

PROTOCOLO

De preparación para la respuesta ante la contingencia de **Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)**

SECTOR PÚBLICO – PRIVADO – SEGURIDAD SOCIAL

Actualizado el 3/11/2021

MINISTERIO DE
SALUD



GOBIERNO DE LA
PROVINCIA DE
**BUENOS
AIRES**



Tabla de contenido

Resumen de actualizaciones	4
Introducción	5
Situación epidemiológica	5
Vigilancia epidemiológica	7
Definiciones de caso	8
Caso sospechoso	8
Caso confirmado por laboratorio	9
Caso confirmado por criterio clínico-epidemiológico	10
Caso descartado	10
Definiciones de contacto estrecho	11
Definiciones de brote (NUEVO)	12
Brote de COVID-19:	12
Brote institucional:	12
Brote en escuelas:	12
Definiciones de caso de reinfección y reexposición	13
Vigilancia genómica de casos de SARS-Cov-2	14
Organización de los servicios de salud	16
Organización de la atención	16
Etapa prehospitalaria	16
Etapa hospitalaria	17
Manejo de casos	18
Recepción del caso	18
Aislamiento en centros hospitalarios	18
Medidas de desinfección	19
Aislamiento extrahospitalario	20
Traslado del caso	21
Registro del lugar de aislamiento y del seguimiento	21
Diagnóstico de laboratorio	22



Red de diagnóstico para SARS-CoV-2	22
Condiciones para la toma de muestra	22
Condiciones para el transporte de la muestra	23
Causas de rechazo de la muestra (Muestra no apta)	23
Tratamiento	24
Alta del aislamiento de un caso de COVID-19	24
Manejo de contactos estrechos	25
Cuarentena de contactos estrechos	25
Criterios para el estudio por laboratorio de contactos estrechos de casos confirmados	25
Seguimiento de contactos	25
Notificación y registro del seguimiento de contactos estrechos	27
Indicaciones de aislamiento preventivo en otros grupos	28
Personas que arriben a la provincia provenientes del exterior	28
Estudio por laboratorio en personas asintomáticas sin antecedente epidemiológico conocido	28
Medidas de cuidado en población general	30
Pautas para la Comunicación de Riesgos	31
Claves para tener en cuenta	31
ANEXO 1 – Referentes de epidemiología provincial y por región sanitaria	32
ANEXO 2 – Diagnóstico por laboratorio	33
Circuito de derivación de muestras según región sanitaria	33
Recepción de las muestras	33
Condiciones para la recepción	33
Procedimiento para la recepción	33
Consideraciones generales sobre bioseguridad y buenas prácticas en el laboratorio.	
Consideraciones específicas para casos sospechosos COVID-19	34
Soluciones para descontaminación de instrumental y superficies	35
ANEXO 3 – Aislamiento extra hospitalario (domiciliario y en centros extrahospitalarios)	36
Introducción	36
Aislamiento domiciliario	36
Manejo de residuos del paciente en domicilio	37



Limpieza del domicilio del paciente	38
Aislamiento en Centros extrahospitalarios	39
Respecto de la limpieza se recomienda que:	39
Respecto de los manejos de residuos se recomienda que:	39
Características del personal del establecimiento	40
Personal sanitario afectado al centro extrahospitalario	40
Características edilicias de los establecimientos seleccionados	41
Listado de requerimientos	41
Necesidad de recursos humanos (RRHH) básicos	41
Necesidad de recursos materiales	41
Medidas previas a la utilización de establecimientos no hospitalarios	42
Traslado de pacientes desde el domicilio o centros extrahospitalarios	42
Adaptación de la estrategia	43
ANEXO 4 – Tratamiento	43
Síndromes clínicos asociados con COVID-19 y recomendaciones sobre tratamiento específico	44



Resumen de actualizaciones

El presente Protocolo es una actualización del emitido el 2 de julio y contiene las siguientes modificaciones:

- **Definición de caso:** Se incorpora a la definición de caso personas con esquema de vacunación completo contra COVID-19, y que hubieran pasado al menos 14 días desde la última dosis y presente un síntoma compatible con COVID-19 (fiebre, tos, odinofagia, dificultad respiratoria, rinitis/congestión nasal).
- **Confirmación por criterio clínico epidemiológico:** Se reserva para contactos estrechos sintomáticos de casos confirmados por laboratorio o que formen parte de un conglomerado de casos con al menos un confirmado por laboratorio, en los que no sea posible el diagnóstico laboratorial.
- **Implementación de acciones de control ante un caso:** Se implementará el aislamiento del caso desde la sospecha, mientras que las acciones de rastreo y cuarentena de contactos se implementarán a partir de la confirmación por pruebas moleculares confirmatorias, siempre y cuando el resultado de la prueba molecular se obtenga dentro de las 24hs.
- **Definición y notificación de un brote:** Se incluyen las pautas de definición y notificación de un brote de COVID-19.
- **Cuarentena de contactos:** Se unifican los criterios para la cuarentena de contactos en 10 días desde el momento del último contacto o con test negativo a partir del 7º día desde el último contacto.
- **Vigilancia genómica de SARS-CoV-2:** Se incorporan los criterios para la investigación de variante en caso asociado a brote o conglomerado y se detallan otras estrategias de vigilancia genómica disponibles.
- **Tratamiento:** Se amplían las indicaciones de Suero Equino Hiperinmune en la Enfermedad por COVID-19 MODERADA y se incorpora la indicación de plasma de convalecientes en enfermedad por COVID-19 LEVE en pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria.

Introducción

La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) requiere de la adopción de medidas de salud pública integrales con el objeto de reducir su transmisión, la mortalidad directa atribuible a la enfermedad y la indirecta por la postergación de los servicios de salud esenciales.

La Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de Brotes de la Provincia de Buenos Aires mantiene actualizado este protocolo para la prevención y control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) para sistematizar las acciones de respuesta correspondientes al sector salud.

Objetivo del Protocolo

Recomendar la implementación de las medidas de prevención, detección temprana y control para brindar una respuesta sanitaria integral necesaria para la atención y protección de la población susceptible de COVID-19, reduciendo las complicaciones y letalidad debidas al virus SARS-CoV-2 y procurando además limitar la propagación del virus.

La definición de caso, contacto y medidas a seguir propuestas en este protocolo están basadas en las Recomendaciones para el equipo de salud del Ministerio de Salud de la Nación, **al 3 de noviembre de 2021**¹ que se encuentran en revisión permanente en función de la evolución y nueva información que se disponga.

Situación epidemiológica

Al 31 de octubre, se habían reportado más de 246 millones de casos confirmados y casi 5 millones de muertes por COVID-19 en más de 200 países. Desde diciembre de 2020 se han notificado variantes de preocupación para la salud pública por su potencial mayor transmisibilidad, evasión de la respuesta inmune o gravedad. Actualmente son cuatro las variantes de preocupación (VOC) de SARS-CoV-2, que a partir del 31 de mayo del corriente año adoptaron de una nueva nomenclatura global definida por la Organización Mundial de la Salud: Alpha: VOC 20I/501.V1 (linaje B.1.1.7, originalmente detectada en el REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE); Beta: VOC 20H/501Y.V2 (linaje B.1.351, originalmente detectada en la REPÚBLICA DE SUDÁFRICA); Gamma: VOC 20J/501Y.V3 (linaje P.1, originalmente detectada en Manaus, REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL); y Delta: VOC B.1.617.2 (originalmente detectada en la REPÚBLICA DE LA INDIA). El inicio de las campañas de vacunación contra el COVID-19 en el mundo se registró el 14/12/2020. Desde entonces se aplicaron un total de 6.9 billones de dosis al 28/10/2021, distribuidas entre 234 países.

En la provincia de Buenos Aires la pandemia presentó un primer pico a fines de agosto y principios de septiembre de 2020 con más de 35 mil casos semanales, particularmente en población adulta en edad económicamente activa, más de 1.200 personas fallecidas semanales por esta causa, con un elevado impacto en los servicios de salud alcanzando un 67% de ocupación de camas de cuidados intensivos de adultos. Durante 2021 se observó un ascenso marcado desde la semana 11 con un máximo en la semana 14 con más de 80 mil casos semanales. En la SE 15 se alcanzó un nivel de ocupación de camas de cuidados intensivos superior al 80% en los municipios de la Región Metropolitana y, en la semana 20, un nivel de ocupación superior al 60% en el resto de los municipios. En dicho período, se identificó la circulación de dos de las variantes de preocupación,

¹ Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones para equipos de salud. Nuevo Coronavirus COVID-19. [Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/equipos-salud>]



Alpha y Gamma, en diferentes municipios. Desde la semana 20 existe un descenso sostenido en la curva de casos, en el mes de octubre se observaron promedios semanales de casos similares al comienzo de la pandemia en el 2020, constituyendo un **escenario de baja circulación de SARS-CoV-2**. Sin embargo, es un factor de preocupación la identificación de casos comunitarios con variante Delta desde la SE 33 y la posible introducción posterior de nuevas variantes genómicas que presenten dinámicas de transmisión y cuadros de gravedad desconocidos.

El 29/12/2020 se inició en la provincia la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 con el objetivo de alcanzar al 100% de la población objetivo en forma escalonada y progresiva de acuerdo con la priorización de riesgo y la disponibilidad gradual y creciente del recurso. En una primera etapa de la campaña, la población objetivo fue el personal de salud de los establecimientos públicos y privados, con prioridad de aquellos que trabajan en unidades de cuidados intensivos. En una segunda instancia se incorporaron las personas mayores de 70 años y los docentes con presencia de comorbilidades o mayores de 60 años, y a partir del día 21 de febrero el personal de fuerzas de seguridad. Luego se avanzó con la población sin comorbilidades, incorporando los grupos de 55 años y más y de 40 a 49, personas gestantes y personal estratégico. A continuación, se sumaron los grupos de 30 a 39 años y luego mayores de 18 años. Por último, se sumaron el grupo de menores de 18 años. En primer lugar, el 3 de agosto se comenzó por el grupo de 12 a 17 años y el 1 de octubre se aprobó la vacunación para el grupo de 3 a 11 años.

Vigilancia epidemiológica

El objetivo principal de la vigilancia epidemiológica es detectar de manera temprana casos, permitiendo la atención adecuada de los pacientes y la implementación de las medidas de investigación, prevención y control tendientes a reducir el riesgo de diseminación de la infección en la población, así como la adecuada atención de los casos graves.

La vigilancia de COVID-19 se inscribe en la vigilancia de las infecciones respiratorias agudas (enfermedad tipo influenza-ETI, bronquiolitis, neumonía, infección respiratoria aguda grave-IRAG, infección respiratoria aguda grave inusitada-IRAGI y sospecha de Virus emergente) que incluye los servicios de atención de los distintos subsectores; las áreas de epidemiología municipales, regionales; provincial y nacional; la Red Nacional de Laboratorios de influenza y otros virus respiratorios; laboratorios privados con capacidad para el diagnóstico; los laboratorios nacionales dependientes de la ANLIS; los laboratorios de Universidades Nacionales incorporados a la Red; entre otros. Todos ellos participan de manera activa del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, que permite la comunicación en tiempo real entre los actores intervinientes con responsabilidad sanitaria de manera simultánea y desde cualquier lugar del territorio argentino, contando con un sistema de alertas inmediatas ante la notificación de casos y el reporte de resultados de laboratorio, todo bajo estrictas medidas de seguridad informática y protección de la confidencialidad de los datos

La COVID-19 en todas sus etapas, **desde la sospecha de caso hasta el seguimiento de su evolución**, se incorporó al Régimen Legal de Enfermedades de Notificación Obligatoria establecido por Ley 15465 ([RESOL-2020-680-APN-MS](#)) y debe ser notificada en forma inmediata (12 horas) y completa al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS^{2.0}) dentro del **Grupo de Eventos: Infecciones Respiratorias Agudas (IRAS), Eventos: Caso sospechoso de COVID-19, Influenza y OVR o Contacto de caso de COVID-19**. Esta normativa contempla como obligatoria la notificación de eventos asociados a la evolución de casos de COVID-19, es en este marco que la **Mucormicosis asociada a COVID-19** es considerado un evento de notificación obligatoria.

El personal de salud del sector público, privado o de la seguridad social que atienda casos sospechosos, confirmados y sus contactos del COVID-19 están obligados a notificar al SNVS^{2.0} sobre dichos casos, cumpliendo con esta normativa nacional.

Se encuentra disponible una Guía para la Notificación de un caso sospechoso de COVID-19 o un contacto de caso de COVID-19 al SNVS^{2.0} ([descargar](#)).

Ante dudas acerca de cómo notificar al SNVS consulte al referente de epidemiología de su jurisdicción (ANEXO 1) o bien por mail a snvs.pba@gmail.com.

Los casos sospechosos de **COVID-19** se notifican utilizando la **Ficha de Notificación Individual de CASO SOSPECHOSO DE NUEVO CORONAVIRUS (COVID-19)** ([descargar](#)), la cual debe acompañar a la muestra del caso para su adecuado registro.



Definiciones de caso

Para la detección de un caso de COVID-19 se considerará a todo paciente que consulte con un cuadro de presentación aguda compatible con estas definiciones de caso y cuyos síntomas hayan comenzado **dentro de los 7 días previos a la consulta**.

Caso sospechoso

CRITERIO 1

- **Personas no incluidas en el CRITERIO 2**

Toda persona con 2 o más de los siguientes síntomas:

- Fiebre (37,5°C o más)
- Tos
- Odinofagia
- Dificultad respiratoria
- Cefalea
- Mialgias
- Diarrea/vómitos*
- Rinitis/congestión nasal*

sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica

** los síntomas separados por una barra (/) deben considerarse como uno solo*

También debe considerarse caso sospechoso a toda persona con **enfermedad respiratoria aguda grave** y toda **persona fallecida sin diagnóstico etiológico definido que haya tenido cuadro clínico compatible con COVID-19** (conocido por el médico certificante o referido por terceros)

O

Toda persona con **pérdida repentina del gusto o del olfato**, en ausencia de cualquier otra causa identificada. **(NUEVO)**

CRITERIO 2

- **Persona que haya recibido un esquema de vacunación completo contra COVID-19, y hayan pasado al menos 14 días desde la última dosis (NUEVO)**
- **Personal de salud**
- **Residentes y personal de instituciones semicerradas o de estancia prolongada***
- **Personal esencial****
- **Residentes de barrios populares y pueblos originarios*****
- **Contacto estrecho de un caso confirmado por laboratorio de COVID-19 dentro de los 14 días desde el último contacto**

Con 1 o más de los siguientes síntomas:

- Fiebre (37.5°C o más)
- Tos
- Odinofagia
- Dificultad respiratoria
- Rinitis/congestión nasal

Los síntomas separados por una barra (/) deben considerarse como uno solo



* *Penitenciarias, residencias de adultos mayores, instituciones neuropsiquiátricas, hogares de niñas y niños y adolescentes, comunidades terapéuticas, residencias para personas con discapacidad.*

** *Fuerzas de seguridad y Fuerzas Armadas, Personas que brinden asistencia a personas mayores o con discapacidad.*

*** *Se considera barrio popular aquel donde la mitad de la población no cuenta con título de propiedad, ni acceso a dos o más servicios básicos. Fuente: Registro Nacional de Barrios Populares*

CRITERIO 3

● SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO post COVID-19 en pediatría:

Niños, niñas y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre mayor a 3 días y 2 o más de los siguientes criterios:

- Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies).
- Hipotensión o shock.
- Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecográficos o elevación de Troponina /NT-proBNP),
- Evidencia de coagulopatía (elevación de PT, PTT, Dímero-D).
- Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

Y

Marcadores elevados de inflamación, como eritrosedimentación, proteína C reactiva o procalcitonina.

Y

Ninguna otra causa evidente de inflamación (incluida la sepsis bacteriana, síndromes de shock estafilocócicos o estreptocócicos).

Caso confirmado por laboratorio

- Toda persona que presente resultado positivo por **técnicas moleculares**: PCR (RT-qPCR/ amplificación isotérmica) para SARS-CoV-2
- Toda persona que presente resultado positivo por **prueba de antígenos** de SARS-CoV-2 (en casos sospechosos -criterios 1 y 2-, sólo durante los primeros 7 días desde el inicio de síntomas) y que no presente una prueba negativa por técnicas moleculares en una muestra tomada dentro de las 24hs de la positiva.
- Toda persona que cumple con criterio 3 (síndrome inflamatorio multisistémico) y que presente resultado positivo por **PCR y/o serología** positiva para SARS-CoV-2.

IMPORTANTE:

Se implementará el aislamiento del caso desde la sospecha, mientras que las acciones de rastreo y cuarentena de contactos se implementarán a partir de la confirmación por pruebas moleculares confirmatorias, siempre y cuando el resultado de la prueba molecular se obtenga dentro de las 24hs, de lo contrario se deberá implementar el rastreo de contactos desde el resultado positivo del test de antígenos. Las medidas se levantarán si se descartaran el caso por pruebas moleculares. **(NUEVO)**



Caso confirmado por criterio clínico-epidemiológico

Debe procurarse el diagnóstico por laboratorio de todos los casos sospechosos. Se reservará la confirmación por criterio clínico epidemiológico para los contactos estrechos sintomáticos de casos confirmados por laboratorio en los que no sea posible el diagnóstico laboratorial.

