

Ministerio de Salud Pública

Montevideo, **17** ABR 2020

VISTO: la emergencia sanitaria consecuencia de la pandemia de SARS-COVID-19 que asola nuestro país;

RESULTANDO: I) que es necesario organizar la captación de donantes voluntarios de plasma hiperinmune entre la población de personas convalecientes del SARS-COVID-19;

II) que es necesario contar con la activa colaboración y participación de diversas instituciones vinculadas a la colecta, estudio y distribución de plasma COVID-19, así como de la red asistencial del SNIS;

III) que es necesario evaluar y demostrar la efectividad y seguridad de la transfusión de plasma COVID-19 para el tratamiento de SARS- COVID-19.

CONSIDERANDO: I) que la pandemia es causada por un agente viral nuevo por lo cual la población no cuenta con inmunidad previa y que a la fecha no existe tratamiento preventivo específico alguno;

II) que la transfusión de plasma conteniendo altas concentraciones de anticuerpos contra el virus causante del SARS-COVID-19, más allá de reportes sin una base científica sólida y los resultados obtenidos con ésta modalidad terapéutica en oportunidad de las epidemias de Ébola, SARS-MERS-2013 en influenza H1N1, que determinaran que la OMS sostenga que puede ser efectiva para limitar la enfermedad en casos seleccionados;

III) que en nuestro país a la fecha hay cierto número importante de personas convalecientes de la infección por COVID-19, que ya no existe riesgo de que trasmitan la enfermedad y que presumiblemente tienen inmunidad adquirida;

IV) que existe una red de Bancos de Sangre y Laboratorios diagnósticos especializados en condiciones de colectar, estudiar, procesar, acopiar y distribuir plasma hiperinmune de COVID-19;

V) que las personas afectadas por SARS-COVID-19 se asisten en los diversos centros asistenciales del Sistema Integrado de Salud y se encuentran bajo supervisión médica;

ATENCIÓN: a lo expuesto en la Ley 9.202 de 12 de enero de 1934;

EL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

RESUELVE:

- 1º) Créase una Comisión Especial con el objetivo de organización del acopio y distribución de plasma hiperinmune COVID-19, definir la indicación y evaluar la efectividad del mismo, así como la seguridad del tratamiento.
- 2º) Desígnese como integrante de la misma al Dr. Edgar Lima Porley, Luis Barbeito, Otto Pritsch, Gustavo Arroyo, Carlos Batthyaány, Alberto Deicas y Andrew Miller.
- 3º) Desígnase al Dr. Edgar Lima Porley en calidad de coordinador general del Proyecto.
- 4º) Los miembros integrantes de la Comisión actuarán en carácter honorario.
- 5º) La dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública pondrá a disposición de la Comisión Especial la información disponible relacionada con las personas afectadas por SARS-COVID-19 a los efectos de los fines propuestos, asegurando la confidencialidad de los datos.
- 6º) La Comisión Especial creada por esta Ordenanza, actuará durante

Ministerio de Salud Pública

el período de afectación por la pandemia de SARS-COVID-19.

- 7º) Autorízase el Protocolo de Actuación Conjunta y que forme parte de la resolución de manera que los Servicios de Medicina Transfusional y los Centros Asistenciales actúen todos dentro del mismo marco regulatorio y así asegurar los mejores resultados posibles.
- 8º) Publíquese, archívese.

Ord. N° 214

Ref. N° 001-3-1855-2020

/aa.



Dr. DANIEL SALINAS
MINISTRO DE SALUD PÚBLICA

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Los Servicios de Medicina Transfusional y los Centros Asistenciales actuarán todos dentro del mismo marco regulatorio asegurando los mejores resultados posibles. El Banco de Sangre del Servicio Nacional de Sangre donde se realizará la colecta, acopio y distribución del PCoV.

Sección B.-

El donante de plasma convaleciente.

A los efectos de éste documento el plasma de convaleciente de infección por COVID-19 obtenido se denomina PCoV. Esta es la denominación ad hoc que se le ha dado en otros países de habla hispana. No se recomienda la sigla empleada por la AABB: CCP (*convalescent COVID-19 plasma*) adoptada por los países angloparlantes desde que por su similitud con la sigla utilizada para Concentrado Plquetario (CP) puede prestarse a confusión.

