar aguda Asociada a la Transfusión (TRALI)

Sobrecarga Circulatoria Asociada a la Transfusión (TACO)

Reacción Anafiláctica Severa

Reacción Alérgica que requiera de mayor intervención que antihistamínicos

Reacción hemolítica severa

Reacción infecciosa

Ninguna

Eventos Adversos Serios ocurridos hasta 7 días post transfusión CON FECHA Y HORA DE INICIO

Arritmia ventricular que requiere tratamiento

Arritmia auricular que requiere tratamiento.

Fibrilación auricular que requiere tratamiento

Paro cardiaco

Necesidad de ECMO o asistencia ventricular

Complicación tromboembólica o trombótica

Necesidad de un mayor soporte de oxígeno (desde la transfusión)

Necesidad de ventilación mecánica (desde transfusión)

Presión arterial baja sostenida (PAS <80 o necesidad de soporte medico activo)

Otros EAS no enumerados

Conducta ante la reacción adversa al plasma convaleciente

Se continuó con la administración de plasma

Se suspendió definitivamente la administración de plasma

Se suspendió temporalmente la administración de plasma

Ninguna

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
44

3392

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- Asociación del EAS con la transfusión de plasma
- Definitivamente relacionada
- Probablemente relacionada
- Posiblemente relacionada
- Probablemente no relacionada
- Definitivamente no relacionada

Anexo 3

Acuerdo de confidencialidad entre los investigadores

En el marco del Proyecto de Investigación

titulado.....

Con Fecha:

Se acuerda que,

1. El acceso a la información recabada en el estudio contará con los recaudos establecidos por las normas éticas y legales que la protegen (Ley 25326 de protección de datos personales)
2. Los datos obtenidos no podrán utilizarse con fines distintos a los que motivaron su obtención
3. Los investigadores preservarán la identidad de los titulares de los datos mediante mecanismos de disociación (la información no podrá asociarse, fuera de motivos científicos, a persona determinada ni determinable).

En el caso de la publicación o presentación de los resultados, se acordará de común acuerdo la modalidad y lista de autores, haciendo mención en todos los casos a la participación de ambas instituciones y preservando los recaudos mencionados en el punto "1" del presente Acuerdo.

Firma y Aclaración Investigador Principal
Institución.....

Firma y Aclaración Investigador Principal
Dirección de Sangre y Medicina Transfusional
IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
45



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)



Ministerio de Salud Argentina

Ministerio de Salud de la Nación

Anexo 4 Consentimiento Informado del Paciente

A Usted le han diagnosticado la enfermedad por el virus COVID 19. Esta, es una enfermedad transmitida por contacto interhumano a través de las microgotas de saliva y/o secreción nasal de las personas infectadas. Algunos de los síntomas de la enfermedad incluyen fiebre, tos, dolor de cabeza, y dificultad para respirar. La enfermedad puede ser grave y llevar a la muerte a pacientes adultos mayores o a aquellos que tienen ciertos problemas de salud.

Dado que hasta el momento no hay terapéutica específica aprobada para esta enfermedad, existe gran interés en desarrollar investigaciones acerca del uso de plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19, siendo el investigador responsable.....

Salvo algunos tratamientos experimentales, actualmente no hay disponible ninguno totalmente efectivo para tratar el COVID 19, tampoco alguna vacuna para prevenirlo. Si se pudiera encontrar un tratamiento para COVID 19, salvaría muchas vidas. Existen personas, que se han recuperado de la enfermedad por COVID 19, y lo hicieron porque sus organismos han producido anticuerpos (defensas), y así les permitió combatir a la enfermedad. Estas personas tienen esos anticuerpos en su sangre y permanecen en el organismo probablemente por varios meses. Es probable que los pacientes como Ud, actualmente enfermos, podrían mejorar más rápido si recibieran el plasma (la parte líquida de la sangre) de aquellas personas que han producido esos anticuerpos con capacidad de actuar contra el COVID-19. Pero no lo sabemos con certeza. Es posible que un paciente con COVID 19 no se recupere, incluso después de recibir el plasma de una persona que se ha recuperado de COVID-19.