Toda persona que:

- **en los últimos 14 días haya sido contacto estrecho con un caso confirmado o forme parte de un conglomerado de casos, con al menos un caso confirmado por laboratorio, sin otro diagnóstico definido, Y**
- **presente 2 o más de los siguientes síntomas:** fiebre, tos, odinofagia, dificultad para respirar, vómitos/diarrea/cefalea/mialgias*, **O**
- **presente pérdida repentina del gusto o del olfato.**

** Los signos o síntomas separados por una barra (/) deben considerarse como uno solo.*

IMPORTANTE:

Todos los casos confirmados por criterios clínico-epidemiológicos, deben ser evaluados clínicamente para identificar signos de alarma y/o diagnósticos diferenciales, durante toda su evolución.

Las medidas de control a implementar ante un caso confirmado por criterio clínico-epidemiológico, deben ser las mismas que se llevan a cabo frente a casos confirmados por laboratorio (aislamiento y control clínico del caso para identificar signos de alarma y/o diagnósticos diferenciales, así como también, identificación y aislamiento de sus contactos estrechos).

El alta epidemiológica de los casos confirmados por criterio clínico epidemiológico se otorgará a los 10 días desde el inicio de los síntomas, más al menos 72 horas después de la involución o estabilidad de los síntomas respiratorios (no considerar disgeusia/anosmia), sin necesidad de internación.

Caso descartado

- Caso sospechoso (criterios 1 o 2) en el que no se detecte genoma viral SARS CoV-2 por PCR o presente prueba de antígenos negativa en una muestra adecuada.
- Toda persona con una prueba positiva de antígeno seguida por una prueba negativa por PCR en muestras obtenidas con una diferencia menor a 24 horas.
- Caso sospechoso que cumple con criterio 3 que no se detecte genoma viral SARS CoV-2 por PCR en una muestra adecuada y/o presenta serología negativa para SARS CoV-2.

IMPORTANTE:

En caso de alta sospecha clínica y prueba de antígenos negativa se indicará aislamiento y continuar el estudio por técnicas moleculares.

En caso de resultados negativos y de alta sospecha, persistencia o desmejoría de los síntomas del caso se recomienda sostener el aislamiento, y realizar nueva toma de una muestra a las 48 horas, adecuando el tipo de muestra al cuadro clínico, para estudio por técnicas moleculares.

Se debe respetar la secuencia de toma de muestra cuando se tomen muestras para diagnóstico molecular y test de antígeno simultáneamente. Si para el test de antígeno se utiliza hisopado nasofaríngeo, utilizar una narina y un hisopo para el test de antígeno y la otra narina y otro hisopo para la técnica molecular. Si para el test de antígeno la muestra que se emplea es hisopado nasal, tomar la muestra nasal (recordando frotar ambas narinas con el mismo hisopo provisto por el kit) y luego proceder con otro hisopo a la toma de muestra nasofaríngea para el test molecular, utilizando el mismo para ambas fosas nasales.

Ir a [Manejo de casos](#)

Definiciones de contacto estrecho

Para todas las situaciones se considerarán los contactos del caso sospechoso o confirmado por laboratorio o criterio clínico-epidemiológico en un período que se extiende desde las 48 horas previas al inicio de síntomas o de la toma de muestra para el diagnóstico (si se trata de un caso asintomático).

Se considerará **contacto estrecho**:

En la comunidad

- Toda persona que haya proporcionado cuidados a un caso y que no hayan utilizado las medidas de protección personal adecuadas
- Cualquier persona que haya permanecido a una distancia menor a 2 metros con un caso durante al menos 15 minutos (ej. convivientes, visitas, compañeros de trabajo)

Adicionalmente debe considerarse:

- Contacto estrecho en **barrios populares, pueblos originarios, instituciones cerradas o de estancia prolongada** a toda persona que:
 - comparta habitación, baño o cocina con casos confirmados de COVID-19
 - concurra a centros comunitarios (comedor, club, parroquia, paradores para personas en situación de calle, etc.) y haya mantenido estrecha proximidad con un caso confirmado (menos de 2 metros, durante al menos 15 minutos)

En un avión/ómnibus

- Todos los pasajeros situados en un radio de dos asientos alrededor de casos durante el vuelo y a la tripulación que haya tenido contacto con dichos casos.

En un buque

- Todas las personas que compartieron un viaje en buque con casos confirmados.



Ir a [Manejo de contactos estrechos](#)

La definición de contacto en instituciones de salud y su manejo se detallan en el documento específico.

Definiciones de brote (NUEVO)

Brote de COVID-19:

Dos o más casos de COVID-19 confirmados por laboratorio, con comienzo dentro de los 14 días, que pueden tener una exposición compartida (en un evento o institución) y que no fueron identificados como contactos estrechos de casos producidos en otro entorno durante la investigación de casos o el rastreo de contactos.

Brote institucional:

Dos o más casos de COVID-19 confirmados por laboratorio, dentro de los 14 días, que pueden tener una exposición compartida en la institución y que no fueron identificados como contactos estrechos de casos producidos en otro entorno durante la investigación de casos o el rastreo de contactos.

Brote en escuelas:

Dos o más casos de COVID-19 confirmados por laboratorio, dentro de los 14 días, que pueden tener una exposición compartida en la escuela (el aula, recreo, actividades comunes, etc.) y que no fueron identificados como contactos estrechos de casos producidos en otro entorno durante la investigación de casos o el rastreo de contactos.

Finalización de brote: Cuando no haya nuevos casos confirmados o sospechosos de COVID-19, después de 28 días de la última exposición (dos períodos de incubación máximo).

Notificación de un brote

Todos los casos correspondientes al brote deben estar notificados nominalmente al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS2.0) incluyendo su evolución y la condición de "**Caso perteneciente a brote de COVID-19**" en la sección Epidemiología del formulario de notificación del SNVS.

La identificación, evolución y finalización del brote deberá ser informado en el **Formulario de notificación de brote** con los datos disponibles al momento de la comunicación.



Definiciones de caso de reinfección y reexposición

Ver documento en [Recomendaciones para el manejo de casos de reinfección y reexposición a SARS-CoV-2](#)

En todo el mundo, se han reportado casos con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2, luego de la recuperación clínica de un episodio inicial y de la presencia de al menos 2 test negativos por RT-PCR, durante el periodo de convalecencia. La controversia se genera alrededor de la posible interpretación de estos hallazgos: reflejan falsos negativos en la determinación molecular, reactivación viral desde reservorios aún no definidos ni caracterizados o episodios de infección.

Es importante tener en cuenta que, la RT-PCR puede persistir detectable, por un periodo de tiempo posterior a la infección (mediana de excreción= 20 días, máximo hasta 104 días), debido a la detección de fragmentos de ARN viral, inclusive, si el virus no es viable. **La detección de material genético del virus con la técnica RT-PCR, no es necesariamente sinónimo de infección activa.** El único método que determina la viabilidad del virus es el cultivo. Una medida indirecta de la probable infectividad es la cuantificación de la carga viral.

Manejo de casos de reexposición

En aquellas personas que se han recuperado de un episodio de COVID-19 confirmado por laboratorio y que presentan una **nueva exposición al virus, dentro de los tres meses del episodio inicial**, no es necesaria la realización de cuarentena ni repetir las pruebas de detección del SARS-CoV-2 en el contexto de esta nueva exposición si se mantiene asintomática.

Todas las personas, independientemente de si han tenido COVID-19, o de si presentan o no síntomas, **DEBEN CONTINUAR CON TODAS LAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN PARA EVITAR LA TRANSMISIÓN DE SARS-CoV-2.** (uso de barbijo/mascarilla, lavado de manos, distanciamiento, ventilación de los ambientes, etc.)

Vigilancia Genómica de casos de SARS-CoV-2

La vigilancia genómica de SARS-CoV-2 es importante para el monitoreo de tendencias y la prevalencia de variantes genéticas de virus circulantes existentes y emergentes; permite detectar de manera oportuna variantes de interés para la salud pública, que puedan ocasionar una mayor transmisibilidad, mayor severidad en el cuadro clínico, fallos de tratamiento, vacunales, etc.

En el marco de esta vigilancia, actualmente se encuentra indicada la caracterización genética de SARS-CoV-2 para:

- **Vigilancia general de las variantes circulantes en la comunidad (vigilancia regular):** selección semanal de muestras que resulte representativa de los casos producidos en la comunidad a nivel regional.
- **Investigación de nuevas variantes en sospechas de reinfecciones:** selección de una parte de los casos de reinfección
- **Investigación de nuevas variantes en pacientes vacunados:** en casos moderados y severos en los que hayan transcurrido al menos 14 días entre la fecha de la dosis aplicada y el inicio de los síntomas
- **Investigación de nuevas variantes en escenarios de alta transmisibilidad o virulencia:** según indicadores epidemiológicos para definir proporción anormalmente elevada de casos graves
- **Investigación de nuevas variantes en viajeros provenientes del exterior:** universal para viajeros internacionales confirmados dentro de los 10 días posteriores de su ingreso al país.
- **Casos graves en personas gestantes**
- **Investigación de variante en caso asociado a brote o conglomerado (NUEVO):** selección de una parte de los casos, se recomienda el primer caso detectado, primer caso secundario y entre dos y tres muestras adicionales (4 a 5 muestras en total). En caso de tener más de una cadena de transmisión en un brote, se procederá a secuenciar también estas cadenas. Para más información consultar el documento [Riesgo de circulación de variante Delta de SARS CoV-2 en Argentina](#).

Para mayor información de las estrategias disponibles se encuentra el documento técnico [Integración de la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 a la vigilancia de COVID-19 a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud](#).

Las muestras de los casos que sean enviadas deberán estar notificadas en el SISA SNVS 2.0 en el Evento "**Vigilancia genómica de SARS-CoV-2**" derivadas virtualmente al Laboratorio Nacional de Referencia de ANLIS-Malbrán.

Las muestras deberán estar acompañadas de la Ficha epidemiológica completada en su totalidad. Es necesario que se completen los datos de país visitado y fecha de regreso a Argentina en el caso de viajeros, fecha de inicio de síntomas y fecha de toma de muestra. En el caso de fallo vacunal debe explicitar también las fechas de aplicación de cada dosis y la marca de la vacuna aplicada. En el caso de posibles reinfecciones se deben enviar preferentemente las muestras y fichas epidemiológicas de ambos eventos separados al menos por tres meses.

Se aceptarán muestras de HNF o Saliva con diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 y que hayan desarrollado un Ct menor o igual a 25 en la reacción RT-PCR en tiempo real para los genes E, N o S. El valor de Ct de la muestra deberá estar aclarado en la Ficha Epidemiológica. Las muestras deben mantenerse refrigeradas (4 a 8 °C) y enviarse al laboratorio dentro de las 24 a 48 horas. Si no se pueden enviar dentro de este período, se recomienda congelarlas a - 70 °C hasta que se



envíen, debe asegurarse la cadena de frío. Se debe tratar de evitar el congelamiento y descongelamiento para impedir su degradación.

El envío de las muestras debe realizarse respetando las normas internacionales para el envío para Sustancias Biológicas. Se enviarán en los triple envases correspondientes. Indicar en el envase exterior que se trata de MUESTRAS PARA SECUENCIACIÓN.

Las muestras que se envíen a ANLIS-Malbrán serán recibidas en la Receptoría de análisis del predio: Lunes a Viernes de 8 a 18 hs. Sábado y Domingo en la Guardia de 10 a 19 hs. Dirección: Avenida Vélez Sarsfield 563, CABA. Teléfono: 4303-1806.

Otras estrategias para la vigilancia genómica

Vigilancia regular de variantes con coordinación con el grupo PAIS: Envío de muestras sólo mediante coordinación con el nivel central.

Tamizaje de variantes por PCR: Puede llevarse adelante con procesamiento individual de las muestras o con metodología de procesamiento agrupado de muestras (pooles).

Todos los estudios de variantes por PCR en vigilancia poblacional deberán ser notificados en forma NUMÉRICA SEMANAL (agrupado de laboratorio) en el marco del grupo de eventos "Variantes de SARS COV-2 por RT-PCR en vigilancia poblacional", en el cual se notifica la cantidad de muestras estudiadas y la cantidad que obtiene resultado positivo por grupo de edad en forma semanal. Los eventos definidos dentro de este grupo son:

- Mutaciones características variante Gamma (P.1)
- Mutaciones características variante Lambda (C.37)
- Mutaciones características variante Delta (B.1.617.2)
- Mutaciones características variante Alfa (B.1.1.7)
- Mutaciones características variante Beta (B.1.351)

Para notificar en este grupo de eventos se debe solicitar el permiso correspondiente a los/as referentes de SNVS 2.0 habituales.

Las muestras positivas por tamizaje no requieren estudio de secuenciación en el marco de la vigilancia regular. Si por algún motivo se envían a secuenciar, se debe hacer representando en el conjunto de muestras a remitir la proporción de todas las variantes sospechadas

Organización de los servicios de salud

IMPORTANTE:

Se deberá implementar la medición de la temperatura a toda persona que ingrese al establecimiento.

En caso de personas con una temperatura de 37,5°C o más, se procederá a la atención correspondiente.

La organización de los servicios de salud debe centrarse en sostener los dispositivos para la optimización del manejo de los casos:

- Comité de crisis para la gestión unificada.
- Comité de Control de Infecciones para asegurar las precauciones estándar y adicionales, así como el seguimiento de medidas adoptadas.
- Comité de ética hospitalario para asesoramiento en los aspectos éticos de la atención de casos.
- Refuerzo de la capacidad de los sistemas de atención médica para garantizar la detección y el diagnóstico rápidos de los casos.
- Refuerzo de los equipos para la notificación y registro en los sistemas de información (SNVS-SISA, Sistema de Gestión de Camas, SIES).
- Mantener las medidas para proteger al personal, los pacientes y otros contactos de la exposición. Se encuentran vigentes las Recomendaciones para la utilización de los Equipos de Protección Personal en función de las actividades del personal de Salud COVID-19 ([descargar](#))
- Limitar el número de visitas para los pacientes internados.
- Apoyar y mantener una atención de calidad.
- Ante un eventual incremento de casos, reprogramar las actividades posibles de hacerlo y que comprometan la atención de casos graves o que requieran internación.
- Monitorear el resultado de las intervenciones terapéuticas y comunicar la efectividad de éstas.
- Evaluar la respuesta del sistema, revisar planes y procedimientos establecidos.
- Monitorear la disponibilidad de camas críticas.
- Asegurar vías y formas de traslado para pacientes graves que superen la capacidad o complejidad del establecimiento y del sistema de derivación de pacientes en estado crítico.

Organización de la atención

Etapas prehospitalaria

Estimular la consulta telefónica previa de los pacientes sintomáticos para que se presenten en las instalaciones de atención médica con instrucciones previas. Para el cumplimiento de este objetivo se apela a diferentes estrategias:

- Disponibilidad de la línea 148 en todo el territorio de la provincia durante las 24 horas para consultas y orientación de la comunidad.
- Desarrollo de aplicativos móviles para la identificación de síntomas en la comunidad.
- Disponibilidad de otras líneas de atención gratuita para afiliados a obras sociales y prepagas para consultas y orientación de la atención.



Etapa hospitalaria

Se deberá adecuar un ingreso SECTORIZADO de pacientes con PROCESOS RESPIRATORIOS AGUDOS con el objetivo de proteger a las personas con mayor riesgo de resultados adversos de COVID-19 (por ejemplo, personas mayores con afecciones comórbidas) y al personal de salud.

Esta organización incluye:

- Educación del personal del centro de salud, pacientes y visitantes;
- Carteles con instrucciones para los pacientes y acompañantes.
- Señalización adecuada (circulación, distancia entre personas)

TRIAGE

Implementar el triage en las áreas de ingreso de pacientes (guardia/sala de espera/orientación) para la búsqueda y atención rápida de casos sospechosos. El agente de salud que realiza el triage deberá informar la presencia del caso al personal del hospital destinado al manejo de estos.

EVALUACIÓN DEL TRIAGE

1. Identificar pacientes con **temperatura igual o mayor a 37,5°C, tos, odinofagia, dificultad para respirar, o anosmia/disgeusia**, así como también cefalea, mialgias, diarrea o vómitos
2. Priorizar aquellos que requieran internación hospitalaria por condición clínica

Ante la identificación de pacientes que cumplan con los criterios anteriores se indicará:

- Colocación de barbijo quirúrgico explicando el uso de éste.
- Priorización para la atención en habitaciones o zonas aisladas destinadas a tal fin.

Las precauciones que se deben tener en cuenta para el aislamiento de casos sospechosos o confirmados de COVID-19, son las precauciones estándar, de contacto y para transmisión por gota.

Tener en cuenta

En ninguna circunstancia el triage podrá ser empleado como un mecanismo para la negación de la atención de urgencias.

Las **personas con patologías agudas no respiratorias atendidas en servicios de emergencias y los internados** deberán ser atendidas con el Equipo de Protección Personal adecuado (Barbijos tipo quirúrgico, protección facial o gafas, camisolín y guantes).

Además, para la atención de personas sin síntomas compatibles de COVID-19 **ante procedimientos quirúrgicos no diferibles con riesgo de generación de aerosoles** se deberá utilizar el equipo de protección personal para procedimientos generadores de aerosoles (PGA) que incluya Barbijo N95, KN95, FFP2 o equivalente. Debido al incremento del riesgo de complicaciones postoperatorias en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 se recomienda enfatizar el cuidado posoperatorio y el monitoreo de los síntomas compatibles de COVID-19 en estos pacientes para el manejo oportuno de los mismos.

