

*Creación en el marco de la emergencia sanitaria del **Registro Único de Donantes de Plasma Convaleciente de la Provincia de Buenos Aires**, obtención, procesamiento, distribución y recomendaciones terapéuticas para su **uso en el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2 (COVID-19)***

La Plata, 21 de Abril de 2021

I. INTRODUCCIÓN

Con motivo de la declaración de estado de pandemia debido a la infección por **SARS-CoV-2 (Covid-19)** efectuado por la Organización Mundial de la Salud, numerosos países incluida la Argentina, se encuentran en estado de emergencia sanitaria. Al día de la fecha no existe un tratamiento específico con probada eficacia, siendo necesario contar con un mecanismo de contención inmediato para disminuir la mortalidad de los pacientes.

La utilización de la inmunización pasiva ha sido descripta en el pasado para el tratamiento de otras pandemias ocasionadas por virus. Esta inmunización pasiva consiste en administrar anticuerpos con actividad frente a determinado patógeno a un individuo susceptible, con el propósito de prevenir o tratar la infección provocada.

La administración pasiva de anticuerpos con el propósito de tratar y/o prevenir la enfermedad infecciosa de un agente particular, tiene precedentes históricos en más de una enfermedad. En este sentido, las investigaciones para el uso de plasma convaleciente datan de principios del siglo pasado en enfermedades tales como poliomielitis, sarampión, paperas e influenza.

Más recientemente, el plasma convaleciente se ha utilizado en los brotes virales de la gripe H1N1 (2009-2010), Ebola (África, 2013) y algunos registros de otras gripes (H5N1 y H7N9) donde la utilización del plasma convaleciente ha sido exitosa. En particular, para enfermedades producidas por coronavirus, los estudios más exhaustivos se han realizado para los brotes de SARS1 (2003) y MERS (2012) que reportaron altas tasas de mortalidad y ausencia de efectividad de tratamientos alternativos.

Al día de la fecha, se registra una prognosis positiva en los estudios que revisten la aplicación de plasma convaleciente, incluyendo aquellos que hasta el momento se han reportado para prácticas clínicas del SARS-CoV-2.

Por lo expuesto, se propone la utilización de plasma convaleciente en pacientes infectados con COVID-19 en la Provincia de Buenos Aires como método de inmunización pasiva al menos en una primera etapa, no descartándose en un futuro su uso con fines profilácticos.

II. AUTORIDAD DE APLICACIÓN

El Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, a través de la Dirección Provincial de Hospitales y del INSTITUTO DE HEMOTERAPIA como Órgano Rector del Sistema Provincial de Hemoterapia (conforme arts. 3 y 5 de la Ley 11.725), serán los organismos encargados de llevar adelante todas

las acciones relacionadas con la obtención de plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 confirmado y fehacientemente documentado que habiten en el territorio bonaerense.

Se destaca que, conforme surge del Art. 1 de la Ley 11.725, todas las actividades relacionadas con la sangre humana, sus componentes y derivados son de **interés provincial**. Por ello, el presente proyecto reviste el más alto interés sanitario, siendo su aplicación obligatoria para garantizar una implementación unificada y homogénea en todo el territorio de la Provincia de Buenos Aires.

Así, siendo el plasma un componente de la sangre y éste un recurso estratégico del Estado, se creará un único **Registro** de donantes de plasma convaleciente cuya confección y administración estará a cargo del Instituto de Hemoterapia.

Respecto a la donación, al día de la fecha los lugares de donación habilitados para la obtención de plasma convaleciente de COVID-19 en la Provincia de Buenos Aires son el Instituto de Hemoterapia de la Pcia. de Buenos Aires, el Centro Regional de Hemoterapia de Mar del Plata, Centro Regional de Hemoterapia de 3 de Febrero, HIGA "Penna de Bahía Blanca y el HIGA "Vicente López y Planes" de General Rodríguez.

Para el traslado de donantes desde y hacia los lugares de donación se trabajará de manera coordinada con el **CUCAIBA**, quien ha ofrecido su capacidad operativa a estos efectos, al igual que los Municipios de la Provincia de Buenos Aires, quienes colaboran en dicha logística a través de sus Secretarías de Salud.

El Instituto de Hemoterapia de la Provincia de Buenos Aires será el encargado de centralizar la información que refiera a: los listados para la convocatoria de los potenciales donantes de Plasma Convaleciente, los requerimientos de Plasma Convaleciente provenientes de las Unidades Transfusionales a través de la Dirección Provincial de Hospitales, el registro de entrega de plasma convaleciente a cada Unidad Transfusional y la recepción y posterior registro de los datos de evolución del paciente.

Finalmente, tratándose de un hemocomponente, todo lo relacionado al ingreso, registro, compatibilidad, indicación, resguardo y eventual descarte de la unidad de plasma convaleciente, será exclusiva responsabilidad del **Servicio de Hemoterapia** del Hospital que reciba la unidad.

Todos los Servicios de Hemoterapia de la Provincia de Buenos Aires, sean de carácter público o privado, deberán brindar colaboración ante cada requerimiento que el Instituto de Hemoterapia les realice en su carácter de Autoridad de Aplicación del presente protocolo.

III. MARCO LEGAL

Las presentes directivas operativas y recomendaciones terapéuticas encuentran fundamento normativo en la legislación vigente en la especialidad Hemoterapia. En particular, por tratarse el Plasma de un componente de la sangre, todos sus procesos deberán ser realizados en Servicios de Hemoterapia habilitados al efecto.

