



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

Investigador Principal Silvina Kuperman (Hospital Garrahan).

Investigador Principal: Oscar Torres (AAHlyTC).

Investigador Principal: Guillermo Chiappero (SATI)

Investigador Principal: Mónica Quinteros (SATI)

Investigador Principal: María Susana Pisarello (DiSaMeT).

Investigador Principal del Programa: Daniel Fontana (DiSaMeT).

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

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

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

INTRODUCCION

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

Utilización del tratamiento con inmunización pasiva en otras enfermedades

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

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

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

Utilización del tratamiento con inmunización pasiva en Covid 19

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

Riesgos potenciales asociados con la transfusión de plasma convaleciente

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

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

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

Las 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).⁵⁶ Los niveles de IL-6 pueden correlacionarse con gravedad de la enfermedad y un perfil procoagulante. ⁵⁷



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

Seguridad del plasma convaleciente covid 19

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

Justificación de la Dosis

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

OBJETIVOS

Objetivos primarios

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

Objetivos secundarios

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

Parámetros Clínicos

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



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



**Ministerio de Salud
Argentina**

Carga Viral /Biomarcadores de Covid19

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud Argentina

Modelos de Score de Gravedad Utilizados en el Estudio

1. APACHE II

The APACHE II Severity of Disease Classification System

Physiologic Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature - rectal (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart Rate	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiratory Rate (nonventilated or ventilated)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation (mmHg) a. FiO ₂ > 0,5 use A-aDO ₂ b. FiO ₂ < 0,5 use PaO ₂	a ≥500 b	350-499	200-349		<200 > 70	61-70		55-60	<55
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Sodium (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum Potassium (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Creatinine (mg/dl, Double point score for acute renal failure)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
White Blood Count (in 1000/mm ³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow-Coma-Scale (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								
Serum HCO₃ (venous, mmol/l, use if no ABGs)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
A = Total Acute Physiology Score APS	Sum of the 12 individual variable points								
B = Age Points	C = Chronic Health Points								
≤44 years 0 points 45-54 years 2 points 55-64 years 3 points 65-74 years 5 points ≥75 years 6 points	If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows: a. For nonoperative or emergency postoperative patients – 5 points b. For elective postoperative patients – 2 points								
APACHE II Score = Sum of A (APS points) + B (Age points) + C (Chronic Health points)									

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

2. SOFA



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



Ministerio de Salud Argentina

Table 1. Sequential Organ Failure Assessment Score

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

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

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

3. NEWS 2

Chart 1: The NEWS scoring system

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

JUSTIFICACION DEL DISEÑO DEL ESTUDIO

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

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

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

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

POBLACION DE ESTUDIO

Criterios de Inclusión del paciente

1. Pacientes mayores a 18 años



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

Criterios de Exclusión del Paciente

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



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



**Ministerio de Salud
Argentina**

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

10. Colagenopatías

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Procedimientos Generales

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

Flujograma de los procedimientos con los sujetos





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



Ministerio de Salud
Argentina

Intervención

Procedimiento para la Obtención del Plasma Convaleciente Covid 19

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

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

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

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

Procedimiento para la titulación de anticuerpos

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

Dosis de plasma convaleciente

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

Procedimiento de Administración del Plasma Convaleciente

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

1. Solicitud de transfusión:

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

2. Consentimientos Informados:

Es obligatorio, previo a la transfusión, obtener:

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

3. Pruebas pre transfusionales:

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

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

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

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

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

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

5. Preparación de la Unidad:

El plasma convaleciente debe ser descongelado en equipos diseñados para tal fin o bien ser descongelado a temperaturas entre 30 y 37° en baños termostatizados. 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.



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

7. Detección, notificación y evaluación de reacciones adversas:

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

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

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

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

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

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

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

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

Registrar los datos requeridos en los registros institucionales correspondientes.

Dar aviso al Investigador Principal de la propia institución.

8. Registros:

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

Tratamientos concomitantes

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

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

Criterios de suspensión del tratamiento

1. Efectos adversos relacionados a la transfusión de plasma

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

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

METODO DE RECOLECCION DE DATOS Y PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

Estimación del tamaño muestral

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

Métodos Estadísticos

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

Las variables categóricas se resumirán como proporciones o porcentajes.