Manejo de casos

Recepción del caso

Debido a que la dinámica de transmisión se debe proveer al paciente de un barbijo quirúrgico tan pronto como se identifique un caso sospechoso explicando el uso de éste. La evaluación se deberá realizar en una habitación privada con ventilación adecuada y con la puerta cerrada, idealmente destinada para estos casos. Para salas generales se considera adecuada una ventilación natural de 60 L/s por paciente. El personal de atención médica que ingresa a la habitación **debe usar las medidas habituales de precaución estándar, de contacto y para transmisión por gota:**

- Higiene de manos; de acuerdo con las recomendaciones de la OMS. ([descargar](#))
- Uso de guantes.
- Barbijo quirúrgico (se debe colocar y retirar fuera de la habitación del paciente y se descarta en el lugar apropiado).
- Protección facial o gafas.
- Camisolín.
- Prácticas seguras de inyección o extracción de sangre.
- Se debe realizar la higiene de manos después de retirarse los elementos de protección personal.

Para más información en control de infecciones consultar: PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN DE LA SALUD ([descargar](#))

Además, los equipos o elementos en el entorno del paciente que puedan haber sido contaminados con fluidos corporales infecciosos deben manipularse de manera que se evite la transmisión de agentes infecciosos (por ejemplo, use guantes para contacto directo, descarte equipos muy sucios en contenedores adecuados, limpie y desinfecte o esterilice adecuadamente equipo reutilizable antes de usar en otro paciente). La extensión de la aplicación de las precauciones estándar durante el cuidado del paciente está determinada por la naturaleza de la interacción entre el personal de salud, el paciente y el grado de exposición anticipada a la sangre o los fluidos corporales.

Todos los casos sospechosos hasta su descarte y todos los casos confirmados deben realizar aislamiento. En los casos sospechosos y confirmados leves se podrá indicar el aislamiento extrahospitalario pudiendo realizarse en domicilio si se encuentran garantizadas las condiciones para su cumplimiento.

Aislamiento en centros hospitalarios

- Casos sospechosos y confirmados de COVID-19 con criterios clínico de internación hospitalaria:
 - Factores de riesgo: edad ≥ 60 años, diabetes, enfermedad cardiovascular o respiratoria crónica, insuficiencia renal, cirrosis, inmunocompromiso o embarazo
 - Neumonía
 - Hipoxemia
 - Otro criterio de internación

El aislamiento recomendado es principalmente de contacto y transmisión por gota:

- Colocar al paciente en habitación individual (de ser posible con baño privado), con ventilación adecuada
 - Cuando no haya habitaciones individuales disponibles, los pacientes pueden ser agrupados según condición de sospechoso y confirmado;
 - Los casos sospechosos en habitaciones compartidas deben permanecer con barbijo durante la internación y extremar las medidas de contacto.
 - Todas las camas de los pacientes deben colocarse a más de 1 metro de distancia independientemente de si se sospecha de COVID-19
- Proporcionar barbijo quirúrgico al paciente para cualquier desplazamiento fuera de la habitación.
- Donde sea posible, los casos sospechosos o confirmados deberían ser asistidos por un equipo de trabajadores sanitarios designados para atenderlos de forma exclusiva, para reducir el riesgo de diseminación.

El personal de salud deberá adoptar las siguientes medidas:

- Higiene de manos; de acuerdo con las recomendaciones de la OMS
- Uso de guantes
- Uso de barbijo quirúrgico
- Camisolín
- Uso de protección facial o gafas
- Realización de prácticas seguras de inyección o extracción de sangre

La OMS recomienda el uso de barbijos N95 o de nivel superior para los procedimientos invasivos que pueden provocar aerosolización (tales como intubación, toma de muestras respiratorias o aspiración de secreciones). Se recomienda camisolín hidrorrepelente en el caso de maniobras que puedan generar salpicaduras. En el resto de las situaciones, sólo se indica precaución de transmisión por gotas y aislamiento de contacto.

Medidas de desinfección

Se debe realizar la limpieza y desinfección de las superficies con las que ha estado en contacto el paciente. La limpieza y desinfección se realizará con un desinfectante incluido en la normativa de limpieza y desinfección del centro sanitario o con una solución de hipoclorito sódico que contenga 1000 ppm de cloro activo (dilución 1:50 de lavandina con concentración 40-50 gr/litro preparada recientemente). Estos virus se inactivan tras 5 minutos de contacto con desinfectantes de uso habitual como lavandina doméstica.

El personal de limpieza utilizará equipo de protección individual adecuado para la prevención de infección por microorganismos transmitidos por gotas y por contacto que incluya: camisolín, barbijo, guantes, protección facial o gafas y botas.



Aislamiento extrahospitalario

- Casos sospechosos y confirmados COVID-19 con síntomas leves y sin criterios de internación hospitalaria

El aislamiento extrahospitalario debe garantizar el cumplimiento de las medidas de seguridad, higiene y limpieza, en el marco de una red de atención, dependiente de un establecimiento de salud de referencia con internación y adecuada complejidad y bajo el control de la jurisdicción. Los Centros extrahospitalarios deberán cumplir con las Condiciones para el funcionamiento de aislamiento extrahospitalario COVID-19 aprobadas por Resolución del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires [899/2020](#).

Se prevén dos modalidades de aislamiento extrahospitalario, en el domicilio del paciente o en centros extrahospitalarios disponibles para tal fin.

- Todas las personas podrán acceder a los **centros extrahospitalarios** si son casos sospechosos y confirmados sin criterio clínico de internación hospitalaria y cumplan con los requisitos establecidos en el ANEXO 3.
- El **aislamiento domiciliario** estará disponible para casos sospechosos y confirmados sin criterio clínico de internación, siempre que se cumplan con las condiciones del [LISTADO DE CHEQUEO DE CONDICIONES DE AISLAMIENTO DOMICILIARIO](#) (ver ANEXO 3)

Antes de irse del establecimiento de salud a su domicilio, deberá firmar la declaración jurada para aislamiento domiciliario. (ver ANEXO 3)

Los viajeros o turistas que se identifiquen como casos de COVID-19 o contactos de un caso de COVID-19 no deberán realizar el aislamiento en hoteles o alojamientos que no hayan sido destinados a tal fin. Se encuentran disponibles los criterios para el [Manejo de casos y contactos](#) en este contexto.

Las características edilicias generales, su preparación y la del personal no sanitario del dispositivo se detallan como ANEXO 3 de este protocolo.

Traslado del caso

Las derivaciones que deban realizarse a otros establecimientos provinciales o municipales deben gestionarse mediante el **Sistema de solicitud de derivaciones de la provincia de Buenos Aires SIES**. El registro en el sistema es de vital importancia para el trabajo articulado en la Red Asistencial de la región.

Durante el traslado se recomienda que:

- El transporte del paciente se realice en una ambulancia con la cabina del conductor físicamente separada del área de transporte del paciente.
- El personal que intervenga en el transporte (salvo el conductor, si no sale de la cabina) sea informado previamente y utilice el equipo de protección personal adecuado para manejo de casos respiratorios.
- El paciente lleve colocado un barbijo quirúrgico.
- El paciente vaya sin acompañantes en la ambulancia. En el supuesto de que sea imprescindible que esté acompañado (dependiente, menor u otra circunstancia) el acompañante necesita colocarse un barbijo quirúrgico.
- Una vez finalizado el transporte se proceda a la desinfección del vehículo con los productos habituales y a la gestión de residuos de acuerdo con el procedimiento habitual (ver Recomendaciones para la limpieza de ambulancias en el marco de la contingencia por COVID 19 al final de este documento).

Registro del lugar de aislamiento y del seguimiento

Los casos sospechosos y confirmados deben realizar aislamiento estricto y se debe dejar registro del sitio donde se encuentran cumpliendo el mismo para su trazabilidad.

En el caso del aislamiento en centros hospitalarios se deberán incorporar los datos correspondientes a la internación en la **Solapa Clínica** del SNVS incluyendo la fecha de internación, si requirió cuidados intensivos y asistencia respiratoria mecánica. En el caso de que se haya otorgado el Alta se deberá especificar la condición al alta correspondiente.

En el caso de que continúe el aislamiento en dispositivos extrahospitalarios se deberá especificar el mismo en la **Solapa Epidemiología** consignando el sitio de aislamiento en el campo "Ámbitos de concurrencia, tránsito o estadía ocasional".

El sistema de información disponible para el registro del seguimiento diario de los casos confirmados es **Asistencia COVID**.

Diagnóstico de laboratorio

En la actual situación epidemiológica de baja circulación de SARS-CoV-2 **y la circulación habitual de virus respiratorios estacionales**, ante un caso sospechoso de COVID-19 se realizará el estudio de diagnóstico etiológico según las definiciones vigentes.

- **Casos sospechosos de COVID-19 SIN criterio clínico de internación hospitalaria:** se indicará la toma de muestra preferentemente para PCR (RT-qPCR/ amplificación isotérmica) o prueba de detección de antígenos para SARS-CoV-2 (si se realizara test de antígenos tener en cuenta que el resultado deberá ser confirmado por técnicas moleculares). En estos casos no corresponde estudiar de manera simultánea con Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) para diagnóstico de virus estacionales.

NOTA: Los pacientes ambulatorios seleccionados en el marco de la estrategia de Unidades Centinela de ETI se estudiarán mediante técnicas y para los agentes que se definan a partir de los protocolos de vigilancia vigentes ([Guía de Vigilancia de Infecciones Respiratorias Agudas 2020](#)).

- **Casos sospechosos de COVID-19 CON criterios clínico de internación hospitalaria:** se estudiarán de manera simultánea con Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) de secreciones nasofaríngeas para diagnóstico de virus estacionales y PCR para diagnóstico de COVID-19.

Los laboratorios deben continuar utilizando el algoritmo de influenza recomendado por la OPS para la vigilancia de influenza de rutina y los casos de IRAG e IRAGI. Los estudios moleculares de influenza quedarán reservados para la caracterización de los virus influenza positivos y para casos que cumplan con la definición de IRAGI.

Red de diagnóstico para SARS-CoV-2

La [Red Provincial que actualmente cuenta con capacidad de diagnóstico de SARS-CoV-2](#), así como la que tiene capacidad para la realización de Inmunofluorescencia Indirecta u otras pruebas para la detección de virus respiratorios y el circuito de derivación de muestras según Región Sanitaria, se actualiza periódicamente y se publica en el sitio web del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires.

Se considerarán válidos los resultados para COVID-19 obtenidos en laboratorios por fuera de esta Red que utilicen reactivos autorizados ante la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para la detección de COVID-19 ([descargar](#)).

Los establecimientos de la provincia, pertenecientes al subsector privado o de la seguridad social, que no cuenten con laboratorios con capacidad de diagnóstico para SARS-CoV-2 por PCR podrán derivar las muestras a esta Red.

Los laboratorios de diagnóstico, tanto de la [Red provincial de laboratorios de COVID-19](#) o laboratorios del subsector privado o la seguridad social, deben reunir condiciones de [Nivel de Bioseguridad 2 \(BSL2\)](#) y poseer una Cabina de Seguridad Biológica tipo 2 certificada. Las consideraciones generales sobre bioseguridad se encuentran en el ANEXO 2.

Es indispensable enviar la muestra con la ficha de notificación completa.

Condiciones para la toma de muestra

Las muestras deben ser recolectadas por personal capacitado y teniendo en cuenta todas las instrucciones de bioseguridad y el equipo de protección personal apropiado para virus respiratorios (medidas de precaución para transmisión respiratoria).

Las muestras recomendadas son aquellas del tracto respiratorio bajo, pudiendo ser las siguientes:

- **Espujo**
- **Lavado broncoalveolar** (realizar ante estricta necesidad por alto riesgo de aerosolización)
- **Aspirado traqueal**

De no ser posible la toma de estas muestras, podrán remitirse muestras del tracto respiratorio superior, como ser **hisopado orofaríngeo combinado con un hisopado nasofaríngeo**. Estas muestras pueden ser tomadas con el mismo hisopo respetando ese orden.

En caso de toma de muestra post mortem se recomienda realizarla preferentemente dentro de las primeras seis (6) horas para mayor probabilidad de hallazgo en el laboratorio.

La muestra de hisopado debe realizarse **con hisopos estériles de dacron, nylon o poliéster, con palo de plástico**.

Una vez tomadas las muestras, en caso de haber utilizado más de un hisopo para el hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo, los mismos deben colocarse y transportarse **en el mismo tubo con medio de transporte viral o 2 cm³ de solución fisiológica**.

Para la toma secuencial de muestras de test de antígeno que requieran confirmación por técnicas moleculares: Si para el test de antígeno se utiliza hisopado nasofaríngeo, utilizar una narina y un hisopo para el test de antígeno y la otra narina y otro hisopo para la técnica molecular. Si por el contrario para el test de antígeno la muestra que se emplea es hisopado nasal, tomar la muestra nasal (recordando frotar ambas narinas con el mismo hisopo provisto por el kit) y luego proceder con otro hisopo a la toma de muestra nasofaríngea para el test molecular, utilizando el mismo para ambas fosas nasales.

Condiciones para el transporte de la muestra

Las muestras deberán ser transportadas de la siguiente manera:

- Refrigeradas (no congelar) y en envase de bioseguridad apropiado para muestras biológicas (triple envase).
- En una caja exclusiva, identificada como muestras para detección de nuevo coronavirus, SARS-CoV-2 o COVID-19. No deberán ser acompañadas con muestras para otras patologías.
- Deberán estar acompañadas por una copia de la Ficha epidemiológica correspondiente a un caso sospechoso de nuevo coronavirus (2019-nCoV), completada en su totalidad.
- En muestras de control de un caso confirmado indicar la ficha con la leyenda "MUESTRA DE SEGUIMIENTO"

Causas de rechazo de la muestra (Muestra no apta)

- Deficiente conservación (por ejemplo, muestra a temperatura ambiente por el potencial de obtener resultados con falsos negativos)
- Muestras tomadas en hisopo con punta de alginato de calcio o palillo de madera (pueden contener sustancias que inactiven el virus)
- Muestras que lleguen con algún tipo de preservante
- Muestras derramadas o con cantidad insuficiente
- Medio de Transporte inadecuado

Todas las muestras deben encontrarse debidamente notificadas en el SNVS dentro de las 12 horas para el informe oportuno de los resultados.

Tratamiento

Las recomendaciones realizadas por el Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires se encuentran contenidas en el **ANEXO 4** del presente documento

Estas recomendaciones se irán actualizando según la evolución de la pandemia a nivel local, la disponibilidad de insumos, la evidencia científica disponible y el desarrollo de nueva evidencia proveniente de estudios clínicos en curso.

Alta del aislamiento de un caso de COVID-19

En el actual contexto de pandemia de COVID-19 los criterios para el manejo de casos son dinámicos y se adecúan conforme con las actualizaciones de la evidencia disponible y las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.

En este marco, el Ministerio de Salud de la Nación ha modificado el criterio de alta del aislamiento para un caso confirmado de COVID-19 el 24 de junio.

Casos confirmados de COVID-19 con Neumonía grave, definida como:

- Neumonía, incluye diagnóstico clínico radiológico de neumonía más cualquiera de los siguientes criterios:
 - Frecuencia respiratoria > 30/minuto
 - Saturación de O₂ <93% (aire ambiente)
 - Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM)
 - Incremento de los infiltrados >50% en 24 a 48 horas
 - Alteración de la conciencia - Deterioro del sensorio
 - Inestabilidad hemodinámica
 - CURB-65 $\geq$ 2 puntos
 - Requerimiento de UTI

Continuar con el aislamiento al menos hasta 10 días desde el inicio de los síntomas, **MÁS** al menos 72 horas después de la involución o estabilidad de los síntomas respiratorios (no considerar disgeusia/anosmia), **MÁS** RT-qPCR negativa en una muestra respiratoria de hisopado nasofaríngeo. En caso de obtener un RT-qPCR positiva reevaluar luego de 21 días desde el inicio de los síntomas. En caso de persistir detectable por PCR luego de 21 días se recomienda otorgar el alta en ausencia de síntomas y con una evolución del CT en aumento (estimador de la carga viral que resulta creciente en la medida que esta disminuye).

Casos confirmados de COVID-19 (por laboratorio o por criterio clínico-epidemiológico) con formas leves o moderadas:

Continuar con el aislamiento hasta 10 días después del inicio de los síntomas, **MÁS** al menos 72 horas después de la involución o estabilidad de los síntomas respiratorios (no considerar disgeusia/anosmia). **Otorgar el alta del aislamiento sin necesidad de PCR.**

En los casos confirmados de COVID-19 leves y moderados en Personal de salud, Residentes y personal de instituciones semicerradas ó de estancia prolongada, Personal esencial, Residentes de barrios populares y pueblos originarios no se requiere una PCR negativa para otorgar el alta del aislamiento.

Los cambios en este criterio de alta se comunicarán oportunamente.

Manejo de contactos estrechos

Estas recomendaciones son dinámicas, y pueden variar según nuevas evidencias.

Los equipos de salud jurisdiccionales a cargo de la investigación epidemiológica deberán identificar de forma sistemática a los contactos estrechos de casos de COVID-19 para seguimiento.

Cuarentena de contactos estrechos

Los **contactos estrechos de un caso confirmado de COVID-19** deberán ser informados dentro de las 24 horas de su condición e iniciar inmediatamente el aislamiento en el domicilio hasta 10 días desde el último contacto con el caso o con test negativo realizado a partir del 7mo día desde el último contacto. Se le recomendará el estudio por laboratorio según los criterios siguientes.

Criterios para el estudio por laboratorio de contactos estrechos de casos confirmados

De ser posible se procurará realizar diagnóstico por laboratorio a contactos estrechos asintomáticos de casos confirmados (por test rápidos de antígenos o técnicas moleculares; los criterios para la confirmación de los casos son los descritos previamente en [Caso confirmado por laboratorio](#)).