Todo lo referente a la donación, preparación del plasma (separación, calificación biológica), almacenamiento y transfusión, se encuentra regulado en las Normas Técnicas de la especialidad, aprobadas por Res. Min. 4053/13, las que resultan complementarias de la Ley 11.725 y Dto. Reglamentario 3716/97, a cuyo contenido remitimos por razones de brevedad.

Lo que se desea destacar que tanto la donación de plasma, como la realización de estudios inmunoserológicos e inmunohematológicos, el acopio y su posterior distribución, son etapas que se encuentran reguladas específicamente en la normativa.

En particular, los procedimientos de aféresis para obtención de plasma convaleciente se encuentran autorizados en el Punto H.27.2.3.3. de las Normas Técnicas (aprobadas por Res. Min. 4053/13) por tratarse de un procedimiento con un valor terapéutico especial.

Sin embargo, si bien el plasma convaleciente de COVID-19 será un producto estandarizado que cumplirá con las normas de calidad vigentes para un Servicio de Hemoterapia, no existe a la fecha suficiente evidencia científica que asegure el éxito del tratamiento.

Aunque hay pocos detalles disponibles sobre la experiencia china, y los estudios publicados involucraron a un pequeño número de pacientes, la información disponible sugiere que la administración de plasma convaleciente reduce la carga viral y es segura. También es posible que se produzcan otros tipos de anticuerpos no neutralizantes que contribuyan a la protección y recuperación, cómo se describe en otras enfermedades virales.

Asimismo, se destaca que el presente documento cuenta con la aprobación del Comité de Ética Central del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, el cual fue otorgado mediante IF-2020-08905677-GDE-BA-CECMSALGP.

IV. PROCEDIMIENTO

Se ha demostrado científicamente que el método más seguro y eficaz para la obtención de plasma es a través del procedimiento de **AFÉRESIS**.

La donación por aféresis tiene numerosas ventajas: mejora el rendimiento de la extracción -ya que se pueden obtener hasta 750 ml por donante por donación-, permite que el donante done con mayor frecuencia que con el método convencional, y es más seguro para el receptor, ya que al usarse un separador celular elimina la presencia de glóbulos rojos y blancos en las unidades de plasma, lo que reduce sustancialmente la posibilidad de reacciones adversas en el paciente.

Por ello, debido a que este procedimiento requiere de una capacidad técnico-operativa que no todos los efectores de la Provincia de Buenos Aires poseen a la fecha, es que se han seleccionado los Hospitales arriba indicados como lugares de atención de donantes de plasma convaleciente de COVID-19.

V. REGISTRO PROVINCIAL DE DONANTES DE PLASMA CONVALECIENTE

Con el fin de unificar la información sobre potenciales donantes de plasma convaleciente se creará un único REGISTRO provincial cuya confección estará a cargo del Instituto de Hemoterapia. Este Registro se conformará a través de la información de las siguientes fuentes:

- **A:** Listado emitido por la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Pcia. de Buenos Aires, donde constan los datos personales de los pacientes recuperados de COVID-19, con detalle de nombre y apellido, DNI, domicilio, teléfono y todo dato de interés relacionado con el tratamiento y alta recibida. Los Municipios, a través de sus Secretarías de Salud, también podrán colaborar con la entrega de listados de pacientes recuperados de COVID-19.
- **B:** Convocatoria abierta de donantes de plasma convaleciente a través de la línea gratuita de contacto del CUCAIBA.

En esta primera etapa, y en virtud del estado actual de la pandemia en la Provincia de Buenos Aires, no se considera necesaria la convocatoria del entorno familiar del donante, quienes potencialmente pueden haber cursado la enfermedad de manera asintomática. De esta manera, queda abierta para una próxima etapa la ampliación de la convocatoria a este grupo de potenciales donantes de Plasma Convaleciente no confirmados a la fecha.

VI. CONVOCATORIA DE DONANTES

VI.- A) Articulación con la Dirección de Epidemiología

La Dirección del Instituto de Hemoterapia articulará con la Dirección

de Epidemiología del Ministerio de Salud y Municipios bonaerenses a efectos de obtener el listado actualizado de pacientes confirmados y recuperados de COVID-19 para ser convocados desde el Instituto de Hemoterapia como potenciales donantes de Plasma Convaleciente.

VI.- B) Convocatoria abierta

Para la convocatoria abierta, toda persona con diagnóstico previo de COVID-19 confirmado podrá contactarse al teléfono 0800-222-0101 a efectos de ser incorporado en el Listado de potenciales donantes de Plasma Convaleciente. En esta línea telefónica será atendido por personal capacitado en la procuración de donantes a cargo del CUCAIBA, que le realizará una breve entrevista a efectos de conocer su aptitud como donante (ejemplo, fecha de manifestación de enfermedad, fecha de alta, documentación validada de dicha alta, edad y antecedentes de internaciones previas). Esta información será registrada en una base de datos que será elevada al Instituto de Hemoterapia.

En caso de que la comunicación surja desde un hospital o institución asistencial que haya tratado con pacientes de COVID-19, se le dará el mismo tratamiento que en el punto VI. A.)-

Aquellas personas que han sido COVID-19 positivas y hayan sido tratadas en el exterior, deberán comunicarse al teléfono 0800-222-0101 siguiendo el protocolo establecido para el caso VI.B).

Toda la información obtenida en las convocatorias de tipo VI.A) y VI.B) será unificada por el Instituto de Hemoterapia conformado el **Registro Único de donantes de Plasma Convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19**, en adelante nominado RUDPC-BA.

Debido a la necesidad de unificar los criterios de admisibilidad así como de obtención y resguardo de datos, éste será el único Registro de donantes de Plasma Convaleciente válido en la Provincia de Buenos Aires.