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

Definición Operativa de Variables Definidas por las sociedades

Ver Anexo II Formulario de recolección de datos

MONITOREO DE LA SEGURIDAD

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

Definición de eventos adversos y requisitos para su notificación

Eventos adversos (EA)

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

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

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



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



**Ministerio de Salud
Argentina**

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

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

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

Cada evento adverso debe ser evaluado para determinar:

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

Relación de causalidad con el tratamiento en estudio

1. Definitivamente relacionada con el tratamiento en estudio:

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

2. Probablemente relacionada con el tratamiento en estudio:

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



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



**Ministerio de Salud
Argentina**

3. Posiblemente relacionada con el tratamiento en estudio:

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

4. Probablemente no relacionada con el tratamiento en estudio:

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

5. Definitivamente no relacionada con el tratamiento en estudio:

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

Eventos adversos serios (EAS)

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

- Es letal.

- Pone en riesgo la vida.

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

- Provoca una discapacidad/incapacidad persistente o significativa.

- Constituye una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

- Requiere hospitalización o la prolongación de una hospitalización existente, a menos que la hospitalización sea para:

- Tratamiento de rutina o monitoreo de la indicación estudiada, no asociada con ningún deterioro de la afección

- Tratamiento programado o preplanificado para una afección preexistente que no está relacionada con la indicación en estudio y no ha empeorado desde que se firmó el consentimiento informado

- Razones sociales y cuidado temporal en ausencia de cualquier deterioro en la afección general del sujeto

- Tratamiento de emergencia ambulatorio para un evento que no cumpla con ninguna de las definiciones de EAS proporcionadas anteriormente y que no derive en la hospitalización del sujeto

- Es médicamente significativo, Ej. definido como un evento que pone en peligro al sujeto o puede requerir una intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los desenlaces clínicos mencionados anteriormente:



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



Ministerio de Salud
Argentina

Notificación de EAS

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

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

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

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

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

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

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

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS CON LA TRANSFUSION DE PLASMA

1. Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

Criterios diagnósticos⁸³:

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

A. Compromiso respiratorio agudo o que empeora

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

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

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

Criterios diagnósticos:⁹²

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

A. i. Inicio agudo

ii. Hipoxemia ($Pa / Fi \leq 300$ o $SpO_2 < 90\%$ en aire ambiente).

iii. Evidencia clara de edema pulmonar bilateral en imágenes (Radiografía de tórax, tac o ecografía)

iv. No hay evidencia de hipertrofia ventricular izquierda o, si está presente, no es la principal contribuyente de la hipoxemia

B. Inicio durante o dentro de las 6 horas de la transfusión

C. Sin relación temporal con un factor de riesgo alternativo para SDRA

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

a. Los resultados descritos en las categorías a y b de TRALI Tipo I, y

b. Estado respiratorio estable en las 12 horas previas a la transfusión

4. Reacciones Alérgicas – Anafilácticas

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

Reacciones transfusionales hemolíticas agudas

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

Reacciones febriles no hemolíticas

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

PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

MONITOREO DEL ESTUDIO

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

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

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



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



**Ministerio de Salud
Argentina**

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

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

CONSIDERACIONES ETICAS Y REGULATORIAS

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

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

Confidencialidad

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

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



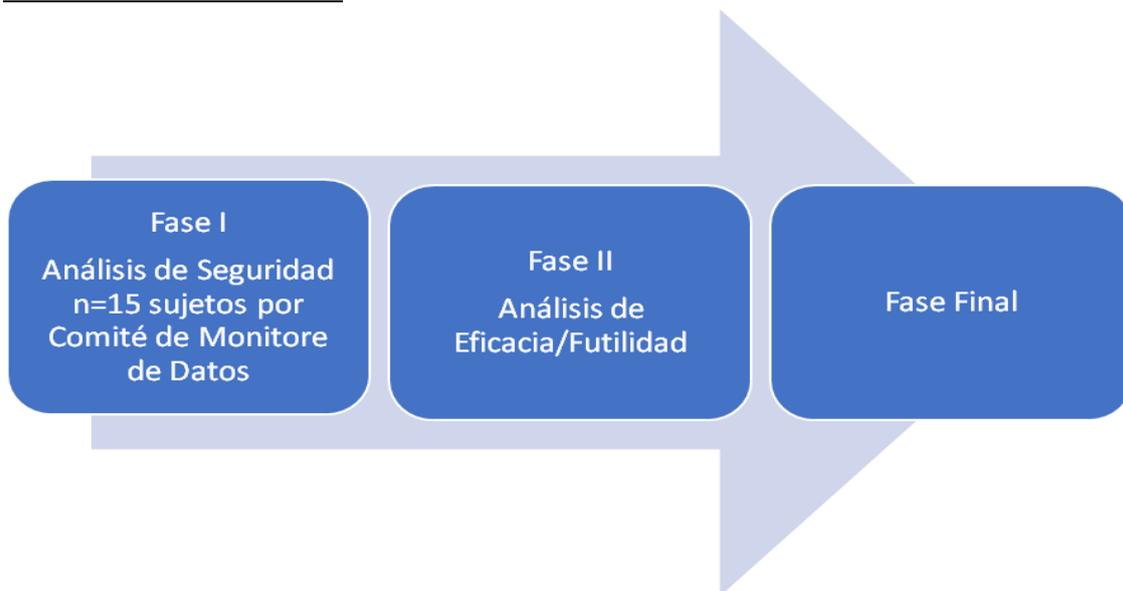
Ensayo Clínico Nacional para evaluar la seguridad y eficacia del uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (ECN PCC19)