Se sugiere realizar el testeo de contactos estrechos asintomáticos al día 7mo del último contacto para el alta de la cuarentena. Se sugiere también -si fuera posible- realizar testeo a los contactos estrechos al momento de confirmarse el caso, con el propósito de identificar tempranamente a los infectados.

Los contactos estrechos que presenten síntomas serán estudiados por laboratorio en el momento en que los síntomas inicien.

Se indicará la cuarentena a los **contactos de un caso sospechoso de COVID-19** desde la sospecha o el resultado positivo del test de antígenos cuando no sea posible contar con el resultado de las pruebas moleculares dentro de las 24 horas. Las medidas se levantarán si se descarta el caso por pruebas moleculares.

Solo están exceptuadas de la cuarentena aquellas personas que se han recuperado de un episodio de COVID-19 confirmado por laboratorio y que presentan una **nueva exposición al virus dentro de los tres meses del episodio inicial**, debiendo aislarse inmediatamente ante el inicio de síntomas.

Las personas convivientes identificadas como contactos estrechos se tratarán como una cohorte. En este sentido, si alguien entre los contactos comienza con síntomas y se confirma, todo el resto de la cohorte que no son casos (no presentan síntomas) deberá reiniciar el período de los 10 días de aislamiento.

Seguimiento de contactos

- Se notificará en el SNVS dentro del evento **Contacto de caso de COVID-19** especificando el día de seguimiento de acuerdo con la fecha del último contacto.
- Se realizará monitoreo diario por el equipo de salud o personal designado de los síntomas, incluida fiebre, tos, pérdida del gusto o del olfato, o dificultad para respirar.
- El contacto deberá tener un correo electrónico y teléfono del referente jurisdiccional para la comunicación.

- Se sugerirá la realización de pruebas de laboratorio (Ver [Criterios para el estudio por laboratorio de contactos estrechos de casos confirmados](#)).
- La sensibilidad de las técnicas disminuye significativamente en personas asintomáticas y no exime de la cuarentena preventiva ante resultados negativos antes del día 7 posterior al último contacto.

Si el contacto presenta síntomas compatibles con COVID-19 en el momento de su identificación será definido como caso sospechoso y se implementará:

- Notificación en el SNVS dentro del evento **Caso sospechoso de COVID-19** y toma de muestra para diagnóstico por laboratorio si correspondiera (Ver [Definición de caso](#))
- Aislamiento y control clínico del caso,
- Identificación y cuarentena de sus contactos estrechos.

El equipo de salud debe indicar

- No salir del domicilio
- No recibir visitas
- No tener contacto estrecho con otras personas (distancia mínima de 2 metros)
- Lavarse las manos con agua y jabón o alcohol en gel periódicamente
- No compartir utensilios de cocina (plato, vaso, cubiertos, etc.), mate y utilizar elementos de aseo de forma exclusiva (jabón, toalla)
- Ventilar los ambientes
- Al toser o estornudar, cubrirse la nariz y la boca con el pliegue interno del codo o usar pañuelo descartable (desechar inmediatamente)
- Limpiar y desinfectar las superficies y objetos de uso frecuente (especialmente mesas, mesadas, sillas, escritorios de trabajo y otros utilizados diariamente como picaportes y teléfono celular) de la siguiente manera
 - Con una solución de agua y detergente
 - Enjuagar con agua limpia
 - Desinfectar con una solución de 100 ml de lavandina de uso comercial en 10 litros de agua
- No es necesario el uso de barbijo en ausencia de síntomas.
- Ante la presencia de síntomas (tos o temperatura de 37,5°C, dolor de garganta, falta de aire, anosmia/disgeusia), comunicarse, si es posible telefónicamente, inmediatamente con el servicio de salud.

Consideraciones especiales para contactos en buques

Cuando se detecte un caso confirmado dentro de un buque, idealmente se indica la cuarentena de todos los pasajeros y tripulación dentro del medio de transporte. De no haber sido aplicada esta medida, se recomienda indicar el aislamiento domiciliario, descrito más arriba.

Fin del seguimiento de un contacto

El seguimiento de un contacto de un caso confirmado se considera finalizado si no presenta síntomas hasta el final del período de cuarentena de 10 días desde el último contacto o con test negativo realizado a partir del 7mo día desde el último contacto. Una vez finalizada la cuarentena la persona debe seguir aplicando las medidas de salud pública recomendadas para la población general.

- Es de suma importancia que se continúe monitoreando la aparición de síntomas



- Extremar las medidas preventivas (distanciamiento social, uso de tapabocas, evitar aglomeraciones, no participar en reuniones sociales, asegurar ventilación de los ambientes, etc.).
- Evitar el contacto con personas con factores de riesgo

En caso de contactos estrechos de un caso sospechoso se finalizará el aislamiento en caso de descarte del caso.

Notificación y registro del seguimiento de contactos estrechos

Los contactos estrechos y de buques, deberán permanecer bajo monitoreo activo durante el período de cuarentena y deberán ser notificados a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud por SNVS 2.0 al **Grupo de Eventos: Infecciones respiratorias agudas, Evento: Contacto de caso de COVID-19**. El estado clínico y el número de días desde el último contacto con el caso confirmado se registran en el campo CLASIFICACIÓN MANUAL de la Solapa Evento.

Ante dudas acerca de cómo notificar al SNVS consulte en www.argentina.gob.ar/salud/epidemiologia.

El seguimiento diario de los contactos estrechos se reportará en el **Sistema de seguimiento** para su monitoreo.

Indicaciones de aislamiento preventivo en otros grupos

Personas que arriben a la provincia provenientes del exterior

Quienes arriben a la provincia de Buenos Aires provenientes del exterior y deban realizar aislamiento deberán:

- Permanecer en forma estricta en el sitio correspondiente para el aislamiento
- No recibir visitas
- No tener contacto estrecho con otras personas (distancia mínima de 2 metros)
- No compartir utensilios de cocina (plato, vaso, cubiertos, etc.), mate y utilizar elementos de aseo de forma exclusiva (jabón, toalla).
- Lavarse las manos con agua y jabón o alcohol en gel periódicamente
- Al toser o estornudar, cubrirse la nariz y la boca con el pliegue interno del codo o usar pañuelo descartable (descachar inmediatamente)
- Ventilar los ambientes
- En caso de encontrarse en aislamiento por ser contacto de un caso, consultar a la brevedad ante el inicio de síntomas compatibles con COVID-19 comunicándose a la línea 148 o a su prestador de salud.
- Cooperar con las autoridades sanitarias para el seguimiento telefónico a través del Centro de Telemedicina COVID 19 (CETEC-19)
- En caso de requerirse, completar el estudio por laboratorio (PCR o Test de antígeno) para poder obtener el alta de la cuarentena, pudiendo acudir a los [centros de testeo habilitados para viajeros](#).

Todos los estudios de laboratorio de seguimiento en viajeros y sus contactos deberán registrarse en forma nominal en el SNVS en el evento "**Estudios de SARS-CoV-2 en puntos de entrada y casos relacionados con importación**".

Los convivientes de las personas que arriben del exterior no tienen indicación de cuarentena. Solo iniciarán la cuarentena si mantuvieron contacto con viajeros que comienzan con síntomas o resultan positivos en los estudios de laboratorio de seguimiento.

Estas recomendaciones son transitorias y podrán modificarse de acuerdo a la evolución de la situación epidemiológica.

Estudio por laboratorio en personas asintomáticas sin antecedente epidemiológico conocido

Con el objeto de sostener un sistema de vigilancia epidemiológica sensible se incorpora la estrategia de testeo para COVID-19 (prueba de antígenos o PCR) a personas que no presenten síntomas compatibles de COVID-19 en todos los [centros de testeo de la provincia](#). De esta forma se amplía la captación de posibles casos asintomáticos en la comunidad, permitiendo implementar las medidas de aislamiento y cuidado pertinentes para evitar la transmisión del virus.

Todas las personas asintomáticas estudiadas para COVID-19 deben ser notificadas en el SNVS. Es importante el relevamiento de antecedentes epidemiológicos de relevancia ([contacto estrecho con un caso de COVID-19](#) o [antecedente de viaje internacional](#)) para su adecuado registro en los eventos específicos.

La notificación NOMINAL de las personas asintomáticas sin antecedente epidemiológico conocido se realiza en el evento **“Estudios de SARS-CoV-2 en situaciones especiales”**.

Aquellos centros de testeo que vean superada su capacidad de registro nominal para las personas asintomáticas sin antecedente epidemiológico podrán optar por la notificación AGRUPADA semanal. El registro se realiza en el Grupo de eventos: **“Estudios de SARS COV 2”** y se debe solicitar a su [referente de epidemiología jurisdiccional](#) que agregue a su usuario el permiso de carga Agrupada de Laboratorio. La carga de datos se realizará completando la cantidad total de muestras estudiadas y positivas, por grupos de edad, en una semana epidemiológica en el Grupo de eventos: Estudios de SARS COV 2; Evento: SARS CoV-2 por Test de antígenos o SARS CoV-2 por PCR o LAMP, según corresponda.

Todos las personas asintomáticas en las que se obtenga un resultado positivo constituyen un [caso de COVID-19](#) y deben ser notificadas en el evento “Caso sospechoso de COVID-19, Influenza y OVR”. Es importante registrar en la solapa Clínica la fecha de consulta y especificar en el campo “Sintomático” NO.

Estas recomendaciones son transitorias y podrán modificarse de acuerdo a la evolución de la situación epidemiológica.

No modifican los criterios de estudio y registro de personas asintomáticas en el marco de estrategias de vigilancia activa (personal de escuelas públicas, barrios populares, etc).



Medidas de cuidado en población general

Todas las personas deberán cumplimentar las presentes medidas en ejercicio de su responsabilidad social y el interés público superior de salud pública comprometido en el marco de la Pandemia por coronavirus COVID-19.

- Las personas deberán mantener, entre ellas, una distancia mínima de DOS (2) metros.
- Las personas deberán utilizar tapabocas en espacios compartidos cerrados y abiertos. No será obligatorio su uso solo cuando se circule al aire libre a más de DOS (2) metros de distancia de otras personas.
- Se deberán ventilar los ambientes en forma adecuada y constante. ([Recomendaciones sobre la ventilación de ambientes para evitar la transmisión por aerosoles](#))
- Las personas deberán higienizarse asiduamente las manos.
- Todas las actividades deberán realizarse dando cumplimiento a los protocolos de actividades y a las recomendaciones e instrucciones de las autoridades sanitarias.
- En ningún caso podrán circular las personas que revistan la condición de “caso confirmado”, “caso sospechoso” o “contacto estrecho” de COVID-19, conforme las definiciones establecidas por la autoridad sanitaria nacional, ni quienes deban cumplir aislamiento en los términos del Decreto N° 260/20, prorrogado en los términos del Decreto N° 167/21, sus modificatorios y normas complementarias.

Pautas para la Comunicación de Riesgos

Los fundamentos que sustentan a la Comunicación de Riesgos están vinculados con el imperativo de autoridades y equipos sanitarios de garantizar la plena accesibilidad de la ciudadanía a los conocimientos necesarios para tomar las mejores decisiones respecto del cuidado de la salud, cuestión que adquiere gran relevancia en escenarios de riesgo como el actual.

Claves para tener en cuenta

- La gran demanda de información de parte de los medios en el marco de un escenario de emergencia como el actual requiere respuestas unificadas sobre el estado de situación, las medidas que se van implementando para mitigar la crisis y las indicaciones para la población.
- La participación de diferentes personas en los medios aumenta la confusión y el caos que toda situación crítica produce. Por el contrario, si los tratamientos mediáticos son adecuados la incertidumbre se reduce, favoreciendo la adherencia a las recomendaciones oficiales y consolidando la confianza en el sistema de salud. Por esa razón es importante atender este aspecto comunicacional con sumo cuidado.
- Es recomendable que cada efector cuente con un/a funcionario/a para que actúe como vocero/a. Este rol requiere un exhaustivo conocimiento de la situación, acceso rápido a la información disponible y de cada una de las acciones de la respuesta sanitaria en curso.

Asimismo, se aconseja:

- Usar mensajes claros y sencillos, evitando jergas científicas o técnicas.
- Comunicar con calma, honestidad, transparencia y apertura.
- Saber escuchar y respetar a los interlocutores.
- Anticipar posibles preguntas difíciles o políticamente sensibles que podrían hacer los periodistas y prever una batería de respuestas.
- No improvisar, exagerar, subestimar, mentir ni culpabilizar.
- Intentar corregir rumores.
- No realizar declaraciones "off the record" o extraoficiales.

En este sentido se recomienda a las autoridades de cada establecimiento tener en consideración:

- Ante una consulta sobre la realidad epidemiológica local o provincial, remitirse a la última actualización del [Boletín Semanal de Vigilancia Epidemiológica](#) del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.
- Ante la consulta de un medio de comunicación, el efector puede contactarse con la **Dirección Provincial de Comunicación y Prensa del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires**: teléfono (0221) 429-2709 / dpcomunicacionesms@gmail.com.



ANEXO 1– Referentes de epidemiología provincial y por región sanitaria

Nombre	Apellido	Región sanitaria	Teléfono	Mail
Teresa	Varela	Nivel provincial	0221-429-2752/2774/2766	informabsas@yahoo.com.ar
Jorgelina	Scuffi	Región sanitaria I	0291-455 5110	saladesituacionregsan1@gmail.com
Cecilia	Tabares	Región sanitaria II	02396-47 2204	epidemiologiaregion2@yahoo.com.ar
Facundo	Fernandez Moll	Región sanitaria III	0236-444 3717 / 3626	epidemiologiars3@gmail.com
Carina	Bonacalza	Región sanitaria IV	02477-43 6629 / 44 1400 / 43 6631	epidr4@hotmail.com
Marcelo	Regner	Región sanitaria V	011-474 77 348	epidemio5@yahoo.com.ar
Adriana	Softa	Región sanitaria VI	011-4244 0898	epidemiologia6@yahoo.com.ar
María de los Ángeles	Díaz	Región sanitaria VII	011 2119 4652 / 011 7502 1220	epidemioregion7@gmail.com
Gastón	Rolando	Región sanitaria VIII	0223-4957017	epiregsan8@yahoo.com.ar
María Elena	Hidalgo Corrales	Región sanitaria IX	02281-42 3410 / 43 3656	inmunizacionesregion9@ms.gba.gov.ar
Eduardo	Abba	Región sanitaria X	02346-42 3967 / 42 6666	epidemiologia-regsanx@yahoo.com.ar
Eduardo	Fortunato	Región sanitaria XI	0221-425 7167 / 489 8560 / 489 8555	epidemioregion11@gmail.com
Eduardo	Otero	Región sanitaria XII	011-4486 3131 int. 33	epimatanza@hotmail.com



ANEXO 2 – Diagnóstico por laboratorio

Circuito de derivación de muestras según región sanitaria

La Red Provincial de Diagnóstico de COVID-19 estará conformada por laboratorios de hospitales públicos, universidades nacionales y otros laboratorios con incumbencia para el diagnóstico humano ([descargar](#)). El circuito de derivación de muestras se irá actualizando periódicamente en la medida que los laboratorios autorizados se incorporen a dicha red.

Para la derivación de muestras al laboratorio nacional de referencia INEI- ANLIS, los laboratorios que obtengan resultados positivos para la detección de SARS-CoV-2 deberán coordinar con la correspondiente región sanitaria a qué laboratorio- nodo regional remitir la muestra adecuada para su confirmación por RT-PCR, de ser necesario, o su derivación para secuenciación.

Las modificaciones serán comunicadas por las correspondientes vías oficiales.

Recepción de las muestras

Condiciones para la recepción

Se recibirán muestras que hayan sido remitidas desde otro establecimiento cuando se encuentren debidamente transportadas según los siguientes requerimientos

- Refrigeradas (no congelar) y en envase de bioseguridad apropiado para muestras biológicas (triple envase).
- En una caja exclusiva, identificada como muestras para detección de nuevo coronavirus, SARS-CoV-2 o COVID-19. No deberán venir acompañadas con muestras para otras patologías.
- Acompañadas por una copia de la Ficha epidemiológica correspondiente a: caso sospechoso de nuevo coronavirus (COVID-19), completada en su totalidad en la parte exterior del envase.

Procedimiento para la recepción

Al llegar las muestras en su triple envase (comercial o casero) se retirarán (dentro de su bolsa de seguridad individual) de su contenedor plástico externo. Luego serán depositadas en los contenedores plásticos del laboratorio receptor que pueden ser triples envases o bolsas con gradilla en su interior (según disponibilidad) en posición vertical para ser trasladadas **desde el área de recepción hasta la cabina de seguridad**. Dichos recipientes pueden contener adicionalmente un trapo humedecido con solución de etanol o agua lavandina para recibir eventuales derrames. Junto a dichos contenedores también serán depositadas las órdenes y fichas correspondientes a la muestra dentro de una bolsa que no entre en contacto con las muestras.

La persona que transportó las muestras deberá retirarse los guantes (en caso de tenerlos) y descartarlos en un tacho que se encontrará al lado del sitio de recepción de las muestras, posteriormente deberá higienizar sus manos con alcohol en gel (en caso de no contar con agua y jabón en el lugar donde se deposita la muestra).

Adicionalmente, se puede descontaminar la superficie exterior del envase de transporte con las soluciones empleadas comúnmente.