Considerando que actualmente no existe una opción de tratamiento específica, y que su condición clínica pone en peligro su vida, nos parece adecuado intentar utilizar este plasma como un tratamiento alternativo al que Ud se le está realizando. Por este motivo en esta Institución, se le brindará la oportunidad de recibir plasma donado por personas recuperadas para evaluar su efectividad. Entonces, necesitamos que Ud. nos brinde la autorización, como paciente gravemente enfermo por el COVID-19, para que se le efectúe este tratamiento experimental en el marco de un Programa de Acceso Extendido, y así podamos evaluar la seguridad y eficacia del este tratamiento. Esta alternativa terapéutica está autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación a través

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
46

	Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)	 Ministerio de Salud Argentina
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

de la Res. 783/2020 (**Plan estratégico para regular el uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos**), coordinado por la Dirección de Sangre y Medicina Transfusional, fue previamente autorizada por el Comité de Bioética, se lleva a cabo bajo la responsabilidad del Dr. de (nombre de la institución).....

Como responsables de su salud, es necesario que Ud. nos diga si está de acuerdo en que le administremos el plasma obtenido de una persona recuperada de COVID 19, como un tratamiento empírico, o sea basado en la experiencia clínica y en la observación de los resultados. No estamos seguros si este tratamiento será efectivo, tampoco si tendrá algún efecto secundario potencialmente nocivo, como en toda transfusión de sangre y componentes.

En muchas otras afecciones, ya se ha usado tanto sangre como plasma y, en general, ha sido muy seguro. Sin embargo toda transfusión conlleva el riesgo de presentar reacciones adversas, como reacciones alérgicas, sobrecarga circulatoria por la transfusión o daño pulmonar con dificultad de respirar profundamente y transmisión de infecciones, incluido VIH, hepatitis B, hepatitis C, Chagas, sífilis, brucelosis, HTLV I-II; No obstante, el riesgo de estas infecciones es muy bajo. Ud. debe saber en esta transfusión de plasma sólo se utiliza la unidad estudiada para las infecciones mencionadas, tal como lo obliga la Ley de Sangre N° 22.990 y las Normas Técnicas y Administrativas Res. N° 797/2013 y los Criterios para la Selección de Donantes de Sangre (Res. 1507/2015), además de las pruebas de compatibilidad con su sangre. Sólo en caso que el donante de plasma se encuentre en la etapa de inicio de alguna infección (período ventana) las pruebas señaladas podrían no detectarlo. Además, este plasma será controlado con pruebas de biología molecular (PCR) para el COVID-19, y se utilizará la técnica de ELISA para confirmar que el plasma tiene anticuerpos contra el COVID-19. A pesar de todos estos resguardos eventualmente usted puede presentar otros efectos secundarios que se desconocen por el momento y que tal vez incluyan lesiones graves o dolor fuerte, discapacidad o muerte

El plasma de donante recuperado de COVID 19 le será administrado a Ud. en una vena, utilizando una aguja estéril de un solo uso, durante aproximadamente una hora. Se le administrarán, cada vez, aproximadamente 300 ml. de plasma, en dos o tres ocasiones. Dependiendo de la evolución de la enfermedad, después de este tratamiento, quizás podría repetirse el tratamiento en los días siguientes.

Debido a que hasta ahora, esta terapia no se ha probado en humanos para el tratamiento de la infección por COVID-19, se desea evaluar si es efectividad, y segura. Por lo tanto registraremos tanta información sobre usted y su respuesta al tratamiento, como sea posible.