Se garantizará la confidencialidad de los datos personales del donante y su historia clínica durante todo el proceso, información que será utilizada con fines exclusivamente estadísticos, epidemiológicos y de investigación.

VII. SELECCIÓN DEL DONANTE DE PLASMA CONVALECIENTE

Para ingresar al RUDPC-BA, la persona deberá reunir los siguientes requisitos sin excepción:

1. Evidencia de COVID-19 fehacientemente documentada mediante una prueba de laboratorio, sea prueba diagnóstica al momento de la enfermedad (ej. RT-PCR positiva) o test serológico de anticuerpos positivo para SARS-CoV-2.
2. Encontrarse libre de síntomas al menos 28 días previos a la donación.

Los potenciales donantes de plasma convaleciente de COVID-19 no requieren contar con negativización del test PCR SARS-CoV-2 si cumplen los criterios establecidos en los Punto 1 y 2.

3. El donante deberá cumplir con todos los criterios de admisibilidad previstos en la normativa vigente (Ley 11.725, Decreto Ley 3716/97 y Normas Técnicas Administrativas aprobadas por Res. Min. 4053/13). En particular, se admitirán como donantes las personas mayores de 18 años, sin antecedentes transfusionales, sin antecedentes de ingreso a terapia intensiva con intubación o procedimientos intervencionistas en los últimos seis (6) meses. En el caso de donantes femeninas, no podrán donar quienes hayan transitado más de tres (3) embarazos (múltiparas).
Si el potencial donante recibió 1 o 2 dosis de cualquiera de las vacunas contra el SARS CoV-2 aprobadas por el ANMAT, para poder donar deben haber transcurrido AL MENOS 21 días desde la inoculación. Para ello deberá concurrir con su constancia de vacunación. Asimismo, deberán haber transcurrido más de 28 días desde la finalización de los síntomas, para el caso de que haya cursado la enfermedad con posterioridad a la vacunación.
4. Junto con el llenado de la Planilla Hemo 2, se deberá incorporar un consentimiento informado complementario y específico para la donación de plasma de convaleciente por aféresis donde deberá quedar asentada la voluntad del donante de participar en este proceso con los fines indicados, así como la posibilidad de ser citado nuevamente.
5. Previo a la extracción de plasma se confirmará la presencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 mediante la extracción al potencial donante de una muestra de sangre. En caso de tener anticuerpos detectables se realizará titulación por ELISA (COVIDAR). Se deja establecido que en esta etapa sólo se producirán unidades de plasma convaleciente de COVID-19 con valor \geq de 1:800, siendo las únicas que serán utilizadas para distribución.
6. A todas las muestras de donantes de Plasma Convaleciente obtenidas en la Provincia de Buenos Aires, se le realizarán antes de ser liberados para su uso, los estudios inmunoserológicos de calificación biológica a fin de detectar marcadores serológicos exigidos por la normativa vigente (Sífilis, Brucelosis, Chagas, Hepatitis B, Hepatitis C, HIV/SIDA, HTLV I y II).

Tal como establece la normativa vigente, el donante deberá comprender que toda la información que se le solicite relacionada a su historia clínica y a sus hábitos, tienen por finalidad preservar su salud y la del potencial receptor de plasma convaleciente.

Deberá garantizarse a todos los donantes la estricta confidencialidad de la información relacionada con su salud, los resultados de sus análisis así como la trazabilidad futura de su donación.

El donante de plasma convaleciente, al igual que el donante de sangre entera deberá observar los principios que rigen para la donación de sangre en general (voluntariedad, solidaridad y compromiso social).

VIII. OBTENCIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE

La donación de plasma se efectuará a través de un procedimiento de aféresis con equipos e insumos descartables, bajo la supervisión permanente de un médico y asistencia de un técnico capacitado para tal fin.

1. El procedimiento de aféresis será realizado por circuito cerrado, lo que permite la esterilidad del producto utilizando sistema de conexión estéril de tubos validados para el uso de productos transfusionales.
2. Se extraerá un volumen no mayor al 15% de la volemia del donante.
3. Se utilizará anticoagulante ACD-A y se podrá extraer hasta 750 ml de Plasma Convaleciente por procedimiento. Si no se realiza reposición de volumen, la extracción de Plasma Convaleciente no deberá superar los 600 ml por procedimiento.
4. En caso de ser necesaria una nueva convocatoria al mismo donante, se deberá respetar un intervalo de al menos 48 hs. entre cada procedimiento.
5. No se podrán superar dos donaciones semanales.
6. En un programa de plasmaféresis seriada (cuando la frecuencia es mayor a una donación cada 8 semanas), se deberá solicitar coagulograma, ionograma y proteinograma previo a cada procedimiento.
7. Las unidades de plasma se separarán en alícuotas de 200 ml.

IX. IDENTIFICACIÓN DE UNIDADES DE PLASMA CONVALECIENTE

Todas las unidades de Plasma Convaleciente deberán encontrarse debidamente etiquetadas. Para ello, se les colocará la etiqueta estándar de hemocomponentes utilizada por el Instituto de Hemoterapia conteniendo además una identificación especial que hará referencia a que se trata de Plasma Convaleciente (PC-COVID19) junto con la titulación de anticuerpos anti SARS-CoV-2. Asimismo, se le colocará un autoadhesivo redondo color ROJO, para identificar que es un hemocomponente no estándar.

En el caso de que la donación se realice en otros establecimientos distintos al Instituto de Hemoterapia, será éste quien les proveerá las etiquetas para correcta trazabilidad de donantes y posterior validación biológica.

X. ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE DE PLASMA CONVALECIENTE

Las unidades de Plasma Convaleciente se almacenarán en un freezer separado al utilizado para conservación de los restantes hemocomponentes aptos para transfusión. El freezer deberá contar con una identificación clara y precisa.

