

# Coronavirus SARS-CoV-2 y enfermedad COVID-19: Recomendaciones en patologías hematológicas

*Actualización julio 2021*

**Editores:**

Palmer, Silvina  
silpalmer@gmail.com  
spalmer@hbritanico.com.ar

Yantorno, Sebastián  
sebastianyantorno@gmail.com  
sebastianyantorno@italianolaplata.org.ar



## Índice

Definición de grupos de riesgo (inmunocomprometidos).....	791
Recomendaciones generales .....	791
Mieloma múltiple.....	793
Hemofilia.....	795
Fallos medulares .....	796
Leucemias agudas .....	798
Síndromes mielodisplásicos.....	801
Leucemia linfática crónica.....	803
Linfomas .....	804
Leucemia mieloide crónica .....	806
Neoplasias mieloproliferativas.....	807
Medicina transfusional.....	809
Pacientes pediátricos.....	812
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) .....	814
Vacunación COVID-19 en huéspedes inmunocomprometidos.....	818

### Definición de grupos de riesgo (inmunocomprometidos)

- A. Enfermedad oncológica, oncohematológica en tratamiento con quimioterapia en los últimos 6-12 meses, radioterapia, corticoides crónicos y otros tratamientos inmunosupresores (anticuerpos monoclonales, tratamientos antilinfocitarios y agentes biológicos).
- B. Neutropenia secundaria a enfermedad oncohematológica o tratamientos inmunosupresores.
- C. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Se considera paciente de riesgo a aquellos pacientes que recibieron:
  - trasplante autólogo hematopoyético dentro de los 2 primeros años.
  - trasplante alogénico hematopoyético dentro de los 3 primeros años o si se encuentra a menos de un año de suspendida la inmunosupresión.
- D. Disminución severa de las gammaglobulinas.
- E. Alguna otra enfermedad que provoque una depresión severa del sistema inmunológico.
- F. Pacientes con drepanocitosis.

### Recomendaciones generales

Consignar claramente en la historia clínica del paciente que las decisiones sobre las conductas diagnósticas y terapéuticas se toman en el contexto de la pandemia por COVID-19.

- Minimizar la concurrencia de los pacientes a los centros de salud, las consultas por controles periódicos deberían organizarse con turnos, en horarios menos concurridos o a través de la telemedicina.
- Estimar el stock de medicación mensual para evitar circulación innecesaria del paciente y/o sus familiares.
- Promover la donación de sangre y plaquetas por parte de los familiares y allegados de los pacientes. En el contexto actual la falta de hemocomponentes puede ser un obstáculo para el correcto tratamiento y soporte transfusional.
- Reforzar las recomendaciones de prevención de infecciones respiratorias a los pacientes:
  1. Higiene de manos: lavado frecuente con agua y jabón o geles alcohólicos. Especialmente en los siguientes momentos:
    - ✓ antes y después de cada contacto que se tenga con alguna persona.
    - ✓ luego de tocar alguna superficie altamente tocada: teléfonos, teclados, picaportes, puertas y botones de ascensores, etc.
    - ✓ después de toser o estornudar.
    - ✓ después de manipular pañuelos.
    - ✓ antes de comer.
    - ✓ después de realizar la limpieza de cualquier elemento o superficie.
  2. Cubrirse la nariz y la boca con el pliegue interno del codo o con un pañuelo descartable al estornudar o toser. Luego de desechar el pañuelo, realizar higiene de manos.
  3. Evitar en lo posible tocarse los ojos, nariz o boca.
  4. Evitar tocar con la mano superficies de alto contacto, como botones de ascensores, picaportes, puertas, barandas, etc. Cuando eso no pueda evitarse, se interpondrá un pañuelo descartable.
  5. Ventilar los ambientes varias veces al día.
  6. Limpiar frecuentemente las superficies y los objetos que se usan diariamente (mesas, llaves y grifos, teléfonos, teclados, tablas de inodoros, picaportes) con alcohol al 70% o solución de lavandina (10 ml de lavandina en 1 litro de agua).
  7. Se recomienda restringir las salidas a lugares concurridos y cerrados.
  8. Evitar en lo posible el transporte público. En caso de no poder hacerlo, elegir horarios y transportes sin aglomeración de personas, mantenerse alejados de las personas que tosan y lavarse las manos luego de tocar asientos, manijas y barandas.
  9. Evitar el saludo con besos, abrazos y con la mano.
  10. No compartir mate ni otros utensilios que tengan contacto con la boca.
  11. Utilizar barbijo quirúrgico (triple capa cuando asista a salas de espera dentro del hospital).
  12. Utilizar máscara facial en la comunidad.
  13. Evitar la automedicación.

14. Evitar el contacto con personas provenientes de países con transmisión viral.
15. Evitar el contacto con personas con síntomas respiratorios y/o fiebre.
16. Mantener una distancia social de al menos un metro con las demás personas.
17. Minimizar las visitas al domicilio.
18. Recibir vacuna antigripal (paciente y sus contactos convivientes) y el esquema contra el neumococo.