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma
convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19
(PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

Ud. debe saber que puede negarse a recibir el tratamiento experimental que aquí se le ofrece. También puede interrumpirlo en cualquier momento del tratamiento. Si desea interrumpirlo, informe a su médico. Su decisión no le impedirá obtener la atención habitual que todos los pacientes reciben en este centro.

Sepa que no podemos garantizar que este tratamiento sea eficaz porque no tenemos la seguridad de cuán efectivo es el plasma para tratar la enfermedad del COVID 19. Sin embargo, de acuerdo a lo que hemos investigado sobre experiencias internacionales, creemos que este tratamiento podría serlo para mejorar la evolución de la enfermedad. Este tipo de plasma se ha utilizado para muchas otras enfermedades, y en general ha sido eficaz y seguro.

Usted debe saber que el plasma que recibirá proviene de un donante voluntario, a quien se lo ha habilitado para donar luego de haber sido seleccionado de acuerdo a la Ley de Sangre N° 22.990 y las Normas Técnicas y Administrativas vigentes. Además, el plasma fue obtenido observando los estándares de calidad.

Reiteramos que usted puede elegir recibir este tratamiento o no. Su elección no afectará la atención que está recibiendo en el centro. Siempre haremos nuestro mejor esfuerzo para cuidarlo. Si se acepta recibir este tratamiento, también nos ayudará a saber si la transfusión de este tipo de plasma es efectiva para Ud. y para otros pacientes.

La información que recopila (nombre de la Institución).....
.....y el Dr.
.....durante el tratamiento experimental que se le
realizará será guardada de manera confidencial y codificada (anónima) de acuerdo con
las regulaciones y leyes locales. Su nombre no aparecerá en ninguna publicación,
conferencia o presentación de los datos o resultados de este estudio. Toda la
información que se recopile bajo la forma de datos o muestras se guardará por el plazo
de 15 años en archivos digitales protegidos con contraseña o en armarios bajo llave que
sólo pueden ser accedidos por personal autorizado del estudio. Se compartirá también
esa información médica con las autoridades reguladoras correspondientes, entre ellas,
la Dirección de Sangre y Medicina Transfusional del Ministerio de Salud de la Nación. Las
muestras se conservarán por un período de 15 años, ya que pueden ser de utilidad para
futuras investigaciones. Las mismas no serán utilizadas para fines comerciales. Si usted
no autoriza la conservación de las muestras éstas serán destruidas una vez que finalice
el estudio. Usted puede solicitar la destrucción de las muestras en cualquier momento
comunicándose con nosotros (es el investigador principal, garante del estudio) La
Dirección Nacional de Protección de Datos Personales, dependiente de la Agencia de
Acceso a la Información Pública, organismo de control 25.326, tiene la atribución de
atender consultas, denuncias o reclamos que se interpongan con relación a cualquier

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
48

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

cuestión respecto de la protección de los datos personales. A tal efecto, podrás dirigirte a: Avenida Presidente General Julio Argentino Roca 710 – CABA 2º piso, www.argentina.gob.ar/aaip

El recibir el hemocomponente es voluntario y puede renunciar a su administración en el momento que Ud. lo estime adecuado, dejando expresa constancia que libera de responsabilidad al Dr..... y su equipo como así a la Institución.....por los daños derivados de la lesión de bienes disponibles, conforme lo expresado en el artículo 1.720 del CCyC de la Nación.

Lugar y fecha

Yo.....DNI..... expreso mi consentimiento, dado el estado grave de mi enfermedad, para participar en calidad de paciente en el Programa de Acceso Extendido para el tratamiento experimental para la enfermedad por el virus del COVID-19. He podido leer el texto con detenimiento y he comprendido la información ahí consignada en lo relativo a su naturaleza, alcance, y probables efectos no deseados. He podido también realizar todas las preguntas que considere necesarias y me fueron respondidas de modo claro y comprensible.