Una vez que las muestras llegan al área de recepción del laboratorio, se trasladarán con guantes de ser posible dentro del contenedor plástico donde fueron depositadas al laboratorio asistencial. En el mismo se dará el ingreso a las muestras y serán retiradas de su envase de transporte dentro de las cabinas de bioseguridad.

El triple envase será descontaminado para su retiro del establecimiento y reutilización.

Consideraciones generales sobre bioseguridad y buenas prácticas en el laboratorio. Consideraciones específicas para casos sospechosos COVID-19

Basado en Directrices provisionales de bioseguridad de laboratorio para el manejo y transporte de muestras asociadas al nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) OPS-OMS (28/1/20) y recomendaciones del CDC (Feb. 2020)

Los siguientes procedimientos pueden ser realizados en instalaciones de contención BSL-2², utilizando prácticas de trabajo estándar:

- Examen histopatológico y procesamiento de tejidos fijados con formalina o tejidos inactivados;
- Preparación de placas para análisis molecular con ácido nucleico viral ya extraído;
- Estudios de microscopía electrónica con láminas fijadas con glutaraldehído;
- Tinción de rutina y análisis microscópico de frotis fijos;
- Empaque final de muestras para su transporte a laboratorios de diagnóstico para pruebas adicionales;
- Muestras inactivadas (muestras en tampón de extracción para ácidos nucleicos).

Recomendaciones adicionales:

- Usar camisolín, guantes y protección facial o gafas cuando se manipulan muestras
- La centrifugación de las muestras debe realizarse en centrífugas con cierre de seguridad
- **Usar cabinas de bioseguridad (CSB) únicamente para procedimientos que puedan producir aerosoles** (por ej. pipeteo, agregado de buffer de lisis, alicuotado de muestras, diluciones, vortexeo, etc)
- Usar protección respiratoria (N95) o equivalente

² Las prácticas de bioseguridad en el BSL2 se logran a través de prácticas operativas ("Buenas prácticas en el Laboratorio de Microbiología") y un conjunto de requisitos de contención física que son proporcionales a los riesgos asociados a los patógenos y toxinas que se manipulan.

Las prácticas operativas para el BSL2 incluyen controles administrativos (por ej. gestión de programas de bioseguridad, entrenamientos del personal, etc.) y procedimientos (por ej. prácticas de trabajo, uso de equipos de protección personal y descontaminación) que mitigan los riesgos asociados a las actividades que se desarrollan en ese lugar.

Las características de contención física incluyen el diseño de la instalación (por ej. ubicación del laboratorio, terminación de las superficies, control de acceso) y provisión de equipos de bioseguridad tales como dispositivos de contención primaria (por ej. CSB) para determinadas actividades.



- Transportar las muestras en un contenedor cerrado (por ej. cuando se trasladen de una CSB a un termociclador)

Soluciones para descontaminación de instrumental y superficies

En base a la evidencia científica, los desinfectantes químicos que son efectivos contra virus envueltos son los recomendados para la descontaminación de SARS-CoV-2. Estos desinfectantes incluyen hipoclorito de sodio (1:100 para superficies y 1:10 para mayor carga, partiendo de una solución de al menos 55gCl/L) y etanol (62-71%).

ANEXO 3 – Aislamiento extra hospitalario (domiciliario y en centros extrahospitalarios)

Introducción

Todas las personas sin criterio clínico de internación hospitalaria podrán cumplir el período de aislamiento en dispositivos no hospitalarios, siempre que se traten de casos confirmados y cumplan con los requisitos establecidos en este anexo.

Se prevén dos modalidades de aislamiento extrahospitalario, en el domicilio del paciente o en centros extrahospitalarios disponibles para tal fin.

Aislamiento domiciliario

El aislamiento domiciliario estará disponible para casos sospechosos y confirmados sin criterio clínico de internación, siempre que se cumplan con las condiciones del LISTADO DE CHEQUEO DE CONDICIONES DE AISLAMIENTO DOMICILIARIO ([descargar](#)).

Antes de irse del establecimiento de salud a su domicilio, deberá firmar la declaración jurada para aislamiento domiciliario ([descargar ADULTOS](#) - [descargar MENORES](#))

El Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires cuenta con distintos dispositivos de seguimiento médico a distancia de personas con COVID-19 en aislamiento en domicilio hasta el cumplimiento del criterio de alta del aislamiento (fin del seguimiento).

Requisitos para el aislamiento domiciliario

- El paciente y sus convivientes deben ser capaces de comprender y aplicar de forma correcta y consistente las medidas básicas de higiene y prevención.
- Se recomienda que en el domicilio se reduzca al mínimo posible el número de convivientes. Evitando, si es posible, la convivencia con niños pequeños
- Asegurar la disponibilidad de un teléfono que garantice la comunicación permanente con el personal sanitario hasta el alta.
- Se informará a los miembros de la familia y convivientes que serán considerados contactos estrechos y deberán cumplir cuarentena desde el final del aislamiento del caso hasta completar 10 días o hasta contar test negativo realizado a partir de los 7 días.
- Se ha de procurar que, de ser necesario, sea una única persona la que proporcione atención al paciente y deberá extremar las medidas básicas de cuidado.
- Se deberá instruir al paciente y convivientes la comunicación inmediata con el servicio de emergencia, ante la progresión del cuadro clínico.
- Se deberá contar con capacidad para realizar una atención y seguimiento domiciliario, idealmente mediante controles por vía telefónica o presencial cuando se considere necesario



Recomendaciones para el correcto aislamiento en domicilio

- El paciente debe permanecer en una estancia o habitación de uso individual
- La puerta de la habitación debe permanecer cerrada hasta la finalización del aislamiento. En caso de que sea imprescindible que el paciente haga uso de las zonas comunes, deberá utilizar barbijo quirúrgico y realizar higiene de manos al salir de la habitación y antes de entrar en ella.
- La estancia o habitación tenga ventilación adecuada directa a la calle, patio, jardín interior. No deben existir corrientes forzadas de aire provenientes de sistemas de calor o de refrigeración. Las zonas comunes también deberán mantenerse bien ventiladas.
- De ser posible, se debe disponer de un baño para uso exclusivo del paciente, o en su defecto, limpiado con lejía doméstica (lavandina) tras cada uso que este haga.
- Se debe colocar en el interior de la estancia o habitación un tacho de basura, con tapa de apertura de pedal, y en su interior una bolsa de plástico con cierre para depositar los residuos.
- Los utensilios de aseo deben ser de uso individual, al igual que los productos para la higiene de manos como el jabón o la solución hidroalcohólica.
- La ropa personal, ropa de cama, toallas, etc. debe ser de uso exclusivo del paciente. Esta debe cambiarse frecuentemente.
- La persona enferma debe adoptar las medidas de higiene respiratoria: cubrirse la boca y la nariz al toser o estornudar con el codo flexionado o pañuelos desechables, que se depositarán en el tacho de basura dispuesto dentro de la habitación tras su uso. Lavado de manos con frecuencia con agua y jabón. También podrá utilizar soluciones hidroalcohólicas si están disponibles.
- La persona enferma no podrá recibir visitas durante el periodo de aislamiento, compartir las comidas en un espacio común, debe hacerlo en la habitación, ni compartir entretenimiento en un espacio común (Televisión, juegos).

Manejo de residuos del paciente en domicilio

- Los residuos del paciente, incluido el material desechable utilizado por la persona enferma (guantes, pañuelos, mascarillas), se eliminan en una bolsa de plástico (BOLSA 1) en un recipiente de basura dispuesto en la habitación, preferiblemente con tapa y pedal de apertura, sin realizar ninguna separación para el reciclaje.
- La bolsa de plástico (BOLSA 1) se cierre adecuadamente y sea introducida en una segunda bolsa de basura (BOLSA 2), al lado de la salida de la habitación, donde además se depositarán los guantes y barbijos utilizados por aquella persona que ingrese a la habitación si es necesario. Se cerrará adecuadamente antes de salir de la habitación.
- La BOLSA 2, con los residuos anteriores, se deposita en la bolsa de basura (BOLSA 3) con el resto de los residuos domésticos. La BOLSA 3 también se cerrará adecuadamente.
- Inmediatamente después se realizará una completa higiene de manos, con agua y jabón, al menos 40-60 segundos.



- La BOLSA 3 se deposita exclusivamente en el contenedor de basura general, estando terminantemente prohibido depositar en los contenedores de reciclado (orgánico, envases, papel, vidrio o textil) o su abandono en el entorno.

Limpieza del domicilio del paciente

- La ropa de cama, toallas, etc. de las personas enfermas debe ser lavada con los jabones o detergentes habituales a 60-90 °C y secada completamente para volver a utilizarla. Esta ropa debe colocarse en una bolsa bien cerrada hasta lavarla. No se debe sacudir la ropa antes de lavarla. Las personas que manipulen la ropa para su lavado deberán usar barbijo quirúrgico.
- Los cubiertos, vasos, platos y demás utensilios que no sean descartables (recomendable) se lavan con agua caliente y jabón.
- Las superficies que se tocan con frecuencia (mesitas de luz, muebles del dormitorio, etc.), las superficies del baño y el inodoro deben limpiarse y desinfectarse diariamente con un desinfectante doméstico que contenga lavandina diluida (1 parte de lavandina al 5% en 50 partes de agua) preparado el mismo día que se va a utilizar.
- En el caso de superficies que no sean aptas para la limpieza con soluciones de agua con detergentes o lavandina, como teléfonos celulares y teclados de computadoras, etc.; de ser aptos a limpieza con alcohol, utilizar solución alcohólica al 70%. De lo contrario utilizar productos aptos para ese fin.
- De ser necesario que otra persona se ocupe de la limpieza debe protegerse con guantes y barbijo quirúrgico. Debe realizar higiene de manos antes y después de quitarse los guantes.
- Tras realizar la limpieza, la persona que la realizó cumplirá indefectiblemente con la técnica de retiro del equipo de protección personal y de higiene de manos recomendadas.

Aislamiento en Centros extrahospitalarios

Los centros extrahospitalarios estarán disponibles para casos sospechosos y confirmados sin criterio clínico de internación y deberán cumplir con las Condiciones para el funcionamiento de aislamiento extrahospitalario COVID-19 aprobadas por Resolución del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires [899/2020](#).

Al ingreso al centro extrahospitalario, el paciente deberá comprometerse al cumplimiento de las normas de higiene y funcionamiento del lugar.

Se recomienda que:

- El paciente permanezca preferiblemente en una estancia o habitación de uso individual o, en caso de que esto no sea posible, en un lugar en el que se pueda garantizar una distancia mínima de 2 metros con el resto de los convivientes.
- En el caso de hoteles, la puerta de la habitación permanezca cerrada hasta la finalización del aislamiento. En caso de que sea imprescindible que el paciente haga uso de las zonas comunes, deberá utilizar barbijo quirúrgico y realizar higiene de manos al salir de la habitación y antes de entrar en ella. Se coloque en el interior de la estancia o habitación un tacho de basura, con tapa de apertura de pedal, y en su interior una bolsa de plástico con cierre para depositar los residuos.
- La estancia o habitación tenga ventilación adecuada directa a la calle. No deben existir corrientes forzadas de aire provenientes de sistemas de calor o de refrigeración. Las zonas comunes también deberán mantenerse bien ventiladas.
- La persona enferma siga en todo momento las medidas de higiene respiratoria: cubrirse la boca y la nariz al toser o estornudar con el codo flexionado o pañuelos desechables, que se depositarán en el tacho de basura dispuesto dentro de la habitación tras su uso.
- El paciente se lave las manos con frecuencia con agua y jabón. También podrá utilizar soluciones hidroalcohólicas si están disponibles.
- La persona enferma no reciba visitas durante el periodo de aislamiento.

Respecto de la limpieza se recomienda que:

- La ropa de cama, toallas, etc. de las personas enfermas sea lavada con los jabones o detergentes habituales a 60-90 °C y sea secada completamente para volver a utilizarla. Esta ropa sea colocada en una bolsa con cierre hermético hasta lavarla. No se sacuda la ropa antes de lavarla.
- Los cubiertos, vasos, platos y demás utensilios sean descartables. En caso de que no sea posible la persona en aislamiento los lavará con agua caliente y jabón para su reutilización.

Respecto de los manejos de residuos se recomienda que:

- Los residuos de la persona aislada, incluido el material desechable utilizado por esta (guantes, pañuelos, mascarillas, descartables), sea depositada exclusivamente en el contenedor de basura general, estando terminantemente prohibido depositar en los

contenedores de reciclado (orgánico, envases, papel, vidrio o textil) o su abandono en el entorno.

Características del personal del establecimiento

- Se deberá evaluar de forma individual que las personas no tengan factores de riesgo de complicaciones por COVID-19. (60 años o más, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria crónica, diabetes, inmunosupresión, o convivientes con alguien con estos factores)
- Se deberá realizar un control diario del estado de salud de los trabajadores como medida de control sanitario obligatorio. Este relevamiento debe ser documentado y convalidado por el personal sanitario.
- Se deberá informar y capacitar al personal del establecimiento sobre los síntomas y las medidas de prevención del COVID-19 de acuerdo con la información oficial. El personal sanitario debe verificar y documentar el conocimiento sobre protección del personal incluida la correcta utilización de equipo de protección.
- El personal del establecimiento deberá minimizar el contacto con las personas en condición de aislamiento. En caso de tener que hacerlo, deberá además de cumplir las normas de prevención, utilizar equipo de protección personal (barbijo y guantes) para asegurar condiciones de higiene y seguridad laboral. Indefectiblemente serán supervisados por el equipo médico y de enfermería.
- Se recomienda que el personal se lave las manos frecuentemente con agua y jabón o solución hidroalcohólica, reforzando estas medidas antes y después de cualquier contacto con las personas en aislamiento o su entorno inmediato.
- El personal de limpieza deberá seguir las recomendaciones que se describen en este documento para la limpieza de las superficies y de los espacios utilizados por las personas que fueran alojadas en el marco de este dispositivo, así como para el manejo de sus residuos y de los del personal sanitario.
- El personal del establecimiento empleará guantes desechables si va a entrar en contacto con secreciones de las personas en aislamiento, tras su uso se desecharán según las recomendaciones de gestión de residuos y se lavarán las manos inmediatamente después.

Personal sanitario afectado al centro extrahospitalario

Los establecimientos deberán sumar un componente de personal de enfermería con supervisión médica. Este personal deberá estar debidamente capacitado y cumplir con las recomendaciones en el manejo de pacientes y de Equipos de Protección Personal (EPP) que determinen el Ministerio de Salud de la Nación y de la provincia de Buenos Aires.

Es obligación del personal del establecimiento conocer y aplicar las medidas generales de higiene y los responsables del establecimiento deben vigilar que se conozcan y apliquen. También capacitar si fuese necesario a sus trabajadores.

Características edilicias de los establecimientos seleccionados

- Pisos resistentes al desgaste, lisos, antideslizantes, lavables, continuos e impermeables. Incombustibles y sin emanación de gases (en caso de siniestro).
- Paredes lavables lisas sin molduras. Incombustibles y sin emanación de gases (en caso de siniestro).
- Cielorrasos con superficies lavables, lisas y continuas. Incombustibles y sin emanación de gases (en caso de siniestro).
- Ventanas de abrir con protección visual.
- Puertas, el ancho libre de las puertas a las habitaciones deberá permitir el normal acceso de una silla de ruedas (0,80 m como mínimo), según Ley de Accesibilidad vigente.
- Ascensores con medidas necesarias para que se pueda acceder con silla de ruedas (Ley de Accesibilidad vigente).
- Resultar accesible y estar señalizado para el ingreso y egreso de ambulancias

Listado de requerimientos

Necesidad de recursos humanos (RRHH) básicos

- Seguridad 24 horas
- Servicio de emergencia médica 24 horas
- Personal médico municipal responsables del seguimiento de las personas bajo aislamiento
- Personal de maestranza
- Personal de cocina o para la distribución de viandas

Necesidad de recursos materiales

- Línea telefónica / Wifi
- Vajilla descartable de ser posible
- Insumos para la prevención y el control de las infecciones, por ejemplo:
 - Dispositivos para la higiene de las manos (jabón y agua corriente, desinfectante con base de alcohol para las manos y toallas de papel o de uso único)
 - Equipos de protección personal para atender al paciente (barbijos, camisolín, guantes y protección facial o gafas)
 - Equipos de protección personal para la limpieza y recolección de residuos (calzado cerrado e impermeable, delantales impermeables, barbijo, protección facial o gafas y guantes resistentes)
- Habitaciones individuales con ventilación adecuada. Si la ocupación individual es imposible, los casos confirmados podrán compartir habitación con separación espacial (distancia mínima de 1 metro) entre cada paciente.
- Botiquín, a los habituales del botiquín, es decir al kit básico de primeros auxilios, hay que añadir analgésicos, termómetros, antiémbolos, antiinflamatorios y todo aquello que se considere apropiado.

La eficacia del control de infecciones depende de la existencia de insumos suficientes y continuos, calidad de los insumos, capacitación del personal, higiene apropiada de las manos, y el control de la adherencia a las recomendaciones.

Se deberá contar con capacidad para realizar una atención y seguimiento diario mediante controles por vía telefónica

Se deberá contar con capacidad de recurrir a personal cuando se requiera la atención presencial del paciente

Medidas previas a la utilización de establecimientos no hospitalarios

El reacondicionamiento deberá incluir

- Desinfección previa del establecimiento según normativas vigentes.
- Habitaciones equipadas con el mobiliario y los insumos necesarios similares a las de hospitales y sanatorios.
- Se deberá acondicionar una sala para el personal sanitario que esté separada de las habitaciones.
- Se debe contar con espacio para el desecho de materiales patógenos y el cumplimiento del circuito operativo establecido de estos materiales acorde a recomendaciones vigentes sobre establecimientos de salud.
- Se deberá garantizar la desinfección de materiales como colchones, almohadas que deben estar protegidos con funda plástica y cortinas.