# MIELOMA MÚLTIPLE

*Grupo Argentino de Mieloma Múltiple (GAMM) - SAH*

**Coordinadores:**  
Shanley, Claudia  
Duarte, Patricio

## Recomendaciones generales

- No suspender el tratamiento.
- Se debe garantizar el inicio y la continuidad de un tratamiento óptimo a los pacientes con mieloma múltiple (MM) de reciente diagnóstico valorando siempre riesgo/beneficio.
- Se recomienda no comenzar tratamiento en pacientes con MM indolente cualquiera sea su riesgo.
- Suspender dexametasona en pacientes que están avanzados en su tratamiento y que muestran buena respuesta. Válido para pacientes en primera línea como en recaídos. El objetivo de la medida es limitar la inmunosupresión, su efecto antiinflamatorio y, en algunos casos, antipirético.
- Se recomiendan tratamientos orales sobre los parenterales para evitar la circulación tanto de pacientes y familiares como la utilización del recurso del personal de salud.

## Recomendaciones específicas

### 1. Pacientes candidatos a TCPH autólogo

- En estado de pandemia por SARS-CoV-2 se recomienda considerar diferir el TCPH, colecta y criopreservación para pacientes con MM de riesgo estándar o alto riesgo diagnosticado recientemente.
- Si el paciente ya está en el proceso de colecta se sugiere continuar, pero se sugiere no proceder con el TCPH de forma inmediata.
- Se sugiere 6 a 8 ciclos de VRD y mantenimiento con lenalidomida. Realizar bortezomib en forma subcutánea (SC) y semanal, con dosis reducida de dexametasona.
- Queda a criterio del médico tratante suspender el tratamiento de mantenimiento en pacientes que hayan recibido al menos 2 años de mantenimiento o que tengan EMR negativa.

### 2. Pacientes no candidatos a TCPH autólogo

- Pacientes aptos: esquemas triples, se sugiere la combinación con IP oral (ixazomib). Si no fuese posible, se recomienda bortezomib SC semanal. Lenalidomida con ajuste a 15 mg/día y bajas dosis de dexametasona. Realizar 8 a 12 ciclos seguido de terapia continua con lenalidomida.
- Pacientes vulnerables y frágiles: esquemas dobles. Evaluar riesgo/beneficio.

### 3. Pacientes con recaída

**a. Bioquímica:** se sugiere siempre diferir el inicio de tratamiento a la presencia de progresión clínica.

**b. Clínica:** se sugiere inicio de tratamiento inmediato. De preferencia, optar por los esquemas menos inmunosupresores y priorizar los de vía oral.

- En caso de una buena respuesta a un régimen intravenoso de tres drogas, modificar el tratamiento para minimizar la necesidad de visitas a la clínica/hospital.
  1. Utilizar regímenes semanales en lugar de bisemanales (ej. carfilzomib, bortezomib).
  2. Utilizar agentes orales (ixazomib) si es posible.
  3. Pacientes con recaída
- Las decisiones clínicas deben ser individualizadas, considerando factores como el riesgo de progresión, recaída o pérdida de la respuesta si el tratamiento se difiere, modifica o interrumpe.
- No hay evidencia, por el momento, respecto al impacto del uso de daratumumab respecto al SARS-Cov-2. Por lo tanto, las decisiones de diferir dosis o continuar con el tratamiento deberán realizarse en forma individualizada.

### **Tratamiento de soporte (pamidronato/ácido zoledrónico/denosumab)**

- Se sugiere la interrupción temporal del tratamiento de soporte en MM con la consideración de reiniciarlo cuando sea posible, de acuerdo al comportamiento pandémico en la región. Cuando no sea posible suspenderlo, se sugiere la aplicación trimestral.

### **Bibliografía**

- Lonial S, Dhodapkar MV, Rajkumar SV. Reply to N. Biran et al. *J Clin Oncol*. 2020 Mar 11; JCO2000042.
- Willan J, King AJ, Hayes S, Collins GP, Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br J Haematol* 2020; n/a.
- Coronavirus disease covid-19: ebmt recommendations (update march 16, 2020). ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_4)).
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 March 01;21(3):335-337.
- Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol*. 2020 March 03.
- COVID-19 Patient Care Information <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>.
- Nice guideline (Published 20 March 2020) ([www.nice.org.uk/guidance/ng161](http://www.nice.org.uk/guidance/ng161)).
- Coronavirus disease covid-19: ebmt recommendations (update march 16, 2020). ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_4)).

# HEMOFILIA

## *Subcomisión de Hemofilia - SAH*

**Coordinadoras:**  
Garbiero, Susana  
Neme, Daniela

Los pacientes con hemofilia no presentan un riesgo incrementado de padecer la enfermedad o de presentar una forma más severa.