Este almacenamiento deberá ser realizado preferentemente a una temperatura de -40°C hasta un máximo de 36 meses.

El almacenamiento de las unidades de Plasma Convaleciente será realizado en los lugares de donación (La Plata, General Rodríguez, Mar del Plata y Bahía Blanca), a excepción de las unidades de plasma convaleciente de COVID-19 obtenidas en el Centro Regional de Tres de Febrero, las que serán almacenadas en el Instituto de Hemoterapia.

Una vez entregada la unidad de Plasma Convaleciente al Servicio de Hemoterapia del Hospital requirente, la conservación de la misma será realizada por éste. Una vez descongelada la unidad, deberá conservarse entre 2 y 6°C hasta 24 hs. de finalizado el descongelamiento. Pasado ese tiempo la unidad deberá ser descartada.

El transporte de las unidades de plasma convaleciente de COVID-19 será realizado por el Hospital solicitante, debiendo garantizar fehacientemente el mantenimiento de la cadena de frío.

En caso de que se realice seroteca, las muestras de sangre/suero/plasma del donante deberán almacenarse a -80°C para posibles investigaciones científicas.

XI. SOLICITUD Y ENTREGA DEL PLASMA CONVALECIENTE A LA RED PROVINCIAL

Todo efector sanitario que posea pacientes con SARS-CoV-2 con las características clínicas descritas en el punto XII del presente, deberá solicitar la provisión de plasma convaleciente a los profesionales designados por la Dirección Provincial de Hospitales, cuyos datos personales y teléfono de contacto se detallan a continuación.

El pedido deberá ser realizado mediante el envío del Formulario "SOLICITUD DE PLASMA CONVALECIENTE COVID-19", el que deberá encontrar completo, debidamente suscripto por el médico prescriptor, con intervención previa del Servicio de Hemoterapia. A la Solicitud de Plasma Convaleciente de COVID-19 se le deberá adjuntar la Constancia del Formulario de notificación individual del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS^{2.0}) correspondiente al paciente para el que se solicita la transfusión, el que deberá estar descargado en formato PDF.

PRIMER PEDIDO	PEDIDO FORMAL
Dr. Leandro Ragnor (cel:11-5461-6376)	Formulario de solicitud
Dra. Lorena Regairaz (cel:221-534-1788)	Consentimiento Informado
Dr. Leonardo Cubler (cel:11-5505-1169)	Instituto de Hemoterapia La Plata
Dr. Luis Cantaluppi (cel:11-5866-2386)	221-451-0097
	direccionasistencialcrh@gmail.com

Con el objeto de evitar demoras al momento de gestionar la solicitud de PC COVID-19, se sugiere al equipo médico tratante agrupar a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 al ingreso a la institución, aún cuando consideren que no son posibles candidatos de indicación transfusional. Idéntica sugerencia se realiza en relación con la suscripción del Consentimiento Informado de Transfusión de PC COVID-19. Contar con el grupo y factor del receptor y el consentimiento informado debidamente suscripto al momento de la solicitud del PC COVID-19 reducirá sustancialmente los tiempos del pedido.

La aceptación de la indicación transfusional y posterior envío del hemocomponente dependerá fundamentalmente del stock disponible en el Instituto de Hemoterapia de la Pcia. de Buenos Aires y/o en los Hospitales por éste autorizados al momento del requerimiento, no sólo por cantidad sino por compatibilidad del hemocomponente (respecto del Grupo Rh y Factor del receptor).

Resultará imprescindible que el formulario cuente con todos los datos relacionados con síntomas y estado clínico del receptor, ya que los mismos permitirán conocer la evolución de cada caso y realizar estudios comparativos posteriores.

XII. INDICACIÓN TRANSFUSIONAL DE PLASMA CONVALECIENTE

XII.- A) Los criterios de **indicación transfusional** serán para pacientes con confirmación de infección mediante prueba de PCR para SARS-CoV-2, y clasificado en alguno de los siguientes grupos de severidad (según la clasificación del NIH). Se recomienda la administración temprana de plasma

1. Enfermedad por COVID-19 LEVE, mayores de 75 años, dentro de las 72 horas desde FIS.
2. Enfermedad por COVID-19 MODERADA con comorbilidades, dentro de 7 días desde FIS e idealmente dentro de las 72 horas desde el ingreso hospitalario.
3. Enfermedad por COVID-19 GRAVE, dentro de 7 días desde FIS e idealmente dentro de las 72 horas desde el ingreso hospitalario.

Se considerará como excepción, aquel paciente que posea antecedente de contacto estrecho con caso confirmado por laboratorio. En tal caso se deberá proceder a realizar la toma de muestra clínica para PCR para SARS-CoV-2 y podrá autorizarse la entrega de plasma de convaleciente mientras se aguarda el resultado.

Las unidades serán distribuidas en función de la disponibilidad, priorizando aquellas que posean altos títulos, mayores a 1:800 conforme método utilizado. El proceso de transfusión de plasma convaleciente, deberá seguir los lineamientos establecidos en la normativa vigente como cualquier transfusión dentro de la práctica clínica, bajo la estricta supervisión de un médico especialista en hemoterapia.