Alta del aislamiento de pacientes en aislamiento domiciliario o en centros extrahospitalarios

Los casos sospechosos y confirmados que permanezcan en aislamiento extrahospitalario obtendrán el alta del aislamiento de acuerdo con las recomendaciones del Ministerio de Salud:

Los criterios para el alta son:

Casos leves confirmados en aislamiento en domicilio o en Centros extrahospitalarios:

Aislamiento adecuado durante 10 días desde el inicio de los síntomas, más mejoría clínica y permaneciendo 72 horas afebril.

Casos leves sospechosos en aislamiento en domicilio o en Centros extrahospitalarios:

Finaliza el aislamiento ante descarte de la infección.

Traslado de pacientes desde el domicilio o centros extrahospitalarios

Se recomienda que

- Si las condiciones clínicas de la persona empeoran o si las situaciones en el domicilio/centro extrahospitalario hicieran insostenible el correcto manejo de caso, se valore su derivación a un establecimiento asistencial.

- El transporte del paciente se realice por personal capacitado en un móvil con la cabina del conductor físicamente separada del área de transporte del paciente.
- El personal que intervenga en el transporte (salvo el conductor, si no sale de la cabina) sea informado previamente y utilice el equipo de protección personal adecuado para manejo de casos respiratorios.
- El paciente lleve colocado un barbijo quirúrgico.
- El paciente vaya sin acompañantes en el móvil. En el supuesto de que sea imprescindible que esté acompañado (dependiente, menor u otra circunstancia) el acompañante necesita colocarse un barbijo quirúrgico.
- Una vez finalizado el transporte se proceda a la desinfección del vehículo con los productos habituales y a la gestión de residuos de acuerdo con el procedimiento habitual (ver Recomendaciones para la limpieza de ambulancias en el marco de la contingencia por COVID 19).

Adaptación de la estrategia

La estrategia ha sido concebida en forma genérica y debe adaptarse en función de las diferentes realidades epidemiológicas de los distintos municipios, así como a las condiciones operativas de la implementación de acciones que existen en cada uno de ellos.

La implementación de la estrategia requiere una planificación local, que tome en cuenta el desarrollo armónico de tres componentes: optimizar la atención de urgencias en las instituciones hospitalarias, brindar atención de seguimiento a las personas en aislamiento, mejoramiento de las prácticas familiares y comunitarias en beneficio de la salud de todos; el compromiso político, como la coordinación interinstitucional, la movilización de recursos así como la planificación, ejecución, seguimiento, supervisión, monitoreo y evaluación.

ANEXO 4 – Tratamiento

Síndromes clínicos asociados con COVID-19 y recomendaciones sobre tratamiento específico

GENERALIDADES

El presente documento técnico tiene la finalidad de actualizar el manejo clínico de los pacientes con COVID-19 en el ámbito de la provincia de Buenos Aires.

Estas recomendaciones se irán actualizando según la evolución de la pandemia a nivel local, la disponibilidad de recursos, la evidencia científica disponible y el desarrollo de nueva evidencia proveniente de estudios clínicos en curso.

Si bien actualmente no existe un tratamiento antiviral específico aprobado, las personas con infección por SARS-CoV-2 deben recibir tratamiento de soporte de las funciones vitales y de las complicaciones, por cuanto está demostrado que dichas intervenciones tienen impacto en la mejora de la sobrevida de los pacientes.^[1]

TRATAMIENTOS ANTIVIRALES

La eficacia de los tratamientos antivirales, recomendados en protocolos previos, continuó siendo objeto de análisis durante la progresión de la pandemia. Se han publicado diversos ensayos clínicos que evidencian escaso impacto clínico de los tratamientos antivirales.^{[2][3][4]} La OMS suspendió las ramas de hidroxicloroquina (HDQ) y Lopinavir/ritonavir del ensayo clínico Solidaridad porque no se ha observado beneficio en términos de mortalidad, internación o mejoría clínica.^{[5][6]}

Dada la incertidumbre respecto a los riesgos y beneficios de los fármacos antivirales en los pacientes COVID-19, diversas guías coinciden en que su utilización debe ocurrir en el contexto de ensayos clínicos.^{[7][8]} En virtud de ello, en el ámbito de la provincia de Buenos Aires, los tratamientos antivirales únicamente deberán administrarse en el marco de estudios de investigación debidamente registrados, aprobados y éticamente aceptados.^{[9][10]}

En la actualidad, se encuentran en investigación más de 200 opciones terapéuticas o combinaciones en más de 1.700 ensayos clínicos, y el remdesivir ha demostrado algún beneficio, limitado a pacientes hospitalizados con ciertas características.^[9] En un ensayo clínico controlado aleatorizado patrocinado por la OMS, Solidaridad, que incluyó 3 ramas de tratamiento: remdesivir, interferón y tratamiento estándar. La rama que incluía interferón fue discontinuada por futilidad. En un análisis interino publicado, se ha evidenciado escaso a nulo efecto del remdesivir en pacientes hospitalizados con diagnóstico Covid-19, considerando como outcomes mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y duración de estadía hospitalaria.^[4]

TRATAMIENTOS INMUNOMODULADORES

Dexametasona

El primer tratamiento que ha demostrado eficacia es la dexametasona, en dosis de 6 mg/día durante 10 días, de acuerdo al estudio Recovery.^[11] Es relevante señalar que la dexametasona en la dosis mencionada disminuye la mortalidad en los pacientes que se encuentran recibiendo oxígeno a través de cualquier vía de administración (cánula nasal, máscaras tipo Venturi, máscaras –reservorio, y cánulas de alto flujo); y en los que se encuentran en ventilación mecánica, ya sea invasiva o no invasiva. En los pacientes que no requieren aporte de oxígeno, la utilización de dexametasona no sólo no resultó eficaz, sino que incluso podría ser perjudicial; por lo tanto, debe evaluarse cada paciente muy detenidamente.

Otros tratamientos

En el ámbito de la provincia de Buenos Aires, tanto los tratamientos antivirales (ivermectina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat entre otros) como los tratamientos inmunomoduladores (anakinra, sarilumab, tocilizumab, baricitinib entre otros) y los hemoderivados (inmunoglobulinas no específica, células mesenquimales) deben ser utilizados únicamente en el marco de estudios de investigación debidamente registrados, aprobados y éticamente aceptados.^{[9][10]}

Inmunización pasiva

Respecto a la utilización de la inmunización pasiva, ha sido descrita en enfermedades tales como poliomielitis, sarampión, paperas e influenza. Más recientemente, el plasma de convaleciente se ha utilizado en los brotes virales de la gripe H1N1 (2009-2010), otras gripes (H5N1 y H7N9) y Ébola (África, 2013).^[12] En enfermedades graves producidas por coronavirus, se ha utilizado para los brotes de SARS-CoV-1 (2003) y MERS (2012) por la falta de efectividad de tratamientos alternativos.^{[13][14]} En nuestro país, el uso de la inmunización pasiva ha demostrado eficacia en el tratamiento de la Fiebre Hemorrágica Argentina (en los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas), que posee una tasa de letalidad sin tratamiento de hasta un 30%. La administración temprana de plasma inmune en dosis estandarizadas de anticuerpos neutralizantes reduce la letalidad a menos del 1%.^[15]

La eficacia de plasma de convaleciente en el manejo de la infección por SARS-CoV-2 ha sido objeto de controversia, dada la falta de estudios controlados aleatorizados con suficiente poder estadístico y que utilicen administración temprana. El primer estudio proveniente de Wuhan, evaluó la terapia con plasma en pacientes graves y críticos COVID-19 no demostró beneficios. Debe destacarse que en este estudio más del 90% de los pacientes recibieron la infusión después de los 14 días de iniciados los síntomas, a la vez que no logró completarse pues el brote se controló en China, debiendo suspender el enrolamiento. Por ende, los resultados no son concluyentes.^[16] Asimismo, un estudio de los Países Bajos se interrumpió porque el 79% de los pacientes ya tenían títulos elevados de anticuerpos neutralizantes antes de recibir plasma de convalecencia.^[17] Un ensayo clínico de la India, que excluyó a pacientes críticamente enfermos, no encontró ningún beneficio clínico. Aunque estos resultados podrían atribuirse a la ausencia de anticuerpos neutralizantes en una alta proporción de pacientes.^[18] Por el contrario, dos pequeños ensayos clínicos demostraron una disminución significativa de la mortalidad: en un estudio de España (n=81) que incluía pacientes gravemente enfermos, la mortalidad en el subgrupo de plasma convaleciente fue del 0% frente al 9,3% en el control, y en un estudio iraquí (n = 49), fue del 4,8% frente al 28,5%, respectivamente.^{[19][20]}

Se han publicado dos estudios controlados aleatorizados nacionales. El estudio realizado por el grupo PlasmAr (n=333) incluyó pacientes graves que recibieron plasma de convaleciente con altos títulos de anticuerpos, y no encontró beneficio en términos de mortalidad o progresión clínica.^[21] En dicho estudio, la mediana de días desde la fecha de inicio de síntomas (FIS) a la administración fue de 8 días (5-10). En cambio, en el estudio conducido por la Fundación Infant (n=160), se demostró una reducción de 60% en la progresión a enfermedad grave por COVID-19 cuando se administró plasma de convaleciente con altos títulos de anticuerpos dentro de las 72 horas de FIS.^[22] La población de este estudio estaba constituida por adultos mayores de 65 años con comorbilidades o mayores de 75 años, que presentaban formas leves de COVID -19.

A su vez se dispone de estudios no aleatorizados que sugieren que plasma de convalecientes podría ser de utilidad tanto para el tratamiento de formas graves de COVID-19, como para evitar la progresión a ellas, en pacientes de alto riesgo.^[23-27] Una publicación que incluye 20.000 pacientes aportó evidencia sobre la seguridad de la utilización de plasma de convalecientes en COVID-19, coincidente con los primeros datos publicados por la Provincia de Buenos Aires.^[26-27-29] Posteriormente un estudio de 35.332 pacientes del mismo grupo demostró un descenso de mortalidad en el grupo de pacientes transfundidos de forma temprana con títulos altos.^{[14-15] [28-31]} La eficacia del plasma de convaleciente continúa siendo evaluada en 140 estudios clínicos.^[32]

Los resultados del ensayo controlado aleatorizado RECOVERY, realizado en Reino Unido, que incluyó 5795 tratados con plasma de convalecientes con altos títulos y 5763 que recibieron tratamiento estándar. No se evidenció diferencia significativa en la mortalidad a los 28 días, tampoco en los análisis por subgrupos. Una alta proporción de pacientes recibía dexametasona de forma concomitante.^[33]

Uso de plasma de convalecientes en la Provincia de Buenos Aires

En la búsqueda de encontrar un tratamiento eficaz y seguro de la enfermedad, y atendiendo a su rápida propagación y la necesidad apremiante de brindar una respuesta, se propuso la utilización de plasma convaleciente en pacientes infectados con COVID-19 en la Provincia de Buenos Aires como método de inmunización pasiva. En vista de este conocimiento, y en el marco de la mencionada emergencia sanitaria, fue creado el Registro Único de Donantes de Plasma Convaleciente (RUDPC) de la Provincia de Buenos Aires para la obtención, procesamiento, distribución y recomendaciones terapéuticas sobre su uso en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se trata de un programa de acceso extendido del plasma como opción de tratamiento, que no reemplaza otros tratamientos concomitantes que el médico tratante considere pertinentes. Al respecto y en consonancia con los lineamientos nacionales y provinciales, el Comité de Ética Central (CEC) recomienda, a fin de poder obtener datos generalizables, la realización de un estudio en base a los resultados de los pacientes transfundidos (Expte. 2919/2123/2020).

En consecuencia, se ha desarrollado un proyecto de investigación observacional prospectivo multicéntrico y con una rama de análisis retrospectivo; que se enmarca dentro de las recomendaciones terapéuticas del citado RUDPC y se ajustará a la evolución de las mismas, diseñado con el fin de ordenar la obtención de datos y normatizar la medición de resultados (2020-14965594. Posteriormente, se aprobó el "Estudio Observacional Multicéntrico para registro de uso extendido de Plasma de Convaleciente en pacientes pediátricos con enfermedad por SARS-CoV 2" (Expte. 2020-18321306).

En el análisis de los datos obtenidos del RUDCP de pacientes transfundidos, no se observa beneficio en el grupo de pacientes que presentan shock séptico y/o disfunción orgánica múltiple.^[24] Este hallazgo, desalienta el uso de plasma de convaleciente en este grupo de pacientes extremadamente graves. Concordantemente, el estudio realizado por el grupo PlasmAr no encontró beneficio en la administración tardía de plasma en pacientes graves.^[21] Todos estos resultados refuerzan la importancia de la administración temprana del plasma de convalecientes en los pacientes con COVID-19 y con altos títulos de anticuerpos totales.

Un segundo estudio observacional comparativo que incluyó 3.529 pacientes internados con diagnóstico de neumonía por COVID-19, demostró una reducción de la mortalidad del 24,4% en aquellos pacientes que recibieron plasma de convalecientes en comparación con pacientes de similar severidad que no lo recibieron. Dicho beneficio fue más marcado en el grupo de pacientes internados en sala.^[27]

Un tercer estudio evaluó la relación entre el tiempo de administración del plasma de convalecientes y la mortalidad a 28 días en 4719 pacientes internados con neumonía. La administración temprana dentro de las 72 horas desde el ingreso se asoció con una disminución significativa de la mortalidad en pacientes no ventilados.^[28]

Suero equino hiperinmune (CoviFab®)

Es una inmunoterapia basada en anticuerpos policlonales equinos con gran capacidad neutralizante sobre el virus SARS-CoV-2. Se obtiene utilizando como antígeno el dominio de unión al receptor, RBD (*receptor binding domain*) por sus siglas en inglés, de la proteína S recombinante del virus. El suero equino hiperinmune se obtiene procesando los anticuerpos que se generan al inyectar ese antígeno recombinante logrando fragmentos de alta pureza y buen perfil de seguridad. Al ser anticuerpos policlonales, tiene la ventaja de reconocer y unir a varias regiones de una molécula clave del virus SARS-CoV-2 bloqueando los sitios que interactúan con los receptores que utiliza para ingresar a las células humanas. CoviFab® demostró tener una capacidad neutralizante del virus SARS-CoV-2 mayor a 1:20.000 en ensayos de seroneutralización viral, una capacidad mayor al promedio de capacidad neutralizante demostrada en plasma de convalecientes de COVID-19.^[34]

La tecnología de anticuerpos policlonales equinos es utilizada para elaborar otros medicamentos que se dirigen a emergencias médicas como envenenamiento por mordeduras de ofidios y alacranes, intoxicación por toxina botulínica / tetánica, contra el virus de la rabia y en otras enfermedades infecciosas como la gripe aviar.

Recientemente se difundieron los resultados de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo en fase 2/3 que incluyó 242 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 moderado-severo confirmado por PCR rt. Entre los principales criterios de exclusión, estuvieron los pacientes que requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM) o estuvieran internados en terapia intensiva, y los pacientes que hayan recibido tratamiento con plasma de convalecientes para Covid-19.^[35]

Respecto a la eficacia clínica, si bien no se demostraron los objetivos primarios, la infusión de SEH mejoró el curso clínico de los pacientes hospitalizados con neumonía grave por SARS-CoV-2. Los análisis de subgrupos mostraron un efecto más pronunciado de la intervención sobre los pacientes con enfermedad grave y sin respuesta de anticuerpos al inicio del estudio. La mortalidad

global fue del 11,4% en el grupo que recibió el SEH y del 6,7% en el grupo de placebo. No se evidenció beneficio en el subgrupo de pacientes moderados.

A fines de diciembre 2020, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó el uso del suero equino hiperinmune (CoviFab®) para el tratamiento de los pacientes adultos con enfermedad moderada y severa por COVID-19, mediante el registro bajo condiciones especiales que establece la disposición 4622/2012.

Este medicamento estará disponible para su aplicación con la firma de consentimiento informado por parte del paciente y el seguimiento estrecho de los datos de seguridad y eficacia a través de un Plan de Monitoreo de Eficacia y Seguridad.