### **Recomendaciones generales**

- No hay motivo para modificar el régimen de tratamiento habitual.
- El paracetamol se recomienda como antipirético en lugar del ibuprofeno y otros AINEs.
- En caso de admisión hospitalaria de un paciente, mantener buena comunicación entre el hospital al que ingresa el paciente y el hematólogo o centro tratante para manejo de la terapia de remplazo.
- Para todo procedimiento invasivo se deberá alcanzar un nivel de FVIII/FIX  $\geq 50\%$ .
- En caso de necesidad de heparino-profilaxis se sugiere mantener niveles de factor de alrededor de 30%. En caso de dosis anticoagulantes, los niveles deberán mantenerse entre 50-100% (evitando picos superiores).
- No se recomienda heparino-profilaxis en pacientes con inhibidor.
- Los pacientes con hemofilia severa y moderada que reciban la vacuna para COVID (por edad y/o comorbilidades) deberán recibir una dosis del factor correspondiente 15 minutos antes de la administración intramuscular de la vacuna.

### **Bibliografía**

- Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia. Haemophilia. 2021; 27 (1)
- COVID-19 vaccination guidance for people with bleeding disorders. WFH, dec 2020.

# FALLOS MEDULARES

*Subcomisión de Fallos Medulares - SAH*

**Coordinador:**  
Brodsky, Andrés

## **APLASIA MEDULAR (AM)**

Pacientes que reciben terapias que deplecionan sus células T deben ser considerados de mayor riesgo con respecto al COVID 19.

### **Recomendaciones generales**

1. Diagnóstico reciente: considerar el tratamiento inmunosupresor (TIS) sólo si existen citopenias muy severas con riesgo de muerte. Evitar la globulina antilinfocitaria (GAL) para limitar el número de días de internación. Priorizar la combinación de ciclosporina A (CSA) + eltrombopag (ELT) sobre el triple esquema GAL + CSA + ELT por permitir un manejo ambulatorio del paciente y requerir menos transfusiones de plaquetas. El tratamiento con ELT puede reducir el riesgo inmediato por las citopenias severas.
2. Paciente en mantenimiento con CSA: no suspenderla y mantener niveles plasmáticos en el límite terapéutico inferior para evitar complicaciones.
3. Paciente en recaída: evitar internación para TIS o TCPH. Iniciar ELT ± CSA.
4. Paciente estable y sin sangrado: transfundir glóbulos rojos con hemoglobina <7 g/dl (según síntomas). Transfundir plaquetas para mantener niveles  $\geq 10.000/mm^3$  o esperar si no hay sangrado.
5. Se puede ofrecer GCSF en pacientes con neutropenia severa para evitar complicaciones bacterianas secundarias.
6. Pacientes con AM severa y neutropenia febril deben ser internados con protocolo para aplasia y ser dados de alta precozmente para continuar tratamiento antibiótico en el domicilio.
7. En pacientes con PMN menores  $200/mm^3$  posponer la TIS o el TCPH puede suponer un riesgo superior al de la exposición al coronavirus.

### **Trasplante de médula ósea**

Posponerlo mientras sea posible, de acuerdo a la severidad de la enfermedad, disponibilidad de hemoderivados, inmunización y riesgo de infección. Si no puede ser diferido, la inmunosupresión post TCPH no necesita ser modificada debido a la pandemia.

### **Comentarios sobre inmunización**

- Hay reportes de desarrollo y recaída de AM severa post vacunación. El balance riesgo/beneficio favorece de todos modos la administración de la vacuna.
- Paciente con PMN menores de  $200/mm^3$  que va a recibir TIS, una única dosis de vacuna para el SARS-CoV-2 puede ser administrada como mínimo 2 semanas antes de la inmunosupresión.
- HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA
- No hay evidencia al momento actual que los pacientes que reciben tratamiento que bloquea el complemento tengan un riesgo mayor de infectarse o de desarrollar una enfermedad más agresiva por SARS-CoV-2.
- En caso de infección por SARS-CoV-2 muy probablemente una activación masiva del complemento puede ocurrir generando hemólisis severa, anemia grave y complicaciones tromboticas que amenazan la vida y/o que requieran hospitalización. En pacientes no tratados, estas crisis hemolíticas pueden representar una indicación de iniciar tratamiento con eculizumab. En pacientes en tratamiento con bloqueantes del complemento, la infección por SARS-CoV-2 puede generar un escape hemolítico clínicamente significativo. En estas circunstancias, puede recomendarse un refuerzo transitorio del tratamiento (por ej., una administración anticipada de la dosis siguiente y/o un aumento de dosis).