<p>Grupo 1 ENFERMEDAD LEVE PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS QUE PRESENTEN INFECCIÓN POR SARS-CoV 2</p>	<p>Presencia de 2 o más de los siguientes: Temperatura $\geq 37.5^\circ$, disgeusia, cefalea, diarrea/-vómitos, odinofagia, anosmia, mialgia, tos seca. Máximo 72 horas de fecha de Inicio de síntomas</p>
<p>Grupo 2 ENFERMEDAD MODERADA</p>	<p>-Síntomas moderados sin requerimiento de oxígeno (saturación aire ambiente $\geq 94\%$) con infiltrados pulmonares o disnea o taquipnea SIN SIGNOS DE GRAVEDAD</p> <p>-Comorbilidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad > 65 años • Diabetes • Hipertensión arterial • Enfermedad cardiovascular • Obesidad • Enfermedad pulmonar crónica • Inmunodeficiencia primaria o secundaria • Antecedentes de cáncer/quimioterapia • Insuficiencia renal crónica • Enfermedad hepática crónica <p>-Máximo 7 días de fecha de inicio de síntomas e idealmente dentro de las 72 horas desde el ingreso hospitalario.</p>
<p>Grupo 3 ENFERMEDAD GRAVE</p>	<p>-Presencia de cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea con frecuencia respiratoria $\geq 30/\text{min}$ • Saturación aire ambiente < 94% • Relación PaO₂/FIO₂ PAFI < 300 • Infiltrados pulmonares > 50% en 24 a 48 horas. • Deterioro de la conciencia <p>-Máximo 7 días de fecha de inicio de síntomas e idealmente dentro de las 72 horas desde el ingreso hospitalario.</p>

XII.- B) Se encontrarán **EXCLUIDOS** de recibir transfusión de plasma convaleciente, aquellos pacientes que presenten:

- Contraindicación a transfusión (sobrecarga de volumen severa, antecedentes de anafilaxia a productos sanguíneos)
- Otra infección concomitante documentada no controlada
- Sangrado intracraneal activo.
- Isquemia miocárdica clínicamente significativa
- No haber recibido plasma de acuerdo a las normas del RUDPC
- Estar incluido en un ensayo clínico controlado de utilización de plasma
- Infusión previa de Suero Equino Hiperinmune

XII.-C) DOSIS SUGERIDA

Cada unidad de plasma convaleciente distribuida a los Servicios de Hemoterapia tendrá un volumen de entre 200-250 ml. La dosificación de las unidades de plasma convaleciente dependerá del peso del paciente. La dosis sugerida de plasma convaleciente será de 1 unidad para pacientes de hasta 70 kg y 2 unidades para pacientes de más de 70kg.

Puede repetirse la dosis a las 48 horas si la clínica del paciente lo requiere. El médico tratante podrá decidir si se debe administrar sólo una unidad si el paciente tiene un alto riesgo de sobrecarga circulatoria.

XII.-D) Recomendaciones terapéuticas en pacientes pediátricos

A la fecha se desconocen los riesgos asociados a la transfusión de plasma convaleciente de COVID-19 en neonatos y pediátricos, por lo que la evaluación médica deberá ser estricta, sopesándose el beneficio esperado versus los potenciales riesgos que la práctica transfusional podría acarrear.

XII.-D) I. INDICACIÓN TRANSFUSIONAL EN PEDIATRIA

<p>Grupo 1 ENFERMEDAD MODERADA CONFIRMADA COVID-19 Neumonía SIN signos de gravedad en pacientes de 0-18 años con factores de riesgo (ver punto XII. G) II.)) que el médico considere que tienen un alto riesgo de progresión a enfermedad grave o potencialmente mortal .</p>	<p>Tos o dificultad para respirar + taquipnea FR Respiraciones por minuto (rpm) evaluados sin llanto ni fiebre:</p> <p>< 2 meses ≥ 60; 2-11 meses ≥ 50; 1-5 años ≥ 40; $\geq 5-10$ años ≥ 30; 10-15 años ≥ 25</p>
---	---

<p>Grupo 2 ENFERMEDAD GRAVE CONFIRMADA COVID-19</p> <p>Neumonía CON signos de gravedad en pacientes de 0-18 años con factores de riesgo (ver punto XII. G) II.) que el médico considere que tienen un alto riesgo de progresión a enfermedad grave o potencialmente mortal .</p>	<p>Niño con tos o dificultad para respirar, más uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cianosis central o Saturación de O2 (SpO2) \leq93% -Dificultad respiratoria grave: quejido, aleteo nasal tiraje supraesternal, retracción torácica grave o disociación tóraco - abdominal. -Neumonía con compromiso sistémico: rechazo de la alimentación (amamantamiento o beber), depresión del sensorio: letargia, obnubilación, estupor o convulsiones -Taquipnea \geq70 en menores de 1 año; \geq 50 en mayores de 1 año. -Gasometría arterial: PaO2 < 60 mmHg, PaCO2 > 50 mmHg. <p>Adolescente: Fiebre o sospecha de infección respiratoria, más 1 de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min - Dificultad respiratoria severa - Saturación de oxígeno \leq 93% en aire ambiente. <ul style="list-style-type: none"> • Progresión de lo infiltrados pulmonares > 50% dentro de las 24 a 48 horas independiente de la presencia de comorbilidades.
<p>GRUPO 2 ENFERMEDAD CRÍTICA CONFIRMADA COVID-19</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes con requerimientos de soporte ventilatorio independientemente de la presencia de comorbilidad de riesgo 2. Shock séptico 3. Fallo o Disfunción multiorgánica.

XII.-D) II. FACTORES DE RIESGO

- Edad menor 3 meses
- Cardiopatías
- Enfermedades respiratorias preexistentes (displasia broncopulmonar, asma grave, fibrosis quística, traqueostomía con oxigenoterapia domiciliaria),
- Inmunocomprometidos (VIH/SIDA sin control de la enfermedad, inmunode-

ficiencias primarias, trasplantados, en tratamiento con quimioterapia en inducción, inmunosupresores o anticuerpos monoclonales)

- Enfermedades neuromusculares
- Diabetes insulino dependiente
- Obesidad (índice masa corporal >30)
- Menor de 6 meses, RNPT <1500 g al nacer

XII.-D) III. DOSIS

En caso de que la indicación de Plasma Convaleciente de COVID-19 sea para niños de menos de 20 kg. de peso, la unidad de Plasma a administrar deberá ser pediátrica.