Autorizo ser tratado con plasma de convaleciente obtenido por el método de aféresis, obtenido de un donante en forma voluntaria, altruista y gratuita, con fines terapéuticos y de investigación Acepto recibir plasma de convaleciente:

Si / NO

Autorizo que se almacenen mis datos y muestras para futuras investigaciones relacionadas con el COVID-19 y sin fines comerciales, de modo anónimo y confidencial

SI / NO

Nombre y Apellido del paciente/representante legal:

DNI: Firma:

Nombre y Apellido de Testigo: DNI: Firma:

Nombre y apellido del profesional informante:

Matricula:

Firma:

Mail del Comité de Ética:

Anexo 5 Consentimiento Informado del Donante



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma
convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19
(PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

La enfermedad por el virus del síndrome agudo respiratorio severo (SARS) coronavirus 2 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa que se ha convertido en una gran preocupación en todo el mundo, declarado por la OMS una pandemia. Las características clínicas de la enfermedad son muy variables, se describen cuadros leves en un 81%, cuadros graves en un 14%, enfermedad crítica en un 5%, con una tasa de mortalidad de 2.3%

Dado que hasta el momento no hay terapéutica específica aprobada para esta enfermedad, existe gran interés en desarrollar investigaciones acerca del uso de plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19, siendo el investigador responsable.....

Cuando una persona contrae un virus como COVID-19, su sistema inmunitario crea anticuerpos para combatir el virus. Estos anticuerpos se encuentran en el plasma, que es la parte líquida de la sangre. El plasma con estos anticuerpos para combatir infecciones se llama "plasma de convaleciente". A través de un proceso de donación de sangre, este plasma rico en anticuerpos se puede recolectar de una persona recuperada y luego se transfunde a un paciente enfermo ya que podría ayudar a acelerar su proceso de recuperación

El plasma convaleciente humano se ha utilizado con éxito para la prevención y tratamiento de otras infecciones y, por lo tanto, podría proporcionar una opción terapéutica de COVID-19, asociada a la ventaja de su disponibilidad a través de la donación de plasma de personas que se han recuperado de la enfermedad. Dado que no hay certeza que este tratamiento funcione en pacientes con diagnóstico de COVID-19, el Ministerio de Salud de la Nación coordina un Ensayo Clínico Nacional para probar la eficacia y la seguridad del tratamiento con plasma convaleciente COVID-19 que se realiza en centros de salud asociados al proyecto.

Para poder desarrollar el citado Ensayo Clínico Nacional necesitamos de su colaboración como donante de sangre y /o componentes por aféresis (siguiendo los lineamientos de la Ley Nacional de Sangre N° 22.990, en especial lo dispuesto por el capítulo XV, su decreto reglamentario 375/89 y Resolución N° 797/2013). Sin embargo, para incluirse como colaborador debe cumplir ciertos requisitos. En primer lugar, haber padecido la enfermedad COVID-19 y estar recuperado de la misma. En segundo lugar, responder un cuestionario acerca de enfermedades previas, crónicas o agudas, que haya padecido y también acerca de ciertos hábitos y costumbres. Estos requisitos son necesarios para evaluar su condición de donante potencial. Debe usted saber que toda la información recabada será debidamente anonimizada con el objetivo de resguardar la más completa confidencialidad.

IF-2020-40689303-APN-DMT#MS
50

	<p>Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de plasma convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)</p>	 <p>Ministerio de Salud Argentina</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Previamente a la colecta plasma se le extraerán a usted muestras de sangre y (según la necesidad) de secreción nasofaríngea para realización de las pruebas requeridas para la detección de infecciones transmisibles por transfusión y otras determinaciones que aseguran tanto el resguardo de su salud respecto a la donación de plasma como de la calidad del producto a transfundir. En caso de obtener un resultado no conforme, le será fehacientemente comunicado

Toda la información que usted proporcione, así como los resultados de las pruebas, serán tratados de manera confidencial. Los datos obtenidos no podrán utilizarse con fines distintos a los que motivaron su obtención y los investigadores preservarán la identidad de los titulares de datos mediante mecanismos de disociación (la información no podrá asociarse, fuera de motivos científicos, a persona determinada ni determinable). Asimismo la persona que recibirá la transfusión de no sabrá quién se la ha proporcionado la sangre. Su identidad será protegida.

