

Ministerio de Salud Pública

Montevideo, 29 ABR 2021

VISTO: la Ordenanza Ministerial N° 392 de 24 de marzo de 2021;

RESULTANDO: I) que por la misma se aprobó el protocolo de obtención y uso de plasma convaleciente de Covid-19, a efectos de que los Servicios de Medicina Transfusional y los Centros Asistenciales actúen todos dentro del mismo marco regulatorio y así asegurar los mejores resultados;

CONSIDERANDO: I) que en función de la experiencia adquirida en la puesta en práctica de la Ordenanza Ministerial N° 392 de 24 de marzo de 2021, los alentadores resultados obtenidos y especialmente en las publicaciones de numerosas experiencias similares llevadas a cabo en diversos países del mundo, la Comisión Especial elaboró una propuesta de modificación del Protocolo de Actuación que permite mejorar su eficiencia y efectividad;

II) que se estima necesario actualizar el citado protocolo aprobando las modificaciones propuestas;

ATENTO: a lo precedentemente expuesto;

EL MINISTRO DE SALUD PÚBLICA

RESUELVE:

- 1º) Apruébase el protocolo de obtención y uso de plasma convaleciente de Covid-19 que se adjunta y forma parte de la presente Ordenanza Ministerial, en sustitución del aprobado por Ordenanza Ministerial N° 392 de 24 de marzo de 2021.
- 2º) Publíquese en la página web Institucional. Tome nota la Dirección General de la Salud. Cumplido archívese.

Ord. N° 534
Ref. N° 001-1-2527-2020
VC


DR. DANIEL SALINAS
MINISTRO DE SALUD PÚBLICA

PROTOCOLO DE OBTENCIÓN Y USO DE PLASMA CONVALECIENTE DE COVID-19.

Sección A.-

El donante de plasma convaleciente.

A los efectos de éste documento el plasma de convaleciente de infección por COVID-19 obtenido se denomina PCoV.

El procedimiento de acceso a los posibles donantes de PCoV requiere de la coordinación entre la Dirección de Epidemiología del M.S.P, 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. La coordinación con los centros asistenciales así como las redes sociales también son muy útiles y efectivas en lograr la captación de potenciales donantes. 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 evaluará como posible donante de plasma convaleciente a todas las personas que cursaron la infección por COVID-19 independientemente de la gravedad de la enfermedad. La intensidad de la respuesta inmune al COVID-19 es proporcional a la carga viral (12). Aquellas personas con complicaciones de la enfermedad que no hayan sido resueltas no podrán ser aceptadas como donantes. Si se considera necesario disponer de mayor información el Programa se comunicará con el centro asistencial donde fue tratado el paciente o con el médico de cabecera de la institución que lo trató.

Para considerar a un paciente convaleciente como posible donante de plasma deberá haber transcurrido al menos 14 días del alta (13,14)

Las personas seleccionadas por edad, serán contactadas por el Banco de Sangre, vía telefónica, donde se le hace un planteo inicial del objetivo del Programa, la utilidad del PCoV y se plantea la posibilidad de que acceda a donar plasma. El Banco de Sangre agendará una entrevista con los interesados en la cual será entrevistado 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. En ésta entrevista recabará el consentimiento informado correspondiente.

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 (rt-PCR)*) o por test de antígeno COVID-19.
2. Ser mayor de 18 y menor de 65 años.
3. Pesar más de 50 kilos.
4. Cumplir con todos los requisitos establecidos en el Reglamento Técnico de Medicina Transfusional aplicables a la selección de donantes de sangre. En caso de presentar un antecedente negativo éste debe ser evaluado por el médico Hemoterapeuta.
5. Haber transcurrido al menos 14 28 días del alta.
6. Tener altos títulos de anticuerpos plasmáticos anti-SARS-CoV-2 ($> 1/1000$ o su equivalente en Unidades de Referencia), determinado por la técnica ELISA desarrollado por la UdelaR, Instituto Pasteur de Montevideo y la empresa ATGen (COVID-19 IgG ELISA UY 2.0). Esta técnica ha sido comparada con otras técnicas usadas para clasificar plasmas de alto título como: Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG EUROIMMUN (Alemania), y el kit COVIDAR IgG (Argentina) mostrando una muy buena performance. Por otro lado, la comparación de los resultados obtenidos con el kit cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit – GenScript (USA) permite también una extrapolación indirecta de la capacidad neutralizante del plasma.
7. Tener un capital venoso adecuado para realizar un procedimiento de plasmaféresis mecánica. No se considera factible realizar la colocación de un catéter central. En caso de no contar con un capital venoso adecuado el candidato a donante puede intentar donar sangre entera y el plasma ser derivado al stock de PCoV.
8. Se puede donar mediante plasmaféresis con una frecuencia máxima de dos procedimientos por semana separados por al menos 72 horas.
9. No debe tener antecedentes de transfusiones y en caso de personas de sexo femenino debe ser nuligesta; dado que las multigestas pueden tener anticuerpos anti-HLA y en consecuencia aumenta la posibilidad de la complicación denominada TRALI en el receptor de la transfusión. En el paciente que presente una neumonía, con insuficiencia respiratoria moderada o severa, un TRALI puede ser letal (15).
10. 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.
11. En entrevista presencial, deberá ser informado del objetivo del procedimiento, Deberá demostrar comprender su participación y actuar libre y voluntariamente. Se le debe aclarar que tiene la posibilidad de retirarse en cualquier momento de su participación en el Programa sin más explicación.
12. Debe aceptar formalmente su participación en el Programa mediante la firma de un consentimiento informado.