### **Bibliografía**

- COVID-19 - Bone Marrow Failure and PNH. Recommendations On behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
- Willan J, King AJ, Hayes S et al. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. Br J Haematol. 2020; doi: 10.1111/bjh.16620.
- <https://www.aamds.org/webinar-recording/covid-19-update-bone-marrow-failure-and-infectious-diseases>
- Recomendaciones para prevenir infecciones por coronavirus SARS-COV2 para pacientes inmunodeprimidos. Hospital de Clínicas. División Infectología. 17-03-2020.

# LEUCEMIAS AGUDAS

## *Subcomisión de Leucemias agudas - SAH*

### **Coordinadores:**

Giménez Conca, Alberto

González, Jacqueline

### **Consideraciones Generales**

- Usar de forma restrictiva los hemocomponentes.
- Considerar el uso de antifibrinolíticos en pacientes con alto requerimiento transfusional de plaquetas.
- Optimizar el uso de factores estimulantes de colonias con intención de disminuir el período de neutropenia, el riesgo de neutropenia febril y el tiempo de internación.
- En caso de internación, se recomienda aislamiento del paciente en plan de recibir quimioterapia de alta intensidad en áreas no afectadas por pacientes COVID+.
- Realizar hisopado para detección de SARS-CoV-2 y tomografía de tórax antes de iniciar quimioterapia intensiva, teniendo en cuenta la disponibilidad de cada centro y en acuerdo con el servicio de infectología de la institución.
- Considerar que la PCR para SARS-CoV-2 puede permanecer positiva por semanas en pacientes inmunosuprimidos que padecieron COVID dado el lento aclaramiento de los fragmentos virales, por lo que, si bien la negativización de la misma sería el escenario ideal para indicar quimioterapia de alta intensidad, se podría evaluar iniciar o continuar tratamiento luego de 7-14 días desde la resolución de los síntomas si el caso lo amerita.
- Considerar según el contexto social del paciente y la realidad epidemiológica de cada centro la necesidad de retrasar el egreso hospitalario hasta la recuperación de citopenias.

### **Recomendaciones específicas**

- A. Leucemia mieloide aguda en tratamiento intensivo (intención curativa).
- A. Iniciar o continuar con el tratamiento quimioterápico estándar planificado. El tratamiento de elección continúa siendo el esquema 7/3.
  - B. Paciente COVID+: considerar retrasar el tratamiento de 7 a 14 días luego de la resolución de los síntomas. En casos de LMA con alta tasa de proliferación considerar tratamiento citorreductor con hidroxiurea.
  - C. Paciente en RC: considerar dosis de citarabina en consolidación de 1,5 g/m<sup>2</sup> independientemente del riesgo. Esto se asocia con una recuperación hematológica más rápida, lo que podría disminuir el riesgo en contexto de la pandemia. Se prefiere el esquema de infusión de días 1 a 3 vs 1-3-5. Reducir el tratamiento de consolidación a un máximo de tres ciclos, con posterior monitoreo secuencial estricto de la enfermedad residual medible (ERM) por citometría de flujo o estudio molecular con la finalidad de intervenir rápidamente ante una recaída.
  - D. Paciente de riesgo citogenético adverso: considerar el uso de quimioterapia (QT) de alta intensidad sólo si es posible consolidar el tratamiento TCPH.
  - E. Considerar el uso de venetoclax + azacitidina o bajas dosis de citarabina de forma individualizada.
  - F. Paciente en RC COVID+ previo inicio de consolidación: se sugiere posponer el tratamiento hasta negativización de la PCR.
  - G. Pacientes con indicación de consolidación con TCPH: se recomienda continuar lo planificado salvo nueva conducta del equipo de trasplante.
  - H. Paciente R/R: considerar minuciosamente el riesgo/beneficio de tratamientos de reinducción de alta intensidad. Paciente con FLT3 no mutado considerar el uso de esquema Flag-IDA sin fludarabina. En pacientes COVID+ considerar la posibilidad de posponer el inicio de tratamiento hasta negativización de PCR.

**B. Leucemia mieloide aguda en tratamiento de baja intensidad.**

- Se recomienda realizar tratamientos ambulatorios.
- Pacientes con expectativa de vida mayor a un año: se recomienda iniciar o continuar con el tratamiento planificado.

**C. Leucemia promielocítica aguda.**

- Iniciar o continuar con el tratamiento estándar planificado.
- En casos seleccionados se podría evaluar realización de inducción con ATRA monoterapia (+/- citorreducción).