El procedimiento que se le realizará consiste en la extracción de sangre por una vena. Luego, a través de un equipo descartable y de un solo uso, denominado separador celular (método aféresis), se separará la sangre en sus distintos componentes: los glóbulos rojos, plaquetas, leucocitos. Parte de ese plasma regresará a su organismo a través de la misma vena, excepto el volumen de plasma donado (entre 400 y 600 ml). Es posible que aparezcan hematomas en el sitio de punción, hormigueos en la cara y/o manos atribuidos al anticoagulante utilizado. Otras manifestaciones que se pueden presentar son: mareos, náuseas o vómitos que son transitorios y excepcionalmente desmayos convulsiones, arritmias e infección. Debe usted saber que se trata de un procedimiento de rutina en el Banco de Sangre y que los profesionales a cargo tomarán todas las medidas para minimizar la ocurrencia de los efectos no deseados y para tratar posibles complicaciones a través de métodos terapéuticos y farmacológicos, siempre contando con su autorización.

Puede ocurrir también que luego del procedimiento sus plaquetas, glóbulos rojos y plasma pueden reducirse transitoriamente a un nivel que no implica riesgo para su salud, dado que son regenerados por el organismo de forma inmediata. De todos modos, recuerde que su participación es libre y voluntaria. No habrá costos económicos para usted en todo lo relacionado con esta donación y tampoco recibirá ningún pago por su colaboración como donante de plasma convaleciente. Asimismo, tiene usted el derecho de discontinuar la donación en cualquiera de sus instancias, revocando este consentimiento cuando así lo considere. Las unidades de plasma obtenidas a partir de la sangre que usted done, se transfundirán exclusivamente a pacientes incluidos en el protocolo de investigación, pero podrán también se administradas a pacientes críticos



Protocolo de **ACCESO EXTENDIDO** para el uso de plasma
convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19
(PAE PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

según la figura de “uso compasivo” previsto por las normativas internacionales en ética de la investigación, combinando de este modo la actividad de investigación con la función asistencial.

Al finalizar el estudio usted podrá ser informado de las conclusiones obtenidas, entendiéndose que estos resultados serán comunicados de modo abierto y gratuito a todos los profesionales de la salud y, en general, a la comunidad.

Lugar y fecha

Yo..... DNI..... expreso mi consentimiento para participar en calidad de donante del Ensayo Clínico Nacional para el tratamiento experimental para la enfermedad por el virus del COVID-19. He podido leer el texto con detenimiento y he comprendido la información ahí consignada en lo relativo a su naturaleza, alcance, y probables efectos no deseados. He podido también realizar todas las preguntas que considere necesarias y me fueron respondidas de modo claro y comprensible.

Por lo tanto, autorizo la extracción selectiva del plasma por el método de aféresis, en forma voluntaria, altruista y gratuita, con fines terapéuticos y de investigación. Autorizo también, que en caso de ser necesario, se me realicen los procedimientos correspondientes a atender los posibles efectos secundarios de la extracción.

Nombre y Apellido: _____ DNI: _____ Firma _____
Nombre y apellido del profesional informante: _____
Matricula: _____
Firma: _____
Mail o teléfono de contacto del investigador principal: _____
Mail del Comité de Ética: _____

3392



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2020-40689303-APN-DMT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 25 de Junio de 2020

Referencia: EX-2020-38494271- -APN-DD#MS --Protocolo de ACCESO EXTENDIDO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 52 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 13:27:53 -03:00

María Susana Pisarello
Directora
Dirección de Medicina Transfusional
Ministerio de Salud

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.06.25 13:27:54 -03:00