Ministerio de Salud
Argentina

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

FLUJOGRAMA DEL ESTUDIO



CRONOGRAMA DE TRABAJO

Fecha estimada de iniciación: 1 de junio de 2020

Fecha estimada de finalización: 30 de noviembre 2020

AMBITO DE ESTUDIO E INSTITUCIONES PARTICIPANTES

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

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

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

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

Sanatorio Güemes: Dr. Palizas Fernando

Hospital Nacional Alejandro Posadas: Dra. Constanza Arias



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

Hospital Pirovano (El Hospital debe designar investigador UTI)

Hospital Durand (El Hospital debe designar investigador UTI)

ANEXOS

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

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

Anexo 3: Acuerdo de confidencialidad de datos

Anexo 4: Modelo de Consentimiento Informado de Pacientes

REFERENCIAS

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

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

⁷ Casadevall A, and Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1995;21:150-61

⁸ Casadevall A, Dadachova E, and Pirofski L. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nature Microbiol Rev*. 2004;2: 695-703

⁹ Zhang JS, Chen JT, Liu YX, Zhang ZS, Gao H, Liu Y, Wang X, Ning Y, Liu YF, Gao Q, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *Journal of medical virology*. 2005;77(2):147-50

¹⁰ Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, Chan P, Wong KC, Leung CB, and Cheng G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2005; 24(1):44-6.

¹¹ Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PK, Peng MY, Wan HL, Chen JH, Hu BS, Perng CL, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005; 56(5):919-22

¹² Ko JH, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, Kim YJ, Park JK, Chung CR, Kang ES, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antiviral therapy*. 2018; 23(7):617-22

¹³ Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, Al-Dawood A, Al-Qahtani S, Al-Omari A, Al-Hameed F, et al. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-283 CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases*. 2016; 22(9):1554-61.

¹⁴ Zhang JS, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol*. 2005;77(2):147-150

¹⁵ van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, and van Kasteren PB. Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. *Frontiers in immunology*. 2019;10(548),

¹⁶ Gunn BM, Yu WH, Karim MM, Brannan JM, Herbert AS, Wec AZ, Halfmann PJ, Fusco ML, Schendel SL, Gangavarapu K, et al. A Role for Fc Function in Therapeutic Monoclonal Antibody-Mediated Protection against Ebola Virus. *Cell host & microbe*. 2018; 24(2):221-33. e5

¹⁷ Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 447-56

¹⁸ Hung IFN, To KKW, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2013;144: 464-73.

¹⁹ Maiztegui, J. I., Fernandez, N. J., & de Damilano, A. J. (1978). Reducción de la mortalidad en la fiebre hemorrágica argentina (FHA) mediante el tratamiento con plasma inmune. *Medicina (B. Aires)*, 38, 743.



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



**Ministerio de Salud
Argentina**

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

³⁵ Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

⁵⁶ Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹⁹ 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

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



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



**Ministerio de Salud
Argentina**

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

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

Anexos

Anexo 1



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



**Ministerio de Salud
Argentina**



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

MODALIDAD 1:

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

MODALIDAD 2:

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

2. Convocatoria de donantes

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

3. Elegibilidad del Donante

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

4. Colecta de PCC19

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

5. Etiquetado

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

6. Cadena de Frio de PC COVID-19

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

7. Liberación de la unidad

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

8. Trazabilidad

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

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

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



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



**Ministerio de Salud
Argentina**

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

2. Todo el proceso: la selección de los donantes, procesamiento, etiquetado, almacenamiento y distribución, deberá ser realizado en una Institución específicamente autorizada por la Autoridad Jurisdiccional sanitaria correspondiente y por la DISAMET. Dichas instituciones deben disponer de todas las garantías que acrediten las Buenas Prácticas de Manufactura.
3. Los Bancos de Sangre tendrán la obligación de registrar todos los datos requeridos del proceso inherente al Banco de Sangre asimismo de facilitar y colaborar para que se completen los datos relacionados con los pacientes que recibirán el PCC19. Hay dos sistemas de registro independiente: (1) Un sistema para el Ensayo Clínico Nacional (base Centro Coordinador Metodológico Hospital Garrahan) y (2) sistema para el Protocolo de Acceso Extendido (base Centro Coordinador metodológico DISAMET). La comunicación de reacciones y eventos adversos graves en los receptores se deberán comunicar, de manera proactiva, por los ST a los BSI o CRH quien a su vez los comunicará, sin demora, independientemente del ámbito de uso del plasma, es decir, ya sea plasma transfundido en un ensayo clínico controlado o en el uso extendido, al sistema de registro correspondiente.
4. Tal como establece las Normas Técnicas y Administrativas vigentes se garantizará a los donantes la confidencialidad de toda la información facilitada al personal autorizado relacionada con su salud, de los resultados de los análisis de sus donaciones, así como de la trazabilidad futura de su donación, de acuerdo con lo estipulados en la Ley Nacional de Sangre 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, formen parte del ensayo clínico o del acceso extendido. El objetivo es evitar fomentar falsas expectativas, así como garantizar que los posibles receptores tomen decisiones sobre el tratamiento correctamente informados, a través del proceso de consentimiento informado.

10. Anexos

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



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



**Ministerio de Salud
Argentina**

Convaleciente Covid 19

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

Anexo 2



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



Ministerio de Salud
Argentina

Confidential

Registro de donación de plasma de convalecientes
Page 1 of 8

Datos del donante

Record ID

Datos generales

DNI

(Ingresar el documento SIN puntos)

Apellido del donante

Nombre del donante

e.mail

Lugar de Residencia

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

Localidad/Barrio

Sexo/Género

- Femenino
- Masculino

Fecha de nacimiento

Antecedentes del donante

Presenta Diabetes

- Si
- No

Presenta Obesidad

- Si
- No

Presenta hipertensión arterial

- Si
- No

Bronquiolitis previa

- Si
- No

EPOC

- Si
- No

Asma

- Si
- No

12/05/2020 9:11am

projectredcap.org





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



Ministerio de Salud
Argentina

Confidential

Page 2 of 8

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

Antecedentes de exposición COVID

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

Confidential

Page 3 of 8

Se define contacto estrecho como:

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

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

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

Antecedentes tratamiento COVID

Fecha de inicio de síntomas por Covid-19

Edad al inicio de los síntomas

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

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

¿Cuales?

Fecha de primera consulta

Establecimiento donde realizó la primera consulta

Tratamiento

- Ambulatorio
- Internación

Fecha de internación

Establecimiento de internación

Terapia Intensiva

- Si
- No

Fecha de internación UCI

Requerimiento ARM

- Si
- No

12/05/2020 9:11am

projectredcap.org





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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 4 of 8

Fecha de alta por Covid 19 _____

Días de internación por COVID _____

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

Si
 No

Fecha de primera prueba negativa PCR de vías aéreas superiores _____

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

Si
 No

Fecha de segunda prueba negativa PCR de vías aéreas superiores _____



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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Registro de donación de plasma de convalecientes
Page 5 of 8

Informacion de Unidad Donada

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

12/05/2020 9:11am

projectredcap.org





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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 6 of 8

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

Confidential

Page 7 of 8

Reacciones adversas a la donación

Reacción vasovagal

- Leve
- Moderada
- Severa
- No presenta

Reacción vasovagal Leve

- Mareos
- Náuseas
- Debilidad
- Palidez
- Visión Borrosa
- Sudoración
- Vómitos
- Lipotimia
- Cianosis
- Taquipnea
- Descenso TAM < 15 mmHg
- Somnolencia

Reacción vasovagal moderada

- Tetania
- Temblor
- Cefalea intensa
- Pérdida de conciencia < 30 seg
- Disnea
- Taquicardia sostenida
- Bradicardia sostenida
- Descenso TAM 15-30 mmHg