Tocilizumab (Actemra®)

La Interleuquina-6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria pleomórfica que posee diversos roles en la respuesta inflamatoria aguda a diversas infecciones. El COVID-19 grave y crítico se ha asociado a una respuesta inflamatoria exagerada con un aumento de las concentraciones de IL-6, que junto con otras citocinas como IL-1 β y IL-8 tendrían un rol significativo en el daño pulmonar agudo.^[36/38] Se ha propuesto que el bloqueo del receptor de la IL-6 podría ser beneficioso para ciertos pacientes. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal frente al receptor de IL-6, autorizado en Argentina por ANMAT para el tratamiento de la artritis reumatoidea.^[39]

Desde inicios de la pandemia el Tocilizumab fue considerado un candidato para el manejo de la tormenta de citoquinas, siendo incluido como uso off-label en las guías de manejo de pacientes COVID-19 graves en diversos países (China, España). Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos resultaron contradictorios, probablemente en relación a los distintos criterios de inclusión utilizados.^[40] En el mes de marzo del 2021, se difundieron dos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron Tocilizumab en pacientes con enfermedad severa o crítica, con resultados beneficiosos en términos de mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica.^[41, 42] A su vez existen múltiples revisiones sistemáticas que evaluaron tocilizumab concluyen que, en pacientes con enfermedad severa o crítica, tocilizumab probablemente reduce la mortalidad y el requerimiento de ventilación mecánica sin aumentar significativamente los eventos adversos graves.^[43, 44]

Actualmente el Tocilizumab cuenta con recomendaciones a favor de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA), Institutos Nacionales de Salud (NIH), Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) y, según la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) es una terapéutica a ser considerada para su inclusión en el manejo de los pacientes graves.^[45-48] El 6 de julio de 2021, la Organización Mundial de la Salud actualizó sus recomendaciones terapéuticas, incorporando a los inhibidores del receptor de interleucina-6, para ser utilizados en pacientes graves o críticamente enfermos con COVID-19.^[49]

El estudio RECOVERY, incluyó 4116 pacientes graves o críticos que fueron asignados al azar para recibir Tocilizumab (n=2022) dentro de las 48 horas de la randomización o atención habitual (n=2094). La mediana de edad fue de 63 años, el 14% requirió asistencia ventilatoria mecánica,

41% ventilación no invasiva (VNI) o cánula de alto flujo (CAFO) y 45 % oxigenoterapia al momento de la randomización. Fueron excluidos aquellos pacientes con infección activa por tuberculosis, coinfección bacteriana o fúngica activa. El 82% de los pacientes estaban recibiendo tratamientos con dexametasona. La mediana de días desde el inicio de síntomas hasta la intervención fue de 9 [7-14] días y desde la internación 2 [1-5] días. En cuanto a los parámetros de laboratorio, todos los pacientes presentaban PCR por encima de 100 mg/L y ferritina ≥ 500 ng/mL. El tratamiento con Tocilizumab redujo significativamente las muertes: 596 (29%) de los pacientes en el grupo de Tocilizumab fallecieron dentro de los 28 días en comparación con 694 (33%) pacientes en el grupo de atención habitual, RR 0.85; IC 95% 0.76–0.94; $p=0.0028$. Tocilizumab también aumentó la probabilidad de recibir el alta a los 28 días (57% vs 50%; RR 1.22 [1.12–1.33]; $p<0.0001$). Estos beneficios se observaron en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los que requirieron oxígeno a través de una máscara, y los que requirieron ventilación mecánica. Entre los pacientes que no recibían ventilación mecánica invasiva cuando ingresaron en el ensayo, Tocilizumab redujo significativamente la probabilidad de progresar a ventilación mecánica invasiva o de muerte 35% vs 42%; RR 0.84; IC 95% 0.77–0.92 $p<0.0001$).^[41]

El estudio REMACAP incluyó 895 pacientes críticamente enfermos en UTI dentro de las 24 hs. del ingreso, con necesidad de soporte ventilatorio y/o hemodinámico que fueron randomizados a recibir Tocilizumab (n=353), sarilumab (n=48), o tratamiento estándar (n=402). Se excluyeron pacientes con riesgo de muerte inminente. La mediana de edad fue de 61 años. Respecto al tipo de soporte ventilatorio al momento de la randomización, 29% requerían AVM, 42% VNI y 29% CAFO. Fueron excluidos aquellos pacientes inmunosupresión severa. El 93% de los pacientes se encontraba recibiendo tratamientos con dexametasona y 33% con Remdesivir. La mediana de días desde la internación hasta la intervención fue 1.2 [0.2–2.8] días, y con menos de 24 horas desde el ingreso a UTI. En cuanto a parámetros de laboratorio, todos los pacientes presentaban PCR por encima de 100 mg/L y dímero D superior a 800 ng/ml. El tratamiento con Tocilizumab redujo los días de internación y necesidad de soporte vital en 10 días respecto al control. A su vez se evidenció una reducción relativa de la mortalidad de 25%, 27% en el grupo que recibió el inhibidor IL-6 versus 36% grupo control.^[42]

Este medicamento estará disponible en la Provincia de Buenos Aires para su aplicación "off-label" en las indicaciones detalladas, con la firma de consentimiento informado por parte del paciente y un registro de datos de seguridad y eficacia.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES ADULTOS

1) PLASMA DE CONVALECIENTE^[10]

Los criterios de **indicación transfusional** serán para pacientes con confirmación de infección mediante laboratorio, y clasificados en alguno de los siguientes grupos de severidad (según la clasificación del NIH). Se recomienda la administración temprana de plasma.^[22,30,31] Ver algoritmo página 60.

1. Enfermedad por COVID-19 LEVE, mayores de 75 años o inmunodeficiencia primaria o secundaria, 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 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 el método utilizado.

Contraindicaciones

Contraindicación a transfusión (sobrecarga de volumen grave, antecedentes de anafilaxia a productos sanguíneos).

1. Otra infección concomitante documentada no controlada.
2. Sangrado intracraneal activo.
3. Isquemia miocárdica clínicamente significativa
4. No haber recibido plasma de acuerdo a las normas del RUDPC
5. Estar incluido en un ensayo clínico controlado de utilización de plasma
6. Infusión previa de Suero Equino Hiperinmune

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.

- Peso hasta 70 kg 1 unidad, mayor a 70 kg 2 unidades.
- Puede repetirse la dosis dentro de 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.

El proceso de transfusión de plasma de 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.

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 continuar. 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 continuar 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.

Efectos adversos de la infusión de plasma de convalecientes

Se deben registrar en todos los pacientes los siguientes efectos adversos:

- Reacciones alérgicas a la transfusión
- Reacción anafiláctica
- Fiebre
- Hemólisis
- Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)
- Sobrecarga cardíaca asociada a transfusión (TACO)
- Aumento de la infección mediada por anticuerpos (ADE)

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.

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.

2) SUERO EQUINO HIPERINMUNE (COVIFAB®)

Indicaciones (Ver algoritmo página 60)^[10]

- Enfermedad por COVID-19 GRAVE confirmada por laboratorio, dentro de 10 días desde FIS.
- Enfermedad por COVID-19 MODERADA confirmada por laboratorio, dentro de 10 días desde FIS. **(NUEVO)**
- 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 y podrá autorizarse mientras se aguarda el resultado.

Contraindicaciones

1. Hipersensibilidad al principio activo.
2. Antecedentes de anafilaxia atribuibles a anteriores administraciones de CoviFab® o a otros productos que contengan proteínas de origen equino (p. ej., suero antitetánico o suero antiofídico, o suero antitoxina arácnida), o una reacción alérgica por contacto o exposición a los caballos.
3. Embarazo
4. Lactancia
5. Menores de 18 años
6. Infusión previa de plasma de convaleciente COVID-19
7. Pacientes con Enfermedad por COVID-19 CRÍTICA

Forma de presentación

Solución Inyectable. Cada vial contiene 5 ml de una solución 30 mg/ml de proteínas totales de origen equino. Forma de conservación: Conservar entre 2° y 8° C de temperatura en su envase original protegido de la luz.

Dosis sugerida

Se recomienda realizar dos administraciones intravenosas de 4 mg/kg separadas por un intervalo de 48 horas.

Modo de administración

Antes de la preparación de la infusión, es necesario equilibrar el vial de CoviFab® a temperatura ambiente.

Los viales deben utilizarse para preparar una solución para infusión intravenosa en 100 mL de solución salina (cloruro de sodio al 0,9%).

Los viales sin abrir pueden permanecer a temperatura ambiente hasta un máximo de 24 horas. No congelar la solución de infusión ya preparada.

La bolsa de infusión preparada de CoviFab® puede almacenarse a temperatura ambiente durante un tiempo de hasta 5 horas.

No utilizar los viales si el suero está turbio o presenta partículas. No agitar ni congelar los viales.

NO ADMINISTRAR EN BOLO INTRAVENOSO.



No se debe combinar, diluir o administrar CoviFab® junto a otros medicamentos en la misma infusión.

Preparación de la solución para la infusión

1. Una técnica aséptica debe ser estrictamente ejecutada durante todo el procedimiento de preparación. Retirar de la heladera los viales indicados, y dejar que se equilibren a temperatura ambiente durante 10-15 minutos.
2. Luego de transcurridos los 10-15 minutos, comenzar la preparación.
3. Quitar y descartar de la bolsa de solución fisiológica, con una jeringa y aguja estéril, el volumen que se corresponda con la cantidad de CoviFab® que se calculó como dosis a administrar.
4. Desechar la jeringa y aguja en un contenedor de objetos cortopunzantes.
5. Limpiar la parte superior de cada vial con alcohol al 70% utilizando una gasa estéril antes de perforar el vial y dejar que seque al aire.
6. Invertir suavemente el vial aproximadamente 5 veces antes de extraer el contenido. NO AGITAR LOS VIALES.
7. Retirar el volumen necesario de cada vial en forma aséptica con una jeringa estéril de 5 mL (utilizar una jeringa y una aguja estéril nueva por vial), acorde al cálculo de dosis realizado y transferir a la bolsa que contiene solución fisiológica 0,9%.
8. Quitar la aguja y la jeringa; desechar inmediatamente como una sola unidad en un contenedor de objetos punzocortantes.
9. No permitir que la aguja toque ninguna superficie contaminada.
10. No reutilizar una jeringa, incluso si se cambia la aguja.
11. No tocar la parte superior del vial después de la desinfección con alcohol 70% (alcohol isopropílico o etanol).
12. Homogenizar la solución invirtiéndola suavemente unas 10-15 veces. Transportar la bolsa de infusión ya preparada junto con la guía de infusión hasta el sector donde se utilizará en el paciente acorde a los procedimientos internos de la institución. El traslado de la medicación debe realizarse procurando no hacer movimientos bruscos.
13. Administrar la infusión de 100 mL a una **velocidad de 2 mL/min.**

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más frecuentes que podrían ocurrir con sueros hiperinmunes equinos son: reacciones alérgicas, reacciones locales sobre la zona de administración y cefalea.

Las reacciones adversas en orden de severidad que podrían ocurrir con sueros hiperinmunes equinos son: anafilaxia y enfermedad del suero, infecciones, reacciones alérgicas, cefalea y reacciones locales sobre la zona de administración. Las reacciones adversas observadas en el marco del estudio clínico que ocurrieron con mayor frecuencia: eritema, erupción cutánea, prurito, urticaria, reacción local sobre la zona de administración, reacción de hipersensibilidad, fiebre y escalofríos.

La erupción cutánea, urticaria y reacción local sobre la zona de administración fueron de intensidad moderada mientras que el resto fue de intensidad leve.

Detención de la infusión

Los profesionales de la salud que administren CoviFab® deben controlar y monitorear a los pacientes sobre signos y síntomas compatibles con reacciones anafilácticas durante el tiempo de la infusión. Se recomienda suspender la administración en caso de desarrollar erupción cutánea generalizada, taquicardia, disnea, hipotensión arterial, entre otras manifestaciones de anafilaxia. Durante el ensayo clínico de fase 2/3 con la administración de CoviFab® sobre 119 pacientes tratados no se observó ninguna reacción anafiláctica.

Terapias concomitantes

No se conocen interacciones con otros medicamentos de uso concomitante.

Precauciones y advertencias

Embarazo: no se han realizado estudios adecuados en personas gestantes. Por lo tanto, no se conoce si CoviFab® puede causar daño fetal cuando se administra durante la gestación. En consecuencia, no se recomienda utilizar CoviFab® durante el embarazo y su uso quedará a criterio del médico si considera que el beneficio potencial supera el riesgo tanto para la madre como para el feto.

Lactancia: se desconoce si CoviFab® se excreta en la leche materna. Debido a que varios medicamentos son excretados en la leche materna y como no se conoce el potencial de eventos adversos en los niños durante la lactancia, se deberá decidir si se interrumpe la lactancia o si es conveniente no utilizar este medicamento, teniendo en cuenta el balance entre el beneficio para la madre y los riesgos para el bebé.

Pediatría: no se han realizado estudios adecuados en la población pediátrica.

CoviFab® es para el tratamiento exclusivo de adultos mayores de 18 años.

No hay evidencia sobre la seguridad de la administración de CoviFab® en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos de uso concomitante.

En sujetos que reciben tratamiento con medicamentos inmunosupresores es posible que reacciones contra CoviFab® aparezcan más tardíamente.

PROCEDIMIENTO PARA LA SOLICITUD DE PLASMA DE CONVALECIENTE Y SUERO EQUINO

Deberá solicitarse la provisión de plasma convaleciente y de suero equino a los profesionales designados por la Dirección Provincial de Hospitales. En el caso de plasma de convaleciente, la aceptación de la indicación y posterior envío 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 (respecto del Grupo Rh y Factor del receptor).



El pedido deberá ser realizado mediante el envío del **Formulario de solicitud PLASMA o FORMULARIO SOLICITUD SUERO EQUINO** debidamente suscripto por el médico prescriptor, en el caso de plasma de convaleciente con intervención previa del Servicio de Hemoterapia. Se deberá adjuntar la Constancia del Formulario de notificación individual del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS^{2.0}), descargado en formato PDF.

PRIMER PEDIDO

Dra. Lorena Regairaz 221-534-1788
Dr. Leandro Ragnor 11-5461-6376
Dr. Leonardo Cubler 11-5505-1169
Dr. Luis Cantaluppi 11-5866-2386

PEDIDO FORMAL

Formulario de solicitud
Consentimiento Informado PC o
Suero equino
Instituto de Hemoterapia La Plata
221-451-0097
direccionasistencialcrh@gmail.com

La SOLICITUD DE PLASMA CONVALECIENTE deberá ser enviada por mail o vía telefónica al momento del pedido, y la ORIGINAL IMPRESA deberá ser entregada al momento de retiro del hemocomponente. Asimismo, se solicitará por mail o teléfono el CONSENTIMIENTO INFORMADO debidamente firmado por el paciente para verificar que se haya cumplido con dicho requisito.

3) Tocilizumab (Actemra®)

Indicaciones (Ver algoritmo página 60)

1. Enfermedad por **COVID-19 CRÍTICA** confirmada por laboratorio* que incluye:
 - Deterioro respiratorio progresivo con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, ventilación no invasiva u oxígeno por cánula nasal de alto flujo (CAFO) (> 0,4 FiO₂ / 30l/min de flujo de oxígeno),
 -
 - Disfunción cardiovascular con requerimiento de vasopresores
 -
 - Requerimiento de ECMO

y priorizar pacientes que cumplan las siguientes condiciones

1. Internación reciente dentro las 72 horas de ingreso hospitalario
 2. Ingresados en la UCI en las últimas 24 horas
- Enfermedad por **COVID-19 GRAVE** confirmada por laboratorio, que presenten contraindicación para recibir Suero Equino Hiperinmune o falta de respuesta al mismo, respuesta luego de 48 horas de última administración o falta de disponibilidad y presenten las siguientes condiciones.
 1. Internación reciente dentro las 96 horas de ingreso hospitalario



2. Requerimiento de oxígeno en rápido aumento con máscara con reservorio a 15 l/min.
3. PCR ≥ 75 mg / l (Criterio no excluyente en caso de no disponibilidad)

*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 mientras se aguarda el resultado.

Consideraciones

- En todos los casos, el Tocilizumab debe administrarse en combinación con dexametasona (o un corticosteroide alternativo en una dosis equivalente de dexametasona 6 mg).
- Riesgo de estrongiloidiasis, evaluar iniciar profilaxis en pacientes provenientes de áreas endémicas.
- Pacientes con enfermedad hepática preexistente: deberá evaluarse el riesgo-beneficio en cada caso particular. En general se considera que puede indicarse en pacientes con transaminasas elevada hasta 4 veces por encima del valor normal. Especial precaución en pacientes con infección HBV crónica activa sin tratamiento antiviral

Contraindicaciones

1. Antecedente de hipersensibilidad al Tocilizumab.
2. Pacientes con expectativa de vida menor <24 horas

Precauciones

1. Pacientes severamente inmunosuprimidos, especialmente aquellos que recibieron terapias con biológicos. Ejemplo antagonistas TNF, antagonistas IL-1R, anticuerpos monoclonales anti-CD20.
2. Aumento de alanino aminotransferasa >5 veces por encima del valor normal.
3. Alto riesgo de perforación tubo digestivo
4. Infecciones graves y activas
5. Recuento de neutrófilos menor de 500 cel/ml
6. Recuento de Plaquetas menor a <50,000 por cel/ml
7. Embarazo
8. Lactancia

PRESENTACIÓN

El Tocilizumab se presenta en viales de:

- o 4 ml conteniendo 80 mg de TOCILIZUMAB
- o 10 ml conteniendo 200 mg de TOCILIZUMAB
- o 20 ml conteniendo 400 mg de TOCILIZUMAB

El concentrado es transparente a opalescente e incoloro a amarillo pálido.

Se conserva refrigerado (2–8°C) y protegido de la luz.



DOSIS

Recomendación: dosis única de **8 mg/ kg** vía intravenosa a administrar en **60 minutos**. No superar 800 mg/ kg y usar el peso actual del paciente para el cálculo de dosis. ^[50-51]

Comentarios: Si bien el estudio RECOVERY propone 800 mg para pacientes con peso mayor a 90 kg, 600 mg (>65 y ≤90 kg), 400 mg (>40 y ≤ 65 kg) y 8 mg/ kg para ≤40 kg, para evitar supra o infra dosificación en algunos pacientes, se recomienda una dosis de 8 mg/kg. Estudios farmacocinéticos en pacientes de más de 100 kg de peso con artritis reumatoidea han mostrado AUC, C min y C máx en el estado estacionario aumentadas con relación a pacientes de peso medio. Asimismo, la curva dosis respuesta se aplan a mayor exposición, no consiguiéndose mayor eficacia al aumentar la concentración de Tocilizumab, justificando la dosis máxima de 800 mg para pacientes con peso ≥ a 100 kg. ^[52-53]

Preparación de la solución para la infusión

Preparación de la dilución:

Realizar la preparación idealmente en área limpia en cabina de flujo laminar. De no contar con esta estructura proceder a la preparación en área limpia, con equipo de protección consistente en camisolín impermeable, guantes, barbijo, gafas protectoras y siguiendo técnica aséptica.