13. Si el candidato a donante de plasma no presenta impedimento se debe extraer muestras de sangre para los estudios serológicos habituales para donantes de sangre, hemograma, título de anticuerpos para COVID-19.

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
- Presencia de anticuerpos IgG anti-COVID-19 en sangre
- Título de anticuerpos $\geq 1/1000$

Cumplidos todos los requisitos el Médico Hemoterapeuta se debe comunicar con el candidato para informar del resultado y eventualmente agendar la colecta.

Procedimiento de colecta.

La colecta de plasma PCoV se realizará mediante plasmaféresis mecánica en el Banco de Sangre del Servicio Nacional de Sangre, y sus dependencias.

Fue seleccionado debido a tener certificación ISO vigente, contando 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, el Procedimiento Operativo correspondiente y la capacitación de los recursos humanos necesarios. Otros centros que quieran participar del Programa deberán aplicar el mismo protocolo, 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 debe ser realizada por un Médico Hemoterapeuta y Técnico Transfusionista, de acuerdo a reglamentación correspondiente.

La colecta, procesamiento, estudios inmunohematológicos, serológicos, conservación y distribución serán realizados aplicando los procedimientos estándar del Servicio Nacional de Sangre.

El procedimiento de colecta por aféresis puede ser repetido cada 72 horas, máximo dos por semana hasta un máximo de 15 litros de plasma extraído en un período de 12 meses. La repetición de las colectas debe estar sujeta a la determinación del título de anticuerpos.

Sección B.-

Tratamiento con plasma 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.

Las unidades de plasma convaleciente acopiadas en el Servicio Nacional de Sangre están a disposición de toda la población, independientemente del centro asistencial donde se asiste. No obstante, la solicitud del PCoV19 y la entrega del hemocomponente es vinculante a la aceptación de los criterios de uso establecidos en este PROTOCOLO.

Indicación de tratamiento con PCoV.

ADMINISTRAR PLASMA DE CONVALECIENTES DE COVID-19 EN PACIENTES CON 3 DÍAS O MENOS DE INICIADOS LOS SÍNTOMAS, QUE NO PRESENTEN CRITERIOS DE GRAVEDAD, CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE COVID-19 Y ATENDIENDO LAS SIGUIENTES CONDICIONES (16,17,18):

1. El tratamiento debe realizarse de acuerdo al criterio de los médicos tratantes en interconsulta con el Servicio de Medicina Transfusional.
2. Indicar la transfusión de Plasma de convaleciente de Covid-19 en pacientes mayores de 75 años con 72 hs o menos, de iniciados los síntomas y con diagnóstico confirmado de COVID-19.
3. Indicar la transfusión de Plasma de convaleciente de Covid-19 en pacientes de 65 años o mas, con 72 hs o menos de iniciados los síntomas , con diagnóstico confirmado de COVID-19 y comorbilidades (HTA, Diabetes, Obesidad, enfermedad renal crónica, cardiopatía y EPOC (8)
4. El uso podrá adaptarse de acuerdo a la evolución del conocimiento y de la evidencia.
5. Las unidades de plasma a transfundir deben poseer en la etiqueta el valor de la concentración de Anticuerpos anti-SARS-CoV-2 que contienen.
6. Transfundir 1 (una) unidad de plasma de convaleciente de COVID-19 de volumen entre 200 y 300 ml, con las características mencionadas en selección del donante. En caso de un adulto con peso mayor a 80 Kg se ajustara de acuerdo al peso corporal.

• NO ADMINISTRAR PLASMA DE CONVALECIENTES COVID-19 EN PACIENTES CON MAS DE 3 DIAS DE INICIADOS LOS SINTOMAS . CON

DIAGNOSTICO CONFIRMADO DE COVID-19 Y SI PRESENTA UNA O MAS DE LAS SIGUIENTES CONDICIONES :

1. Frecuencia Respiratoria mayor a 30/min.
2. Saturación de O₂ menor de 93% respirando aire ambiente.
3. Pacientes con enfermedad grave.
4. En pacientes GESTANTES con enfermedad causada por el agente viral SARS-CoV2.
5. En pacientes MENORES DE 18 AÑOS con enfermedad causada por el agente viral SARS-CoV-2.
6. Pacientes correctamente inmunizados con dos dosis de la vacuna correspondiente.

