



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



Ministerio de Salud
Argentina

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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



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 incluyo 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.



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



Ministerio de Salud
Argentina

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 sobrevivencia 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

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,



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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 involucren 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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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 exagera 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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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 venoso⁵⁵ 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-19⁵⁶

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

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.



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

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.



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



Ministerio de Salud
Argentina

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



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 testeada 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 tomara 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:



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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



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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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 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.



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

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.⁶⁶La 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 ⁷¹Los 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. ⁷⁶La 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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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>



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 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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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>.



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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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-transfusionnels/alt/transfusion-eng.pdf>

⁸⁰ Agence Nationale de Securite du Medicament et des Produits de Sante. Rapport d'activite hemovigilance 2016. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/eb4a3a3c16eecd5743fe0931100a01.pdf

⁸¹ Revised international surveillance case definition of transfusion- associated circulatory overload: a classification agreement validation study Wiersum -Osselton, Johan na 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 Rev 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, Arduzzo LR, Biló 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



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



Ministerio de Salud
Argentina

¹⁰⁰ 16 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 direccionsangreghemoderivados@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 cursando 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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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.



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. 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



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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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



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



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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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.



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



Ministerio de Salud
Argentina

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 trasmisibles 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, entendiendo 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:



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

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

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.