**D. Leucemia linfoblástica aguda.**

- Iniciar o continuar con el tratamiento quimioterápico estándar planificado.
- Paciente COVID+ al diagnóstico: postergar el tratamiento sistémico por 7-14 días luego de la resolución de los síntomas. En caso de ser necesario algún tratamiento evaluar la posibilidad de iniciar mercaptopurina/metotrexato (similar a regímenes de mantenimiento). Si existen síntomas neurológicos administrar TIT (postergando la QT sistémica).
- Mantener el esquema de corticoterapia acorde al protocolo de tratamiento elegido. Se puede considerar disminución de dosis en fase de mantenimiento.
- Pacientes que reciban rituximab: evaluar posibilidad de monitoreo de niveles de IgG y eventual infusión de gammaglobulina EV.
- COVID+ en pacientes con tratamiento en curso: retrasar el uso de asparaginasa dado el aumento del riesgo trombótico asociado.
- Pacientes Phi+: considerar el uso de ITK asociados a un esquema de QT con dosis reducidas, como mini Hyper CVAD o ITK + vincristina + corticoides. Mantener TIT. Los pacientes COVID+ se podrían beneficiar del tratamiento con ITK y bajas dosis de corticoides, posponiendo la QT sistémica hasta PCR negativa.
- Durante el mantenimiento mantener los PMN por encima de 1.000/mm<sup>3</sup>. Considerar suspender vincristina continuando con prednisona, mercaptopurina y metotrexato. Se podría evaluar reducción de dosis de forma individualizada. En casos de ERM- con dificultad para continuar tratamiento intensivo considerar iniciar mantenimiento en forma temprana, omitiendo último ciclo de QT. En caso de COVID+ suspender mantenimiento. Reiniciar luego de 14 días desde resolución de los síntomas.
- Pacientes con indicación de consolidación con TCPH: se recomienda continuar lo planificado salvo nueva conducta del equipo de trasplante.
- Pacientes R/R: se sugiere tratar de evitar QT de alta intensidad, utilizando drogas como inotuzumab o blinatumomab. Evitar internaciones prolongadas. No postergar el TCPH en RC2.

**Recomendaciones en seguimiento ambulatorio:**

- Considerar realizar test de PCR en todos los ingresos por neutropenia febril, independientemente de la presencia de síntomas respiratorios. Realizar estudio de imágenes de tórax al ingreso. Adecuar y/o consensuar esta conducta según recomendaciones de servicio de infectología de cada institución.

**Potenciales interacciones con tratamientos en investigación para manejo de casos COVID-19:**

- Hidroxicloroquina/azitromicina: potencian la capacidad de prolongar el intervalo QTc en asociación con los ITK, el venetoclax, el gilteritinib, los inhibidores de IDH y el ATO. El uso de estas drogas de forma simultánea debe ser estrictamente evaluado y supervisado por el equipo médico tratante.
- Ritonavir/lopinavir: aumenta las concentraciones de metotrexato en sangre. Considerar ajuste de dosis y dosaje del mismo. También aumenta los niveles de vincristina, por lo que se sugiere reducción de dosis.
- Tocilizumab: disminuye niveles en sangre de vincristina y doxorubicina.

### Bibliografía

- Ueda, M. et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. JNCCN-JournalNatl. Compr. CancerNetw. 1 JNCCN Spec. Featur. 18, 1–4 (2020).
- Actuación frente a COVID-19 en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos y pacientes oncohematológicos. Grup. español Traspl. Hematop. Y Ter. Cel. Version 2 (2020).
- Willan, J., King, A. J., Hayes, S., Collins, G. P. & Peniket, A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. Br. J. Haematol. 1–3 (2020). doi:10.1111/bjh.16620
- COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments. NICE Guidel. (2020).
- COVID-19 Clinical Oncology Frequently Asked Questions (FAQs). ASCO (2020).
- Clinical guide for the management of cancer patients during the coronavirus pandemic. NHS version 1 (2020).
- Mathilde Gavillet, Jeanette Carr Klappert, Olivier Spertini, Sabine Blum. Acute leukemia in the time of COVID-19. Leukemia Research Reports. (2020).
- Azra Raza, Amer Assal Abdullah M. Ali, Joseph G. Jurcic. Rewriting the rules for care of MDS and AML patients in the time of COVID-19, Leukemia Research Reports. (2020).
- Recommendations for the management of patients with AML during the COVID19 outbreak: a statement from the NCRI AML Working Party. Version 4.0 dated 16.06.2020.
- COVID-19 and Acute Myeloid Leukemia: Frequently Asked Questions. ASH. (Version 1.5; last updated January 22, 2021).
- COVID-19 and Adult ALL: Frequently Asked Questions. ASH. (Version 2.1; last updated January 22, 2021).
- COVID-19 and Adult ALL: Frequently Asked Questions. ASH. (Version 2.1; last updated January 22, 2021).
- Recommendations for specific hematologic malignancies. EHA AML SWG. 2021.
- Recomendaciones PETHEMA para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica/linfoma linfoblástico (2020).
- Recommendations of the NCCN COVID-19 Vaccination Advisory Committee. Version 2.0 03/10/2021.
- Paul S, et al. Treating Leukemia in the Time of COVID-19. Acta Haematol. 2021.
- Brissot E, et al. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia workingparty of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2021.
- Recomendaciones de vacunación COVID-19 en paciente hematológico. SEHH. 2021.
- General Principles of COVID-19 Vaccines for Immunocompromised Patients. ASH. (Version 3.0; last updated April 5, 2021).

# SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

*Subcomisión de Mielodisplasia - SAH*

**Coordinadoras:**

Enrico, Alicia  
Lazzarino, Carolina

## **Consideraciones generales**

- No existen datos a la actualidad que indiquen que los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) o afecciones relacionadas presenten más probabilidades de contraer COVID-19.
- Se ha demostrado una tasa de mortalidad mayor por SARS-CoV-2 en pacientes con patología maligna hematológica, por lo que es razonable considerar a los pacientes con SMD como un grupo de alto riesgo.
- La neutropenia y los defectos funcionales de los neutrófilos aumentan el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas en un grado mucho mayor que el riesgo de infecciones virales. La neutropenia también puede aumentar el riesgo de una infección bacteriana secundaria después de la infección viral.
- En esta población de pacientes, donde prevalecen los pacientes añosos y con comorbilidades, es imprescindible realizar una evaluación riesgo/beneficio criteriosa con cada intervención, individualizando la situación integral de cada paciente, consensuando con las familias nuestras decisiones.

## **Recomendaciones específicas**

### **Pacientes con SMD sin tratamiento activo que reciben medicación oral o soporte con factores estimulantes:**

- Priorizar terapias que reduzcan la necesidad de transfusión (ej. eritropoyetina).
- Pacientes en tratamiento con eritropoyetina o lenalidomida, otros factores hemopoyéticos o transfusiones: se recomienda mantener el tratamiento previa evaluación riesgo/beneficio.
- Pacientes en tratamientos quelantes: evaluar riesgo/beneficio de dicho tratamiento en cada caso individual de acuerdo a tolerancia y necesidad de controles/consultas frecuentes.

### **Pacientes con SMD con tratamiento activo o que reciben transfusiones:**

- Se recomienda continuar el plan de tratamiento y la atención ambulatoria programada.
- SMD de alto riesgo: se recomienda iniciar tratamiento hipometilante sin demora y sin ajuste de dosis.
- Se recomienda mantener un objetivo de hemoglobina de 7 gr/dL o más bajo en aquellos pacientes que lo toleren. En pacientes con comorbilidades (ej.: enfermedad cardiopulmonar severa) considerar otro rango.
- Se recomienda transfusión de plaquetas con valores menores a  $10 \times 10^9/L$  o en pacientes con sangrados.
- En pacientes con indicación de TCPH se recomienda discutir su ingreso con el equipo de trasplante. La demora podría aumentar el riesgo de progresión.

## **Bibliografía**

- <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/Biblioteca/Paginas/Guia-COVID.aspx>
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
- <https://www.mds-foundation.org/mds-and-coronavirus-covid-19/>
- [www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf](http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf)
- ASH: COVID-19 and Myelodysplastic Syndromes: Frequently Asked Questions. *Input from Mikkael A. Sekeres, MD, David P. Steensma, MD, Amy DeZern, MD, Gail Roboz, MD, Guillermo Garcia-Manero, MD, and Rami Komrokji, MD.* <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-myelodysplastic-syndromes>
- Mossuto S, Attardi E, Alesiani F, et al. SARS-CoV-2 in Myelodysplastic Syndromes: A Snapshot From

Early Italian Experience. *Hemasphere*. 2020 Sep 23;4(5):e483.

- Tormo M, Díaz Beyá M, Gil A, De Paz R, Font P, Quispe I et al. Estudio de la incidencia y características de la infección por COVID-19 en pacientes con SMD incluidos en el registro del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). CO-217. *Thrombosis and Haemostasis. International Journal for Vascular Biology and Medicine*. XXXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 2020.

# LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

*Subcomisión de Leucemia Linfática Crónica (LLC) - SAH*

**Coordinadores:**  
Grecco, Horacio  
Pose Cabarcos, Julio

Los pacientes con LLC (con o sin requerimiento de tratamiento) presentan inmunodepresión, por consiguiente, un mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19.

## **Recomendaciones generales**

- No hay datos científicos disponibles sobre profilaxis primaria de infecciones con gammaglobulina endovenosa (EV) o subcutánea (SC) en pacientes inmunocomprometidos en el contexto de esta pandemia por COVID-19.
- Se recomienda continuar con las infusiones profilácticas de gammaglobulina EV o SC en pacientes con LLC con hipogammaglobulinemia <400 mg/dL e historia de infecciones que requieran antibióticos.
- Se recomienda la administración de la vacuna antigripal y antineumocócica.
- Sugerimos en aquellos pacientes sintomáticos que requieran imperiosamente tratamiento, no administrar quimioinmunoterapia e intentar utilizar inhibidores BTK (ibrutinib).
- Se recomienda no suspender el tratamiento con ibrutinib.