El procedimiento de acceso a los posibles donantes de PCoV requerirá de la coordinación entre la Dirección de Epidemiología del M.S.P., que es donde se dispone de un listado de las personas afectadas por el COVID-19, sus datos de contacto, datos personales y de su evolución clínica y el Programa de colecta. En base a ésta información los ejecutores del Programa evaluarán caso a caso la posibilidad de que una persona pueda actuar como donante de PCoV. Se deben tomar todos los recaudos necesarios para preservar la confidencialidad de la información individual.

El Programa no considerará a todos aquellos casos de personas que cursaron la infección por COVID-19 con neumonía complicada por otra co-morbilidad y con PaFi menor de 300. Tampoco se deben considerar las personas con complicaciones de la enfermedad que no hayan sido resueltas. Si se considera necesario el Programa se comunica con el centro asistencial donde fue tratado el paciente o con el médico de cabecera de la institución que lo trató.

Se ha demostrado que el paciente cuyos síntomas clínicos de enfermedad por COVID-19 hayan desaparecido puede presentar virus COVID-19 en nasofaringe y saliva por lo cual debe continuar en aislamiento, en cuarentena estricta, a domicilio. Los virus han detectados hasta 13 días después de la resolución de los síntomas (*Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19; Lan Lan, MD Dan Xu, MD Guangming Ye, MD Chen Xia, MS Shaokang Wang, MS Yirong Li, MD, PhD Haibo Xu, MD, PhD; JAMA Published online February 27, 2020*). Para considerar los pacientes convalecientes deberán haber transcurrido 14 (28) días desde la resolución de los síntomas.

Las personas seleccionadas deben ser contactadas por el Programa donde se le hace un planteo inicial del objetivo del Programa y la utilidad del PCoV. En caso de acceder o demostrar interés de participar en el Programa se le indica comunicarse telefónicamente con los técnicos del Servicio Nacional de Sangre. Se brindarán nombres, horarios y números telefónicos.

El Servicio Nacional de Sangre agendará una entrevista con los interesados e informará al Programa de manera de que el Programa pueda llevar cabo un seguimiento y reiterar la comunicación con los no-respondedores.

En el Banco de Sangre del Servicio Nacional de Sangre, Av. 8 de Octubre 2720, la persona agendada debe ser entrevistada por un médico Hemoterapeuta, especialista en Medicina Transfusional, quien explicará más en detalle las características del procedimiento de colecta de plasma y realizará la entrevista de selección del donante siguiendo todos los requisitos establecidos en el Reglamento Técnico de Medicina Transfusional.

Selección del donante.

Para actuar como donante de PCoV, además de los requisitos habituales de cualquier donante de sangre, la persona debe:

1. Haber cursado una infección por COVID-19 confirmada por PCR (*Real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (rRT-PCR)*).
2. Ser mayor de 18 y menor de 65 años (requisito relativo).
3. Pesar más de 50 kilos (requisito relativo).
4. No presentar antecedentes de las diversas enfermedades y condiciones descalificantes establecidas en el Reglamento Técnico de Medicina Transfusional aplicables a la selección de donantes. En cada caso todo antecedente negativo debe ser evaluado por el médico Hemoterapeuta.
5. Haber transcurrido al menos 14 (28) días desde la desaparición de los síntomas.
6. Debe presentar anticuerpos IgM y/o IgG determinados por Elisa en sngre.
7. Debe tener un título de anticuerpos neutralizantes (COVID-19 enteros o “spike”) superior a 1/100. Inicialmente éste estudio se realizará en forma diferida hasta disponer de la posibilidad de realizar el mismo en un laboratorio de seguridad nivel 3.
8. Tener un capital venoso adecuado para realizar un procedimiento de plasmaféresis mecánica. No se considera factible realizar la colocación de un catéter central.
9. No debe tener antecedentes de transfusiones y en caso de personas de sexo femenino no deben tener antecedentes de multiparidad ya que pueden tener anticuerpos anti-HLA y en consecuencia la posibilidad de la complicación denominada TRALI ya que en un paciente que presenta una neumonía con insuficiencia respiratoria moderada o severa un TRALI puede ser letal.
10. No debe haber sido tratado con plasma PCoV en el último año.
11. De considerarse necesario se podrán solicitar estudios complementarios que demuestren que la persona se encuentra en condiciones de ser sometido al procedimiento de plasmaferesis y/o consultar con el médico tratante.
12. En una entrevista presencial, debe ser informado del objetivo del procedimiento, deberá demostrar comprender su participación y actuar libre y voluntariamente del mismo. Se le debe aclarar que tiene la posibilidad de retirarse en cualquier momento de su participación en el Programa sin más explicación.
13. Debe aceptar formalmente su participación en el Programa mediante la firma de un consentimiento informado.
14. Una vez aceptado como potencial donante de PCoV, se debe extraer muestras de sangre para los estudios serológicos habituales para donantes de sangre, hemograma, PCR para COVID-19 y título de anticuerpos neutralizantes.