- o A una bolsa de 100 ml de solución fisiológica 0.9% extraerle el volumen correspondiente a la dosis a agregar de Tocilizumab.
- o Agregar lentamente el volumen correspondiente de Tocilizumab (ver tabla 1) y mezclar suavemente invirtiendo la bolsa para evitar la formación de espuma. El volumen final de la solución será siempre 100 ml.
- o Descartar remanentes no usados del vial, ya que no contiene conservantes.
- o Proteger de la luz la solución diluida.
- o La solución preparada es estable refrigerada a 2-8 °C y **protegida de la luz** hasta 24 hs. Si se refrigera, antes de infundir esperar a que retome la temperatura ambiente.

Comentarios: la solución de Tocilizumab es compatible con bolsas de polipropileno, polietileno, cloruro de polivinilo (PVC) y botellas de vidrio.

Tabla 1

FRASCOS DE 4, 10 y 20 ML - CONCENTRACIÓN 20 MG/ML a VOLUMEN FINAL DILUIDO: 100 ML														
TOCILIZUMAB														
PESO (KG)	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
DOSIS (MG)	280	320	360	400	440	480	520	560	600	640	680	720	760	800
VOLUMEN / EXTRAER SF (ML)	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
VOLUMEN / AGREGAR TOCILIZUMAB (ML)	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40

SF: solución fisiológica TOCILIZUMAB: Tocilizumab

Administración

- o Administrar en infusión intravenosa en **60 minutos**. (100 ml/h)
- o Durante la infusión no compartir la misma línea o lumen con otras drogas ya que no hay estudios de compatibilidad en sitio en Y ni en mezclas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tratándose de una dosis única de TOCILIZUMAB en el contexto de la neumonía por COVID-19, las interacciones teóricas planteadas anteriormente en pacientes que reciben este tratamiento para la artritis reumatoidea no presentan relevancia clínica. Sin embargo, considerando que IL-6 ha demostrado inhibir la expresión de isoenzimas del CYP 450 incluyendo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 *in vitro*, sería esperable que la acción del Tocilizumab revierta esta inhibición, acelerando el metabolismo de las drogas que utilizan esta vía de eliminación. Esto fue demostrado para drogas como simvastatina y omeprazol, y se infiere que podría afectar a otras, como midazolam o fentanilo, cuya concentración plasmática podría disminuir tras la administración de TOCILIZUMAB. Es recomendable monitorear la respuesta clínica a las drogas que utilizan el metabolismo hepático a través del CYP 450 después de la administración de TOCILIZUMAB, y eventualmente realizar ajustes de dosis. ^[54]

El TOCILIZUMAB puede administrarse concomitantemente con dexametasona u otros corticoides.

Reacciones Adversas

FRECUINTES:

- Alteraciones de laboratorio: aumento de enzimas hepáticas, probablemente dosis-dependiente. Neutropenia o trombocitopenia son poco frecuentes. Aumentos en los parámetros de lípidos tales como colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, y/o colesterol HDL. Se recomienda monitoreo.
- Hipertensión arterial (4-6 %).
- Diarrea, dolor epigástrico.
- Mareos, cefalea.

SERIAS

- Riesgo de infecciones graves: (p. Ej., Tuberculosis, infecciones bacterianas o micóticas). Mayor frecuencia en pacientes > 65 años.
- Perforación intestinal, pancreatitis solo en el contexto del uso de Tocilizumab para el tratamiento de enfermedades crónicas.
- Reacciones de hipersensibilidad incluida anafilaxia han sido reportadas luego de la infusión endovenosa.

Precauciones y advertencias

- Embarazo, lactancia y fertilidad: Tocilizumab no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.
- Los datos disponibles hasta el momento no sugieren que este tratamiento tenga ningún efecto sobre la fertilidad.
- Pacientes con enfermedades neurológicas desmielinizantes preexistentes: han sido reportados casos de enfermedades desmielinizantes con el uso crónico (esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante crónica).

4) CORTICOIDES

El uso de corticoides en pacientes con diagnóstico de COVID-19 ha sido objeto de controversias. Inicialmente se desaconsejó, basado en estudios previos de neumonías por SARS, MERS, MERS-CoV en los que se asoció a prolongación del tiempo del aclaramiento viral; sin un claro beneficio clínico y en algunos casos mayor incidencia de eventos adversos.^[55-56]

A principios de junio, el consorcio del estudio Recovery informó resultados de un estudio multicéntrico adaptativo, randomizado, controlado con doble ciego, que comparó dexametasona 6 mg/día durante un máximo de 10 días versus tratamiento de sostén. Se evidenció una disminución significativa de la letalidad a los 28 días 21,6% vs 24,6%; tasa ajustada por edad; Risk Ratio 0,83 [95% IC, 0,74-0,92]; $P < ,001$). En el análisis de grupos se evidenció un beneficio mayor en pacientes en ARM (29,0% vs. 40,7%; RR 0,65 [95% CI 0,51 a 0,82]; $p < 0,001$). También fue eficaz para reducir la mortalidad en los pacientes que recibían oxigenoterapia por medio de cualquier otro tipo de dispositivo (21,5% vs. 25,0%; RR 0.80 [95% CI 0,70 a 0,92]; $p = 0,002$; NNT 25). Llamativamente, la dexametasona no causó ningún efecto, e incluso podría causar daño en los casos más leves, grupo constituido por pacientes internados que no recibían oxigenoterapia. (17.0% vs.13.2%, RR 1.22 [95% CI 0.93 a 1.61]; $p = 0.14$).^[11]

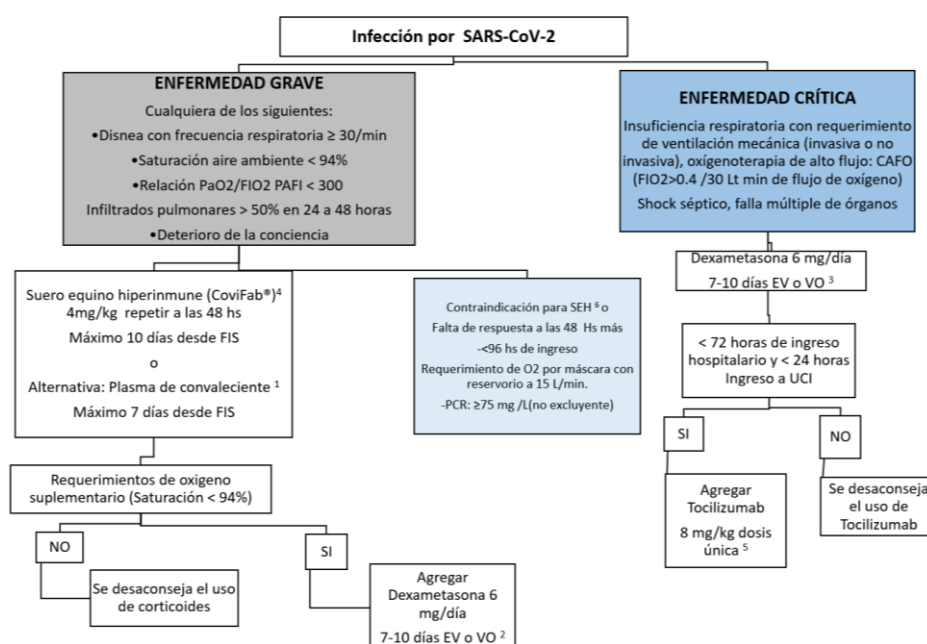
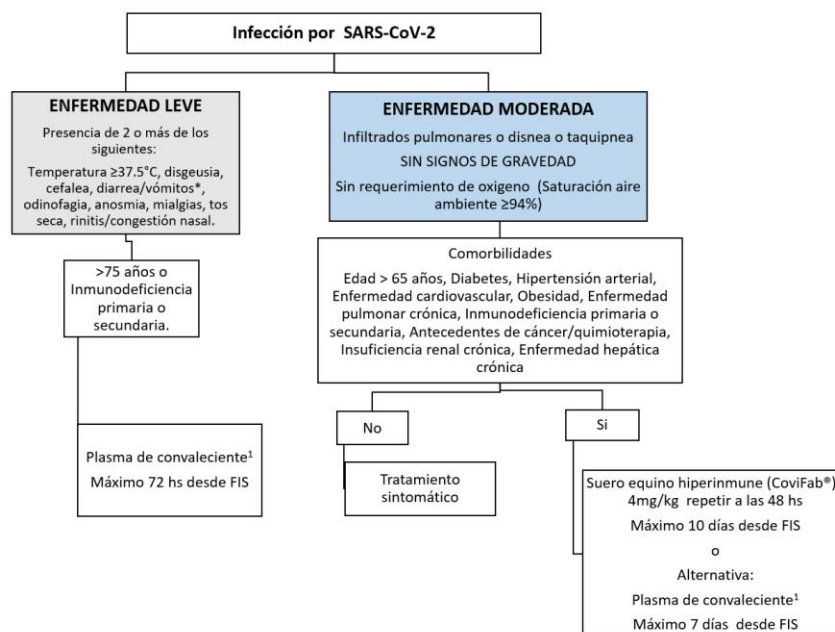
En base a estos resultados se modifican las recomendaciones respecto del uso de corticoides en pacientes COVID-19. Actualmente la OMS

Se recomienda el uso de dexametasona 6 mg vía oral o endovenosa por día por 10 días, en pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica invasiva o requerimiento de oxígeno. Alternativas prednisona 40 mg, metilprednisolona 32 mg o hidrocortisona 160 mg.

No se recomienda su uso en etapas tempranas de la infección y en pacientes SIN requerimiento de oxigenoterapia, podría asociarse a un mayor riesgo de complicaciones.

- Frente a situaciones que pudieran requerir uso de corticoides (por ejemplo, reagudización de EPOC, insuficiencia suprarrenal, shock refractario) se prefiere utilizar dosis bajas por periodos cortos.
- La terapia oral con corticosteroides utilizada antes del diagnóstico de COVID-19 para otra patología subyacente (por ejemplo, insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria, enfermedades reumatológicas) no debería suspenderse excepto que exista otra indicación puntual.

ALGORITMO DE ABORDAJE TERAPÉUTICO PARA ADULTOS CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2



FIS: Fecha de inicio de síntomas

¹ Se priorizan las unidades con títulos anticuerpos anti- SARS-CoV-2 ELISA (COVIDAR) $\geq$ de 1:800

² Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, antecedente de anafilaxia a suero equino, embarazo, menores 18 años, infusión previa de Plasma de Convaleciente. Lactancia. Precauciones: Insuficiencia renal y hepática.

³ Alternativas: Prednisona 40 mg, metilprednisolona 32 mg o hidrocortisona 160 mg



⁴ Contraindicaciones: Antecedente de hipersensibilidad al Tocilizumab. Expectativa de vida menor <24 horas. Precauciones: Severamente inmunosuprimidos. Aumento de alanino aminotransferasa >5 veces. Alto riesgo de perforación tubo digestivo. Infecciones graves y activas. Neutrófilos <500 cel/ml. Plaquetas <50,000 cel/ml. Embarazo. Lactancia



RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Grupo 1 COVID-19 CONFIRMADA MODERADA y alto riesgo de progresión	Neumonía SIN signos de gravedad en pacientes de 0-18 años con factores de riesgo que el médico considere que tienen un alto riesgo de progresión a enfermedad grave o potencialmente mortal.	Tos o dificultad para respirar + taquipnea FR Respiraciones por minuto (rpm) evaluados sin llanto ni fiebre: $< 2 \text{ meses} \geq 60$; $2-11 \text{ meses} \geq 50$; $1-5 \text{ años} \geq 40$; $\geq 5-10 \text{ años} \geq 30$; $10-15 \text{ años} \geq 25$
Grupo 2 COVID-19 CONFIRMADA GRAVE	Neumonía CON signos de gravedad en pacientes de 0-18 años con factores de riesgo que el médico considere que tienen un alto riesgo de progresión a enfermedad grave o potencialmente mortal.	Niño con tos o dificultad para respirar, más uno de los siguientes: -Cianosis central o Saturación de O ₂ $\leq 93\%$ -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 ≥ 70 en menores de 1 año; ≥ 50 en mayores de 1 año. -PaO ₂ < 60 mmHg, PaCO ₂ > 50 mmHg. <u>Adolescente:</u> Fiebre o sospecha de infección respiratoria, más 1 de: - FR > 30 respiraciones / min - Dificultad respiratoria severa - Saturación de oxígeno $\leq 93\%$
	Progresión de los infiltrados pulmonares $> 50\%$ dentro de las 24 a 48 horas independiente de la presencia de comorbilidades.	

Grupo 3 COVID-19 CONFIRMADA CRÍTICA		1. Pacientes con requerimientos de soporte ventilatorio independientemente de la presencia de comorbilidad de riesgo 2. Shock séptico 3. Fallo o Disfunción multiorgánica.
--	--	--

FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ^[57]

- Edad menor a 3 meses
- Cardiopatías
- Enfermedades respiratorias preexistentes (displasia broncopulmonar, asma grave, fibrosis quística, traqueostomía con oxigenoterapia domiciliaria),
- Inmunocomprometidos (VIH/SIDA sin control de la enfermedad, inmunodeficiencias primarias, trasplantados, en tratamiento con quimioterapia en inducción, inmunosupresores o anticuerpos monoclonales)
- Enfermedades neuromusculares
- Diabetes insulín dependiente
- Obesidad (Índice Masa corporal >30)
- Menor de 6 meses, RNPT <1500 g al nacer

Dosis en pacientes pediátricos

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.).

Bibliografía

- [1] Clinical management of COVID-19 <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-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-hydroxychloroquine-and-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-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-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-guideline-treatment-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-uso-medicamentos-sin-evidencia-cientifica>
- [10] Disponible online en : <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-definio-que-tipo-de-pacientes-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.

- [15] Fiebre Hemorrágica argentina. Instituto ANLIS Malbran. Disponible en <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001324cnt-fha-tutorial-notificacion-sivila-2012.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, m3939.11
- [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 Pratz 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–COVID-19 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. 2020;132(10):1707-1713. 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 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-prod-cdn.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] Zylberman V, Sanguinetti S, Pontoriero AV et al. Development of a hyperimmune equine serum therapy for COVID-19 in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2020;80 Suppl 3:1-6. English. PMID: 32658841.
- [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] Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1233-44.
- [37] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 324: 782-93.
- [38] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844-47.
- [39] http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2015/Dispo_7858-15.pdf
- [40] Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context [published online ahead of print, 2021 Apr 27]. *Lancet Respir Med*. 2021;S2213-2600(21)00139-9. doi:10.1016/S2213-2600(21)00139-9
- [41] REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa2100433

- [42] RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 1637–45
- [43] Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T, Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A living systematic Review and meta-analysis: first update, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.019>.
- [44] Klopfenstein T, Gendrin V, Kadiane- Oussou NJ, Conrozier T, Zayet S. Tocilizumab in COVID-19 pneumonia: Practical proposals based on a narrative review of randomised trials. *Rev Med Virol.* 2021;e2239. <https://doi.org/10.1002/rmv.2239>
- [45] NIH Recomendaciones terapéuticas COVID-19. Disponible online en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>
- [46] Adarsh Bhimraj , Rebecca L. Morgan , Amy Hirsch Shumaker, Valery Lavergne y col. Recomendaciones de la IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas) sobre el tratamiento y el manejo de pacientes con COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- [47] Saúl P, Chediack V, Sabater L, et al, Comité de Infectología Clínica, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Pautas preliminares para el uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19. *RATI.* 2021;38:e781.16072021.
- [48] Sociedad Argentina de Infectología. Terapia para SARS-CoV-2. 25 de febrero de 2021. Disponible online en <https://www.sadi.org.ar/centros-de-formacion-en-infectologia/itemlist/tag/CORONAVIRUS>
- [49] WHO recommends life-saving interleukin-6 receptor blockers for COVID-19 and urges producers to join efforts to rapidly increase access <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-who-recommends-life-saving-interleukin-6-receptor-blockers-for-covid-19-and-urges-producers-to-join-efforts-to-rapidly-increase-access>
- [50] IBM Micromedex. [citado 8 Mayo 2021]. Disponible en: www.micromedexsolutions.com
- [51] Gordon AC et al Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:1491-502.
- [52] Frey N, Grange S, Woodworth T. Population pharmacokinetic analysis of Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Pharmacol.* 50(7), 754–766 (2010).
- [53] Información del fabricante ACTEMRA- Roche 2015
- [54] Zhang X and Peck R. Clinical pharmacology of Tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 4(5), 539–558 (2011)
- [55] Sanders J, Monogue ML, Jodlowsk TZ. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. *JAMA.* Published online April 13, 2020.
- [56] 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.
- [57] Archivos Argentinos de Pediatría 2020; *Suplemento COVID*:c33-c41 / c33. Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID-19.

MINISTERIO DE
SALUD



GOBIERNO DE LA
PROVINCIA DE
**BUENOS
AIRES**