En relación a la dosis, se sugiere la transfusión de 10 ml. de plasma convaleciente de COVID-19 por kilo, hasta 20 kg. de peso. A partir de los 20 kg. de peso, la dosis a administrar será la de adultos (unidad de plasma convaleciente de COVID-19 de 200 ml.).

XII.-D) IV. REFUERZO

En caso de que el médico tratante considere necesario un refuerzo de dosis (segunda dosis), se deja establecido que no existen, en principio, contraindicaciones. La segunda dosis deberá tener el mismo volumen que la primera.

XII.E) Detalles de administración

La velocidad de infusión será de 100 a 200 ml/hora, adaptado a las condiciones hemodinámicas del paciente según criterio del médico o del equipo de atención clínica. El pretratamiento para minimizar las reacciones a la transfusión (por ejemplo, paracetamol, difenhidramina) se puede administrar según criterio del médico.

Si se desarrolla un evento adverso durante la infusión, la misma puede enlentecerse o detenerse según criterio médico, aunque la mayoría de las reacciones al plasma son relativamente menores y la infusión generalmente puede continuarse. La irritación intensa del sitio de infusión y los efectos sistémicos no alérgicos, generalmente se puede controlar con la disminución de la infusión. Asimismo, la infusión generalmente puede continuarse en casos de picazón o urticaria después de haberse pausado la transfusión, administración de antihistamínicos y observación de falta de progresión en los síntomas. Las reacciones alérgicas graves como broncoespasmos o hipotensión, pueden requerir la interrupción de la infusión.

XII.F) Terapias concomitantes

Los receptores de Plasma Convaleciente podrán recibir terapias tales como: tocilizumab, remdesivir, corticoides, etc. ya que no se encuentran documentadas contraindicaciones.

Toda medicación aplicada concomitantemente al plasma convaleciente deberá ser debidamente registrada e informada.

XII.G) Detención de la infusión de plasma convaleciente

La infusión de plasma convaleciente se deberá detener si se comprobara alguna de las siguientes manifestaciones de anafilaxia, no pudiendo reiniciarse:

- Manifestaciones cutáneas o de las mucosas: urticaria, prurito, enrojecimiento, hinchazón de labios, lengua o úvula.
- Compromiso respiratorio: disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia.
- Disminución de la presión arterial sistólica menor a 90 mmHg o mayor a 30% de disminución desde el inicio, o bien una caída diastólica mayor al 30% desde el inicio.
- Taquicardia con aumento de la frecuencia cardíaca en reposo mayor 130 lpm; o bradicardia menor a 40 lpm que se asocie con mareos, náuseas o sensación de desmayo.
- La aparición rápida de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y calambres pueden ser manifestaciones de anafilaxia y pueden justificar una interrupción inmediata antes de cumplir con los criterios de eventos adversos completos.
- Cualquier otro síntoma o signo que en el buen juicio clínico del médico justifique detener la infusión.

XIII.- RIESGOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE

Hasta el momento, la bibliografía reporta riesgos de dos tipos:

XIII.- A) Riesgos conocidos:

- Aquellos relacionados a cualquier procedimiento transfusional de plasma en relación a la transmisión de virus (VIH, VHB, VHC, etc.), reacciones alérgicas a la transfusión, anafilaxia a la transfusión, reacción febril no hemolítica, etc.
- Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI): Aquellos pacientes con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) o en riesgo de progresión a SDRA, tiene un mayor riesgo de TRALI debido al aumento del estado hiper-inflamatorio con altos niveles de Interleuquina-6 (IL-6) e Interleuquina-8 (IL-8), ya que el TRALI es causado por anticuerpos antiHLA o anti-neutrófilos provenientes en el plasma del donante.
- Sobrecarga cardíaca asociada a transfusión (TACO): Los médicos tratantes controlarán cuidadosamente la volemia, el aumento de peso (mayor 1kg/día) y la diuresis, pudiendo adecuar el volumen de plasma convaleciente para pacientes con TACO no resuelto de transfusiones previas. Se recomienda el uso cauteloso de diuréticos para mitigar TACO.
- Hemólisis debida a la administración de plasma incompatible con ABO.
- Como toda transfusión, la infusión de Plasma Convaleciente tiene un efecto inmunomodulador.

XIII.- B) Riesgos teóricos:

- El fenómeno de aumento de la infección mediada por anticuerpos (ADE) es aún considerado un riesgo teórico. Para los coronavirus se han descrito varios mecanismos para ADE. Dado que el uso propuesto de plasma convaleciente SARS-CoV-2 se basa en preparaciones con altos títulos de anticuerpos neutralizantes contra el mismo virus, ADE podría ser poco probable. En efecto, evidencia del uso de Plasma Convaleciente en pacientes con SARS1 y MERS y evidencia a la fecha en uso en pacientes de COVID-19, sugieren que es seguro.
- La administración de anticuerpos a las personas expuestas a COVID-19 podría modificar la respuesta inmune, de tal manera que esas personas monten respuestas inmunes atenuadas, lo que los haría vulnerables a la reinfección posterior. Estas especulaciones parecen modestas en comparación con la posibilidad de limitar la duración y la gravedad de la enfermedad. La bibliografía refiere que este riesgo se verá subsanado con la vacunación del receptor al momento de encontrarse disponible.