El Servicio Nacional de Sangre debe hacer llegar las muestras a los respectivos laboratorios donde se realizarán los estudios y obtener los resultados de los mismos.

En una segunda instancia el Médico Hemoterapeuta evalúa el resultado de los exámenes solicitados. Para ser aceptado como donante los resultados deben ser:

- No-reactivos para los marcadores serológicos (VIH, Hepatitis B, Hepatitis C, HTLV, Chagas y Sífilis).
- Hemoglobina mayor de 12,5 g/dL
- PCR COVID-19 Negativa (dos estudios con 48 horas entre uno y otro)
- Título de anticuerpos neutralizantes $\geq 1/100$

Procedimiento de colecta.

La colecta de plasma PCoV se realizará mediante plasmaféresis mecánica en el Banco de Sangre del Servicio Nacional de Sangre, dependencia de A.S.S.E. Se seleccionó éste centro debido a que el mismo tiene certificación ISO vigente y cuenta con los recursos humanos, equipamiento e infraestructura necesaria para realizar la colecta, procesamiento, conservación y distribución del mismo. Cuenta con un Plan de Calidad para la colecta de plasma convaleciente, está desarrollando el Procedimiento Operativo correspondiente (Anexo I) y está organizando la capacitación de los recursos humanos necesarios. Otros centros que quieran participar del Programa deberán contar con la infraestructura necesaria para la colecta y podrán remitir el plasma convaleciente colectado al Servicio Nacional de Sangre para su procesamiento, conservación y distribución.

La colecta, procesamiento, estudios inmunohemtológicos, serológicos, conservación y distribución serán realizados aplicando los procedimientos estándar del Servicio Nacional de Sangre (ver Anexo I).

Sección C.-

Tratamiento con plasma de convaleciente COVID-19

Importante: el tratamiento con PCoV no presenta incompatibilidad con ningún otro tratamiento actualmente empleado en pacientes infectados con COVID-19 por lo cual no interfiere ni requiere suspender o sustituir el plan terapéutico.

Indicación de tratamiento con PCoV.

Como consecuencia del COVID-19 se ha descrito un amplio espectro de cuadros clínicos, desde personas que cursan la infección sin manifestación clínica alguna hasta los cuadros más severos que evolucionan rápidamente estableciendo una neumonía e insuficiencia respiratoria aguda en los primeros días de la enfermedad.

La situación clínica de los pacientes afectados de infección por COVID-19 son clasificados según la siguiente escala (Hospital Puerta de Hierro):