Reacción vasovagal severa

- Convulsiones
- Pérdida de conciencia \geq 30 seg
- Traumatismo por caída
- Incontinencia urinaria
- Descenso TAM $30 \geq$ mmHg

Reacción adversa por venopunción

- Leve
- Moderada
- Severa
- No presenta

RAD por venopunción leve

- Hematoma < 1 cm
- Dolor-Ardor
- Infección local

RAD por venopunción moderada

- Hematoma \geq 1 cm

RAD por venopunción severa

- Lesión arterial
- Síndrome compartimental
- Lesión nerviosa
- Causalgia
- Fístula arterio venosa
- Tromboflebitis/Celulitis

RAD por ACD

- Leve
- Moderada
- Severa
- No presenta



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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 8 of 8

RAD por ACD Leve

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

RAD por ACD Moderada

- Dolor Precordial
- Hipertensión arterial

RAD por ACD Severa

- Paro cardiorespiratorio

Comunicación postdonaciones



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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

*Plasma Convaleciente
Page 1 of 14*

Datos del paciente

Record ID _____

Historia Clínica _____

Apellido _____

Nombre _____

Fecha de nacimiento _____

Fecha de internación _____
(Fecha de internación en la institución)

Edad _____

Comorbilidades

Obesidad Si
 No

Hipertensión Si
 No

Diabetes Si
 No

Tabaquismo Si
 No

Fecha de inicio de los síntomas _____



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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 2 of 14

The APACHE II Severity of Disease Classification System

Physiologic Variable	-4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature - rectal (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart Rate	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiratory Rate (nonventilated or ventilated)	≥20	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation (mmHg)	a. $FiO_2 > 0.5$ use $A-aDO_2$								
	≥500	350-499	200-349		<200				
	b. $FiO_2 < 0.5$ use PaO_2								
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Sodium (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum Potassium (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Creatinine (mg/dl, Double point score for acute renal failure)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
White Blood Count (in 1000/mm ³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow-Coma-Scale (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								
Serum HCO ₃ (venous, mmol/l, use if no ABGs)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
A = Total Acute Physiology Score APS	Sum of the 12 individual variable points								
B = Age Points	C = Chronic Health Points								
≤44 years	0 points								
45-54 years	2 points								
55-64 years	3 points								
65-74 years	5 points								
≥75 years	6 points								
If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows:									
a. For nonoperative or emergency postoperative patients - 5 points									
b. For elective postoperative patients - 2 points									
APACHE II Score = Sum of A (APS points) + B (Age points) + C (Chronic Health points)									

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



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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 3 of 14

Clasificación APACHE II									
Variables fisiológicas									
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal (C°)	<input type="radio"/>								
Presión Arterial Media	<input type="radio"/>								
Ritmo cardíaco	<input type="radio"/>								
Frecuencia respiratoria	<input type="radio"/>								
Oxigenación	<input type="radio"/>								
Ph arterial	<input type="radio"/>								
Sodio sérico	<input type="radio"/>								
Potasio sérico	<input type="radio"/>								
Creatinina sérica	<input type="radio"/>								
Hematocritos	<input type="radio"/>								
Recuento de glóbulos blancos	<input type="radio"/>								
Escala de coma de Glasgow (GCS)	<input type="radio"/>								
HCO2 Serico	<input type="radio"/>								

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

Confidential

Page 4 of 14

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

18/05/2020 6:15pm

projectredcap.org





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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 5 of 14

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

Confidential

Plasma Convaleciente
Page 6 of 14

Tratamiento

En cuantas dosis recibió el plasma?	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2
Número de identificación de la unidad de plasma	_____
Número de identificación de la segunda unidad de plasma	_____
Fecha primera dosis de plasma	_____
¿Tuvo efectos adversos relacionados con la primera dosis?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Tener en cuenta los eventos adversos DENTRO de las 6 horas de la transfusión)
Evento adverso 1	_____
Evento adverso 2	_____
Evento adverso 3	_____
¿Requirió alguna conducta para mitigar la reacción adversa al plasma?	<input type="checkbox"/> Disminuir la velocidad de infusión <input type="checkbox"/> Detener la transfusión y recontinuarla <input type="checkbox"/> Detener la transfusión y no continuar <input type="checkbox"/> Fármacos <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/> No requirió intervención
¿Requirió alguna conducta para mitigar la reacción adversa al plasma?	<input type="checkbox"/> Disminuir la velocidad de infusión <input type="checkbox"/> Detener la transfusión y recontinuarla <input type="checkbox"/> Detener la transfusión y no continuar <input type="checkbox"/> Fármacos <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/> No requirió intervención
¿Requirió alguna conducta para mitigar la reacción adversa al plasma?	<input type="checkbox"/> Disminuir la velocidad de infusión <input type="checkbox"/> Detener la transfusión y recontinuarla <input type="checkbox"/> Detener la transfusión y no continuar <input type="checkbox"/> Fármacos <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/> No requirió intervención
Fecha 2da. dosis de plasma	_____
¿Por que motivo se debió transfundir la dosis completa en dos dosis?	<input type="radio"/> Deterioro de los parámetros respiratorios <input type="radio"/> Deterioro de los parámetros cardiovasculares <input type="radio"/> Otros