XIV. A- CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TRANSFUSIÓN

La transfusión de Plasma Convaleciente, como toda práctica transfusional, es una práctica médica que no se encuentra exenta de riesgos, por lo que requerirá del previo consentimiento informado del paciente receptor del mismo (conf. Ley 26.529).

En este caso particular, junto con la firma del “Consentimiento informado sobre práctica transfusional” (Formulario HEMO 9), el receptor deberá firmar el “Consentimiento Informado sobre infusión de Plasma Convaleciente de COVID-19”. Se adjunta al presente Formulario de Consentimiento Informado sobre Transfusión de Plasma Convaleciente.

El profesional a cargo, deberá informarle de manera clara y precisa los beneficios esperados, los riesgos de la transfusión, así como la posibilidad que la infusión de plasma convaleciente no mejore su estado clínico, aún cuando esa sea la razón por la cual se le indica el procedimiento como opción terapéutica.

En todo momento el profesional médico que explique el proceso al receptor (o su familia), deberá hacerle saber que el plasma es seguro, que para su obtención se ha cumplido con la normativa vigente y que se han realizado las pruebas serológicas luego de una exhaustiva entrevista médica al donante.

Finalmente, se le recordará que por tratarse de un virus de reciente aparición, no se encuentra probada la eficacia terapéutica de infundir plasma convaleciente, pero que en virus similares ha tenido resultados alentadores.

Sin la firma del consentimiento informado por el paciente o su familia (en caso que el receptor no se encuentre consciente o sea inhábil), no se realizará la infusión de Plasma Convaleciente.

XIV. B- CONSENTIMIENTO INFORMADO EN CASOS DE MENORES DE EDAD

En relación al otorgamiento del consentimiento informado de los menores, conforme establece el nuevo Código Civil y Comercial de la Nación, se solicita al médico tratante leer detenidamente las notas incorporadas al Consentimiento Informado Sobre Transfusión de Plasma Convaleciente de COVID-19, ya que a partir de los 8 años los niños deben participar en la decisión y asentir o consentir la práctica según la edad que tengan.

XV.- HEMOVIGILANCIA Y REGISTRO

Todos los efectores de salud que reciban plasma convaleciente, tendrán la obligación de reportar al Instituto de Hemoterapia, a través de sus Servicios de Hemoterapia, todas las reacciones y eventos adversos en los receptores. El Instituto de Hemoterapia, a su vez, los comunicará al sistema de registro correspondiente. Entiéndase por reacción adversa: manifestaciones cutáneas o de las membranas mucosas, compromiso respiratorio, disminución en la presión arterial sistólica, taquicardia, o cualquier otro síntoma o signo de relevancia clínica.

Debido a la falta de antecedentes documentados, el correcto registro de todas las acciones desarrolladas en el marco de las presentes recomendaciones y el adecuado seguimiento de la evolución del paciente, resultan fundamentales para poder conocer con precisión los efectos (positivos o negativos) que ha generado en el receptor la infusión de Plasma Convaleciente en cada caso.

Para ello, es de vital importancia que se complete detalladamente la Planilla de Seguimiento de Evolución de Paciente, cuyo llenado estará a cargo del equipo médico tratante, y deberá ser devuelto obligatoriamente al Instituto de Hemoterapia de la Pcia. de Buenos Aires. Se adjunta formulario.

Un adecuado registro permitirá obtener conclusiones basadas en evidencia científica.

Se deja establecido que, por tratarse de una práctica realizada en el Servicio de Hemoterapia, en todo momento deberá darse estricto cumplimiento a la normativa vigente en la especialidad (Ley 11.725, Dto. Reg. 3716/97 y Normas Técnicas Administrativas aprobadas por Res. Min. 4053/13).

Finalmente se deja establecido que las presentes recomendaciones podrán sufrir modificaciones durante su aplicación conforme el avance de la pandemia en el territorio bonaerense. En consecuencia, ciertos requisitos podrán ser modificados, encontrándose únicamente autorizado para hacerlo el Instituto de Hemoterapia de la Provincia de Buenos Aires en su carácter de Órgano Rector del Sistema Provincial de Hemoterapia.

PROFESIONALES QUE INTERVINIERON EN LA REDACCIÓN DEL PRESENTE DOCUMENTO:

- Dra. Nora Alcira Etchenique, Directora Ejecutiva del Instituto de Hemoterapia de la Pcia. de Buenos Aires.
- Dr. Francisco Leone, Presidente del Centro Único Coordinador de Ablación e Implante de la Pcia. de Buenos Aires (CUCAIBA).
- Dra. Alejandra De Bonis, Directora Asociada Asistencial del Instituto de Hemoterapia de la Pcia. de Buenos Aires.
- Abog. Yanina Spinelli, Directora Asociada de Planificación del Instituto de Hemoterapia de la Pcia. de Buenos Aires.
- Dr. Luis Cantaluppi, Médico Especialista en Terapia Intensiva del HIGA "Dr. Pedro Fiorito" de Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires.
- Dra. Lorena Regairaz, Jefa de Inmunología del HIAE "Sor María Ludovica" de La Plata, Pcia. de Buenos Aires.
- Dr. Néstor Federico Gorini, Médico Especialista en Hematología del HZGAD "Evita Pueblo" de Berazategui, Pcia. de Buenos Aires.
- Dra. Noelia Ferrando, Bióloga del Instituto de Hemoterapia de la Pcia. de Buenos Aires.
- Dra. Soledad González, Médico pediatra Infectóloga, asesora técnica del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Clinical management of COVID-19 <https://www.who.int/publications-detail/clinical-managementof-covid-19>
- [2] Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv. 2020. [Preprint]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>.
- [3] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W et al. (2020) A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282>
- [4] WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020 Dec 2:NEJMoa2023184. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub ahead of print. PMID: 33264556; PMCID: PMC7727327.
- [5] <https://www.who.int/es/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquineand-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
- [6] Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine. Disponible online. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomisedevaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinicalbenefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>
- [7] Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Disponible online:<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guidelinetreatment-and-management>
- [8] Therapeutic Options for COVID-19 Patients. Disponible online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
- [9] Seguridad de los pacientes con COVID-19 en relación con el uso de medicamentos sin evidencia científica sobre su beneficio. 23 de mayo 2020. Disponible online <https://www.paho.org/es/documentos/seguridad-pacientes-con-covid-19-relacion-con-usomedicamentos-sin-evidencia-cientifica>.
- [10] Disponible online en : <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-definio-que-tipo-depacientes-administrar-el-suero-equino-y-el-plasma-de-recuperados>
- [11] The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [12] Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. Clinical infectious diseases. 1995; 21(1):150–161.
- [13] Cheng Y, Wong R, Soo Y, Wong W, Lee C, Ng M, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2005;24(1):44–46.
- [14] Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. Emerging infectious