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 ABO-compatible.

Se requiere infundir el plasma por una vía venosa que asegure la compatibilidad con otras soluciones y medicamentos que se estén administrando simultáneamente.

Cada unidad de PCoV es colectada a partir de una donación de un único donante. Tiene un volumen 200-250 ml.

El volumen de PCoV de cada unidad es consignado en el rótulo del producto y este 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.

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 ABO
- Volumen infundido
- Firma del Técnico Transfusionista

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 tardía. Entre las complicaciones **inmediatas** se destacan:

- Fiebre y escalofríos
- Alergia
- Anafilaxis
- Sobrecarga de las cavidades cardíacas derechas
- TRALI
- Incompatibilidad por infusión pasiva de anticuerpos antieritrocitarios.

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 **tardías**:

- transmisión de enfermedades por la transfusión
- Inmunológicas: aloinmunización

Hasta la fecha no se ha comprobado la transmisión de la infección por COVID-19 por la transfusión de sangre y hemocomponentes.

Sección C.-

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 Sistema de Intercambio del Servicio Nacional de Sangre.

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,
- Número de 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 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, siempre y cuando se halla coordinado con el Sistema de Intercambio.

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 puede ser limitado no se entregarán unidades de PCoV a los Servicios de Medicina Transfusional con fines de tener un acopio del producto. Los Servicios de Medicina Transfusional que realicen colecta de Plasma convaleciente, por razones de distancia podrán disponer de stock de PCoV pero dicho stock estará a disposición del Sistema de Intercambio. 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*).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Juanjuan Zhao, Quan Yuan, Haiyan Wang, et al. <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189>. 2 Mar 2020.
- (2) The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. Kai Duan, Bende Liu, Cesheng Li, et al. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>. 16 Mar 2020.
- (3) Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. C Avendaño-Solà, A Ramos-Martínez, E Muñoz-Rubio, et al. <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444>. Set. 2020.
- (4) The convalescent sera option for containing COVID-19 Arturo Casadevall, Liise-anne Pirofski J Clin Invest. 2020;130(4):1545–1548. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
- (5) Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19 Evan M. Bloch, Jeffrey A. Bailey, Aaron A.R. Tobian J Clin Invest. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>.
- (6) COVID-19 transmission and blood transfusion: A case report Hee Jeong Cho, Ji Wan Koo, Soong Ki Roh, et al <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.001>
- (7) Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients Michael J. Joyner, MD, Katelyn A. Bruno, et al. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.028>
- (8) Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults R. Libster, G. Pérez Marc, D. Wappner and F.P. Polack, for the Fundación INFANT–COVID-19 Group. New Eng J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2033700. Enero 2021.
- (9) A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia V.A. Simonovich, L.D. Burgos Pratz, P. Scibona and W.H. Belloso, for the PlasmAr Study Group. November 24, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2031304.
- (10) Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched 1 control study Sean T. H. Liu, M.D., Ph.D., Hung-Mo Lin, Sc.D., Ian Baine, M.D., Ph.D. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236>.
- (11) RECOMENDACIONES PARA LA OBTENCIÓN DE PLASMA DE DONANTES CONVALESCIENTES DE COVID-19. COMITÉ CIENTÍFICO PARA LA SEGURIDAD TRANSFUSIONAL (ccst) Ministerio De Sanidad. España. Verrsupib 2.0/15 Abril /2020.
- (12) Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how. Pierre Tiberghien, Xavier de Lambalerie, Pascal Morel, Pierre Gallian, Karine Lacombe, Yazdan Yazdanpanah. Vox Sang. Accepted article Marzo 2020)
- (13) AABB Toolkit for COVID-19 Convalescent Plasma (CCP) Under Emergency Use Authorization Issued 03 10 21 https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/regulatory/toolkit-for-ccp-under-eua.pdf?sfvrsn=741be857_18
- (14) EUROPEAN COMMISSION An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion Bruselas 10/03/21
- (15) Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, WHO Marzo 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331523>

- (16) Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, Smith ER, Haber NA, Khanna N, Moher D, Goodman SN, Ioannidis JPA, Hemkens LG. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2021 Mar 23;325(12):1185-1195. doi: 10.1001/jama.2021.2747.
- (17) Ministerio de Salud de Argentina. Uso apropiado del plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos. Anexo resolución 9/2021. <https://h8d4e.img.musvc3.net/static/88445/documenti/1/AAHITC/IF.pdf>
- (18) De Santis GC, Mendrone A, Langhi D Jr, et al. Suggested guidelines for convalescent plasma therapy for the treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Mar 20]. Hematol Transfus Cell Ther. 2021;10.1016/j.htct.2021.03.001. doi:10.1016/j.htct.2021.03.001
-