18/05/2020 6:15pm

projectredcap.org





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



**Ministerio de Salud
Argentina**

Confidential

Page 7 of 14

Otras causas de requerimiento de dos dosis de plasma

Qué tratamiento adicional recibió para Covid?

- Antiretrovirales
 Cloroquina/Hidroxicloroquina
 No recibió tratamiento adicional

Recibió completa la dosis de plasma?

- Yes
 No



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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

*Plasma Convaleciente
Page 8 of 14*

Codificación eventos adversos

Evento Adverso

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

Conducta ante el evento adverso

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

Asociación del EAS con la transfusión de plasma

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



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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Plasma Convaleciente
Page 9 of 14

VARIABLES CLÍNICAS

Fecha _____

El paciente está en UCI Yes No

Fecha de internación _____

News score _____

Guía para completar score NEWS

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

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

Respira espontáneamente Yes No

¿Tiene requerimiento de oxígeno? Yes No

Dispositivo Máscara venturi Cánula nasal Máscara reservorio



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



Ministerio de Salud
Argentina

Confidential

Page 10 of 14

Frecuencia respiratoria

(Ingresar el valor al momento del pase)

Aporte de oxígeno

(Litros por minuto)

Fecha de ingreso a ARM

Decúbito prono

- Si
 No

Fecha y hora

Fecha y hora de finalización

¿Se extubó?

- Yes
 No

Fecha de extubación

PaFi

Frecuencia cardíaca

¿Tiene ritmo sinusal?

- Yes
 No

¿Qué ritmo tiene?

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

Otro

Tiene drogas antiarrítmicas

- Yes
 No

Cuales

Presión arterial sistólica



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



Ministerio de Salud
Argentina

Confidential

Page 11 of 14

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



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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 12 of 14

sofaimag

Table 1. Sequential Organ Failure Assessment Score

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

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

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

Variables SOFA

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

VALOR del SOFA Score



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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

*Plasma Convaleciente
Page 13 of 14*

Variables Laboratorio

Fecha	_____
Glucemia	_____
Carga Viral	_____
Títulos de Anticuerpos anti-COVID-19	_____
Dímero D	_____
Ferritina sérica	_____
Concentración sérica LDH	_____
Proteína C Reactiva	_____
Eritrosedimentacion	_____
Hematocrito	_____
Hemoglobina	_____
Recuento de Globulos Blancos	_____
Recuento de Neutrofilos	_____
Recuento de Linfocitos	_____
Indice Neutrofilos/Linfocitos	_____
Recuento de Plaquetas	_____
Tiempo de Protrombina (Quick)	_____



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



Ministerio de Salud Argentina

Confidential

Page 14 of 14

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



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



Ministerio de Salud Argentina

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

Y.....

En el marco del Proyecto de Investigación

Titulado.....

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

Se acuerda que,

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

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

 Firma y Aclaración Investigador Principal
 Institución.....

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

Anexo 4



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



Ministerio de Salud
Argentina

Consentimiento Informado del Paciente

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

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

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

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

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

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



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



Ministerio de Salud
Argentina

6. ¿Qué pasa si no acepto participar?

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

7 ¿Puedo retirarme del estudio una vez iniciado?

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

8. ¿Cómo se van a difundir los resultados?

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

9. Tiene algún costo el participar del estudio?

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

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

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

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

SI / NO



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



**Ministerio de Salud
Argentina**

Nombre y Apellido:

DNI:

Firma

Nombre y apellido del profesional informante:

Matricula:

Firma:

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

Mail del Comité de Ética:

Lugar y fecha



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 Ensayo Clínico Nacional y Anexos

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