diseases. 2016;22(9):1554. 59

[15] Fiebre Hemorrágica argentina. Instituto ANLIS Malbran. Disponible en <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001324cnt-fha-tutorial-notificacion-sivila2012.pdf>

[16] Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. JAMA. 2020;e2010044. doi:10.1001/jama.2020.10044

[17] Gharbharan A, Jordans C, Geurtsvankessel C et al. Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv [Preprint] Jul 1, 2020 [cited 2020 Sep 25]. Available from doi:<https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>.

[18] Agarwal, A., Mukherjee, A., Kumar, G., Chatterjee, P., Bhatnagar, T., and Malhotra, P.; PLACID Trial Collaborators (2020). Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ 371, m3939.ii

[19] Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. medRxiv [Preprint] Aug 26, 2020 [cited 2020 Sep 25]. Available from doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444>

[20] Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, et al. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. Infez Med. 2020;28(3):357-366.

[21] Simonovich VA, Burgos Prax LD, Scibona P, et al; PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med. 2020 Nov 24;NEJMoa2031304. doi: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub ahead of print. PMID: 33232588; PMCID: PMC7722692.

[22] Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Polack FP; Fundación INFANT-COVID19 Group. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med. 2021 Jan 6. doi: 10.1056/NEJMoa2033700. Epub ahead of print. PMID: 33406353

[23] Xia X, Li K, Wu L et al. Improved Clinical Symptoms and Mortality on Severe/Critical COVID-19 Patients Utilizing Convalescent Plasma Transfusion. Blood blood.2020007079. doi: [publicado online 23 Junio 2020] <https://doi.org/10.1182/blood.2020007079>

[24] Liu S., Lin H, Baine I, Wajnberg et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. Nat Med. 2020 Nov;26(11):1708-1713. doi: 10.1038/s41591-020-1088-9. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32934372.

[25] Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A 2020; 117: 9490-6.

[26] González SE, Regairaz L, Ferrando NS, González Martínez VV, Salazar MR, Estenssoro E. Terapia con plasma de convalecientes en pacientes COVID-19 en la Provincia de Buenos Aires [Convalescent plasma therapy in COVID-19 patients, in the Province of Buenos Aires]. Medicina (B Aires). 2020;80(5):417-424. Spanish. PMID: 33048783.

[27] Salazar MR González SE, Regairaz L, Ferrando NS, González Martínez VV, Carrera Ramos PM, Muñoz L, Pesci SA, Vidal JM, Kreplak N, Estenssoro E (In press). Risk factors for covid-19 mortality: the effect of convalescent plasma administration.

- [28] González SE, Regairaz, Salazar MR, Ferrando NS, González Martínez VV, Carrera Ramos PM, Pesci SA, Vidal JM, Kreplak N, Estenssoro E. Timing of convalescent plasma administration and 28-day 60 mortality for COVID-19 pneumonia.[Preprint] Available from medRxiv 2021.02.02.21250758; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21250758>
- [29] M.J. Joyner, R.E. Carter, J.W. Senefeld, S.A. Klassen, J.R. Mills, P.W. Johnson, E.S. Theel, C.C. Wiggins, K.A. Bruno, A.M. Klompas et al (2021). Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:1015-1027 DOI: 10.1056/NEJMoa203189
- [30] Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc. 2020;95. Disponible online https://els-jbs-prodcdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp_ft95_6_8.pdf
- [31] Salazar E, Christensen PA, Graviss EA et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality, The American Journal of Pathology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.001>.
- [32] Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. medRxiv [Preprint]. Aug 12, 2020 . doi: 10.1101/2020.08.12.20169359.
- [33] Horby P, Estcourt L, Peto L, Emberson J, Staplin N, Spata E, et al Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial The RECOVERY Collaborative Group. .[Preprint] Available from medRxiv 2021.03.09.21252736; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252736>
- [34] RECOMENDACIONES PARA EL USO APROPIADO DEL PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPÉUTICOS aprobadas por Resolución 9/2021 del Ministerio de Salud de la Nación- Secretaría de Calidad en Salud.
- [35] G. Lopardo et al., RBD-specific polyclonal F(ab)2 fragments of equine antibodies in patients with moderate to severe COVID-19 disease: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 2/3 clinical trial, EclinicalMedicine (2021), <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100843>.
- [36] Sanders J, Monogue ML, Jodlowsk TZ. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. JAMA. Published online April 13, 2020.
- [37] Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 757–67.
- [38] Archivos Argentinos de Pediatría 2020; Suplemento COVID:c33-c41 / c33. Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID-19.