## **Bibliografía**

- ASH: COVID-19 and Indolent Lymphomas: Frequently Asked Questions. Experts: Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

# LINFOMAS

*Subcomisión de Linfomas - SAH*

**Coordinadora:**  
Korin, Laura

## **Recomendaciones generales**

- Optimizar el uso de factores estimulantes de colonias a fin de evitar períodos de neutropenia durante la QT.
- Realizar TCPH autólogo en el caso que estuviera indicado.
- Evitar o retrasar el TCPH alogénico, decisión conjunta con el centro de trasplante.
- Tratamientos radiantes: pueden tener diferentes objetivos, desde paliación con control de síntomas, consolidación o tratamiento. Deberá considerarse que todo tratamiento radiante conlleva algún grado de inmunosupresión, por lo que deberá evaluarse riesgo vs beneficio en cada caso individual.

## **Recomendaciones específicas**

### **Linfoma Hodgkin**

- Mantener el tratamiento ya iniciado (1ra línea o rescate).
- En pacientes con inhibidores del punto de chequeo que presenten respuesta mantener el tratamiento a fin de diferir la indicación del TCPH alogénico. Evaluar la posibilidad de tratamiento mensual con doble dosis para reducir con consultas presenciales.

### **Linfomas agresivos B y linfomas T**

- Iniciar o continuar con el tratamiento de inmunquimioterapia estándar planificado.

### **Linfomas indolentes**

- Evaluar exhaustivamente la necesidad de inicio de tratamiento considerando los criterios GELF.
- Mantener el tratamiento activo que ya hubiese sido iniciado.

### **Linfoma del manto**

- Mantener el tratamiento activo que ya hubiese sido iniciado.
- Considerar posponer el TCPH autólogo como consolidación en primera línea, especialmente en aquellos pacientes que hayan recibido en inducción esquemas con dosis altas de citarabina.

### **Mantenimiento en linfomas indolentes y linfoma del manto**

- Reevaluar el esquema de mantenimiento: suspender o espaciar el intervalo entre dosis (ejemplo intervalo de 90 días vs 60 días). Decidir según la situación individual del paciente, por ejemplo: suspenderlo en pacientes que lo hayan iniciado en RC o en el post TCPH autólogo y mantenerlo en los que lo hayan iniciado en RP luego de la inmunquimioterapia de inducción.
- Considerar la suspensión del mantenimiento en pacientes que se encuentren en etapas avanzadas del mismo (más de 18 meses).
- Realizar mantenimiento con la formulación SC a fin de acortar el tiempo de permanencia del paciente en el hospital de día.

### **Bibliografía**

- Willan J, King A, Hayes S et al. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. Br J Hematol. 2020.
- Recomendaciones del Comité Científico del grupo GELTAMO para el manejo de los pacientes con linfoma durante la crisis del COVID-19. Grupo GELTAMO, 2020.
- Coronavirus-COVID 19 & Lymphoma. Lymphoma Australia Statement Around Coronavirus-COVID 19. March, 2020.
- Talha Khan Burki. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. Lancet. April, 2020.
- Masumi Ueda, Renato Martins, Paul Hednrie et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. J Ntl Compr Canc Netw. 2020; 18 (4): 1-4.
- Luminari S, Smith E. The effect of COVID-19 on the management of patient with lymphoma. Lymphoma Hub. March, 24, 2020.
- Advani R, Barlett N, Gordon L Et al. Frequently Asked Clinical Questions. ASH's COVID-19 Resources Website. Version 1.0; March 30, 2020. American Society of Hematology.

# LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

*Subcomisión de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) - SAH*

**Coordinadoras:**  
Bendek , Georgina  
Freitas, Josefina

## **Recomendaciones generales**

- Los pacientes con LMC no tendrían mayor riesgo de contagio por COVID-19, aunque los datos son limitados. Ni la fase crónica de la LMC ni los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) inducen un estado de supresión inmune clínicamente significativo. Sin embargo, realmente no se conoce si la protección contra COVID-19 requiere un nivel de control inmunitario que la terapia con ITK puede afectar.
- Los pacientes con LMC pueden tener un mayor riesgo de infección por COVID-19 si son mayores (edad mayor de 70 años), tienen otras afecciones médicas o están recibiendo otro tratamiento que suprima el sistema inmune.

## **Recomendaciones específicas**

- LMC en tratamiento con ITK: no interrumpir el ITK a menos que el equipo tratante lo solicite en caso de COVID-19 confirmado, ya que puede ser necesario un ajuste del mismo.
- La esperanza de vida de los pacientes con LMC se está aproximando a la de la población general, por lo que la decisión de colocar a los pacientes con LMC en terapia ITK no los pondría en la categoría de alto riesgo para COVID-19.
- El diagnóstico de LMC o el tratamiento para LMC no implica un grupo de riesgo.
- Los pacientes no deben interrumpir o reducir su medicación sin el consejo de su especialista.