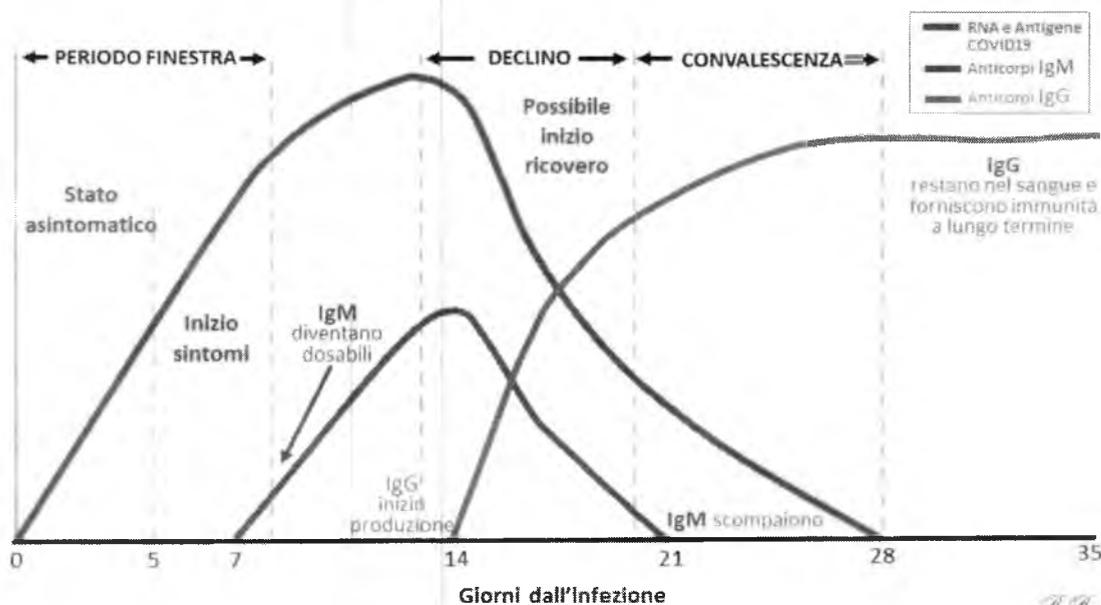
1. No hospitalizado, sin limitaciones de actividad.
2. No hospitalizado, con limitación de actividad.
3. Hospitalizado, sin requerimiento de oxígeno.

4. Hospitalizado, requiere oxígeno suplementario.
5. Hospitalizado, no requiere ventilación mecánica, con alto flujo de oxígeno o máscara con reservorio.
6. Hospitalizado, con asistencia mecánica ventilatoria.
7. Muerte.

La transfusión de PCoV no se justifica en pacientes que cursan enfermedad leve 1 y 2 en la escala. No puede ser utilizado como preventivo o profilaxis post-exposición.

El tratamiento con PCoV debe ser limitado a los pacientes que justifiquen su aplicación, nivel de afectación: 4, 5 y 6 de la escala. Se excluyen del estudio los pacientes con D-dímeros elevados, linfocitopenia mantenida y pacientes con más de 14 días de síntomas. Éstos últimos probablemente ya cuentan con sus propios anticuerpos inmunes, es poco probable que respondan al PCoV y además tienen riesgo de daño pulmonar suplementario por la acción de anticuerpos. Se pretende enfocar el tratamiento con PCoV en etapa precoz de la enfermedad, niveles de afectación: 3 y 4 de la escala. No se debe emplear esta terapia como último recurso de un paciente con asistencia ventilatoria mecánica que no responde al tratamiento.

CINETICA DELL'RNA E DEGLI ANTICORPI DOPO INFEZIONE COVID-19



La transfusión de PCoV está indicada en los pacientes con infección por COVID-19 documentada, de cualquier edad, y que desarrollan una neumonía con insuficiencia respiratoria con:

- Disnea
- Polipnea >30 respiraciones por minuto
- Saturación de oxígeno en sangre arterial <93% ventilando al aire
- Coeficiente de la concentración de oxígeno arterial / concentración de oxígeno inspirado < de 300, y/o

- Presencia de infiltrados pulmonares que abarcan más del 50% de los campos pulmonares.

Se considera indicación relativa en pacientes con:

- Insuficiencia respiratoria aguda severa ,
- Shock séptico y/o
- Falla multiorgánica
- Rápido deterioro del score SOFA.

Se debe obtener consentimiento informado del paciente para la administración del PCoV. Se debe preguntar al paciente si pertenece a un colectivo religioso cuya fe no admite la terapéutica con productos de la sangre. En caso afirmativo se debe dejar constancia del hecho y de la voluntad del paciente.

Se requiere determinar el grupo sanguíneo del paciente a los efectos de transfundir plasma compatible.

Se requiere infundir el plasma por una vía venosa que asegure la compatibilidad con otras soluciones y medicamentos que se estén administrando simultáneamente al paciente. Se debe tener en cuenta muy especialmente que se deben evitar aquellas soluciones que contienen Calcio.

En cada paciente se deben tener en cuenta posibles efectos adversos a la transfusión de plasma, especialmente en pacientes alérgicos, pacientes con antecedentes de reacciones adversas a la transfusión de plasma (déficit congénito de IgA), falla cardíaca derecha, entre otros.

Oportunidad.

En los escasos estudios realizados y publicados se establece que el individuo infectado por COVID-19 presenta anticuerpos neutralizantes del COVID-19, IgM inicialmente y luego IgG, entre 10 y 14 días luego del contagio. La aparición de estos anticuerpos generalmente coincide con el inicio de la resolución de los síntomas de la enfermedad. Por lo tanto la administración de PCoV parece no tener sentido pasados 14 (10 para Puerta de Hierro) días del inicio de la enfermedad.

El PCoV debe ser administrado lo más precozmente posible luego de establecido el diagnóstico y que se cumplan los criterios para la indicación. En líneas generales se debe administrar dentro de las 24 horas de comprobar la indicación.

Hemocomponente.

Se debe indicar 1 unidad (250 mL) de PCoV compatible para pacientes adultos y el producto infundido debe ser ABO y Rh isogrupo o compatible con el paciente.

Dosis.

Los donantes del PCoV son seleccionados para contener alto título de anticuerpos neutralizantes para el COVID-19. No se ha determinado una concentración determinada, esto debe ser motivo investigación futura. Por lo tanto la dosis terapéutica se establece como el volumen de plasma (PCoV) transfundido y no la concentración de anticuerpos.

Se debe administrar una dosis inicial de 250 ml de PCoV. En Pediatría se administrará 10 mL/kg de PCoV. En caso de respuesta insuficiente o ausencia de respuesta se puede repetir la administración del PCoV hasta 2 veces más hasta completar 3 dosis (=750 mL). Si se repite la dosis se debe tomar la precaución de transfundir PCoV proveniente de un donante diferente.

Cada unidad de PCoV es colectada a partir de una donación de un único donante y tiene un volumen ± 50 ml. El volumen de PCoV de cada unidad es consignado en el rótulo del producto y éste dato debe ser consignado en la historia clínica del paciente.

En todos los casos se debe administrar el PCoV mediante filtro para sangre, con un inicio lento (1 mL/min) evaluando la tolerancia. Luego de 10 minutos se puede incrementar la velocidad de infusión a 8-10 mL/min. El volumen debe ser infundido dentro del plazo de 60 minutos.

Registro.

En la historia clínica del paciente tratado con PCoV se deben consignar los datos relevantes:

- Fecha y hora de inicio y finalización
- Número ordinal del producto
- Nombre del producto, Grupo sanguíneo BO y Rh
- Volumen infundido
- Firma del Técnico Transfusionista

Evaluación.

En todos los casos la respuesta del paciente tratado con PCoV debe ser evaluada diariamente. La evaluación es clínica, radiológica, carga viral y gasométrica y se considera favorable cuando se mejoran los indicadores seleccionados.

Evaluación clínica:

- disminución de la fiebre
- reducción de la frecuencia respiratoria (si no requiere ventilación mecánica)
- mejoría de la función de otros órganos: renal, hepático, conciencia
- reducción del score de SOFA (Secuencial Organ Failure Assesment)
- Nivel de Proteína C Reactiva
- Presencia de coagulopatía.

Evaluación radiológica:

- reducción de la extensión de los infiltrados pulmonares
- reducción de la densidad de los infiltrados

Evaluación de la carga viral:

- Reducción de la carga viral medida en exudado nasofaríngeo

Evaluación gasométrica:

- mejoría de la PaO₂
- incremento del PaFi

Complicaciones del tratamiento.

Las complicaciones de la transfusión de PCoV son las mismas que conlleva la transfusión de plasma fresco. Pueden presentarse en forma inmediata o diferida. Entre las complicaciones inmediatas se destacan:

- Fiebre y escalofríos
- Alergia
- Anafilaxis
- Sobrecarga de las cavidades cardíacas derechas
- TRALI

El tratamiento de las mismas requieren acción inmediata y la profilaxis de las mismas debe ser tenida en cuenta cuando se evalúa la indicación del tratamiento a cada paciente. La profilaxis del TRALI se realiza en la oportunidad de seleccionar las personas a las cuales se colecta el plasma, evitando aquellas personas con antecedentes de transfusiones y/o multiparidad.

Entre las reacciones adversas diferidas:

- transmisión de enfermedades por la transfusión
- Inmunológicas: aloinmunización
- Supresión de la inmunidad anti-COVID19
- Etc.

Hasta la fecha no se ha comprobado la trasmisión de la infección por COVID-19 por la transfusión de sangre y hemocomponentes. En el caso del PCoV se cuenta con dos determinaciones negativas para infección por COVID-19 y la constatación de la presencia de un alto título de anticuerpos neutralizantes del COVID-19 por lo cual el riesgo de transmisión de esta enfermedad por el PCoV es nula.

Existe un riesgo teórico de que el tratamiento del paciente infectado con COVID-19 con plasma conteniendo alto título de anticuerpos contra el COVID-19 inhiba la aloinmunización activa y exponga al paciente a una futura infección. Ésta complicación del tratamiento deberá ser objetivo de un futuro estudio.

Sección D.-

Logística del plasma convaleciente

Para que el PCoV llegue oportunamente al paciente que lo requiere se debe utilizar la organización actualmente en uso en todo el país.

El médico tratante solicita el PCoV de la misma forma que indica la transfusión de hemocomponentes en condiciones normales:

- Registro en la Historia Clínica y Pedido de Transfusión.
- El Pedido de Transfusión debe llegar a manos del Servicio de Medicina Transfusional del centro asistencial y el Médico Hemoterapeuta de Guardia debe corroborar la solicitud de acuerdo a los criterios establecidos por el Programa.
- El Servicio de Medicina Transfusional solicita el producto necesario (cantidad de unidades y grupo sanguíneo) al Sistema de Intercambio del Servicio Nacional de Sangre.

- La solicitud debe incluir, además de los datos habituales, los siguientes datos específicos para el Programa:
 - Nombre del paciente,
 - documento de identidad,
 - edad,
 - tiempo desde inicio de síntomas de la enfermedad,
 - sexo,
 - peso.
- El Médico Hemoterapeuta de Guardia completará la **Ficha de Paciente** del Programa (ver Anexo II) y autorizará la solicitud.
- De existir stock del producto solicitado el Sistema de Intercambio dará el visto bueno al servicio solicitante.
- El servicio solicitante envía un mensajero, provisto de la conservadora correspondiente y las Boletas de Solicitud de Intercambio.
- El mensajero se presenta en el Banco de Sangre del Servicio Nacional de Sangre donde se da de baja de stock el producto y entrega el mismo.
- El mensajero entrega el producto en el Servicio de Medicina Transfusional solicitante donde se debe altar el producto y luego procede a su transfusión.

Los Servicios del Interior del país proceden de la misma forma que tienen implementada para el Intercambio de hemocomponentes. En caso de envío por agencia de ómnibus el personal del SNS se encarga de su despacho, en equipos especialmente acondicionados, con registro continuo de temperatura. Este sistema tiene alcance nacional y asegura que todos los habitantes del país tengan acceso al PCoV, cualquiera sea el centro asistencial donde se asiste: público o privado.

El Sistema de Intercambio, coordinado por el Servicio Nacional de Sangre, no tiene costo para los Servicios de Medicina Transfusional que solicitan hemocomponentes. Toda entrega de PCoV debe ser comunicada al Programa de Plasma Convaleciente para el seguimiento del caso.

Debido a que el stock de PCoV va a ser limitado no se entregarán unidades de PCoV a los Servicios de Medicina Transfusional tener un acopio del producto. Los pedidos al Servicio Nacional de Sangre deben ser caso a caso. El PCoV será distribuido de acuerdo al principio FIFO (*first in, first out*).

Sección E

Evaluación de la terapia con plasma convaleciente.

El Programa evaluará la respuesta al tratamiento y su eficiencia. Se evaluará:

- Muerte
- Mortalidad 15 días
- Mortalidad 30 días
- Sobrevida global al año
- Sobrevida libre de enfermedad al año
- Complicaciones inmediatas (TRALI) y tardías de la transfusión de PCoV
- Negativización de la carga viral en el exudado nasofaríngeo
- Presencia de anticuerpos neutralizantes (IgG)

- Día a desaparición de la fiebre
- Día al cese de la asistencia ventilatoria
- Día a la resolución del infiltrado pulmonar
- Número de PCoV transfundido a cada paciente
- mL/kg transfundido
- Índice de satisfacción de demanda de PCoV al SNS
- Días de UCI
- Días al alta.
- Niveles de Proteína C Reactiva