## **Bibliografía**

- WHO website: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
- CDC website: <https://www.cdc.gov/coronavirus>
- Eurosurveillance Editorial Team. Latest assessment on COVID-19 from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Euro Surveill. 2020 Feb;25(8). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.2002271.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020 Mar 3. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Zhu N, Zhang D, Wang W et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733.

# NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

*Subcomisión de Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs)  
Phi negativas - SAH*

**Coordinadores:**  
Sackmman, Federico  
Vallejo, Verónica

## **Pacientes con sospecha o diagnóstico reciente de NMP**

- Proseguir con los estudios diagnósticos de rutina, salvo que no cambien conductas terapéuticas. Los estudios que no modifiquen conducta terapéutica podrían postergarse a momentos de menor circulación viral.
- Es importante mantener los objetivos de tratamiento recomendados en NMPs a fin de mantener bajo el riesgo de trombosis inherente a la enfermedad, considerando el riesgo trombótico que conlleva la infección grave por COVID-19.
- De no ser estrictamente necesario, postergar el inicio de ruxolitinib en pacientes con diagnóstico de mielofibrosis, considerando la necesidad de controles frecuentes que esto impone y el riesgo de aumento de requerimiento transfusional al inicio de dicho tratamiento. Priorizar el tratamiento sintomático de la anemia y eventual citorreducción con hidroxiurea en pacientes con esplenomegalia sintomática.

## **Pacientes con NMP en seguimiento**

- No discontinuar los tratamientos citorreductores con hidroxiurea o interferón ni los tratamientos con ruxolitinib ya iniciados.
- Intentar aumentar el intervalo entre los controles de hemograma en pacientes que se encuentren estables con su tratamiento.
- Es importante mantener los objetivos de tratamiento recomendados en NMPs a fin de mantener bajo el riesgo de trombosis inherente a la enfermedad, considerando el riesgo trombótico que conlleva la infección grave por COVID-19.
- En PV controlada tratar de espaciar la realización de flebotomías e incentivar la hidratación, sin sobrepasar los niveles de Hto > 50%, salvo en pacientes con criterios de alto riesgo trombótico, en quienes dicho nivel no debería sobrepasar 45%. Considerar el uso de hidroxiurea en pacientes que requieran flebotomías muy frecuentes en momentos de alta circulación viral.
- Mantener tratamiento anticoagulante en los pacientes que lo requieran.

## **Paciente con NMP con infección por SARS-CoV-2**

- No interrumpir el tratamiento específico, sobre todo en el caso del ruxolitinib, dado que su interrupción puede asociarse a inducir tormenta de citocinas y existe evidencia de mayor mortalidad por COVID-19 en pacientes con MF que interrumpieron el ruxolitinib al momento de la internación que en aquéllos que no lo hicieron. De ser necesario, hacerlo muy paulatinamente.
- En el caso de usarse ritonavir/lopinavir u otros inhibidores de la enzima CYP3A4 se requiere disminución de la dosis de ruxolitinib y monitoreo cercano de los valores hemáticos.
- No hay interacciones conocidas como relevantes entre la hidroxiurea y el interferón con las drogas actualmente utilizadas para tratamiento de COVID-19, por lo tanto, se debe intentar continuar con dichos tratamientos para mantener los objetivos recomendados en NMPs.
- Dadas las interacciones de los AOD y antagonistas de la vitamina K con otros fármacos, se recomienda rotar dichos tratamientos antitrombóticos a HBPM en pacientes internados con diagnóstico de COVID-19 que puedan requerir terapia específica.
- Se demostró que pacientes con TE tienen mayor incidencia de trombosis cuando presentan infección por COVID-19. En pacientes con NMPs con criterios de riesgo alto de trombosis, que requieren inter-

nación por COVID-19, podría considerarse profilaxis con dosis intermedia de HBPM y en pacientes sin criterios de alto riesgo trombotico utilizar profilaxis con dosis estándar.

- Mantener tratamiento antiagregante, sobre todo en pacientes con antecedentes de trombosis arterial.

### Comentarios sobre inmunización

- No hay evidencia de aumento de riesgo de complicaciones en pacientes con antecedentes de eventos tromboticos o con factores de alto riesgo trombotico.
- Podría presentarse una efectividad disminuida a la vacunación en estados de inmunosupresión, con respuestas atenuadas o ausentes en algunas situaciones, ej.: tratamiento con altas dosis de corticoides, inmunosupresión por inhibidores del Jak-2, asplenia funcional, esplenectomía.
- Se recomienda la vacunación 2-4 semanas antes del inicio de tratamientos inmunosupresores/esplenectomía.
- Podría haber un aumento de incidencia de reacciones alérgicas en pacientes con mastocitosis. Se recomienda que los pacientes con mastocitosis y síntomas no controlados de activación mastocitaria sean tratados para control de síntomas previo a la vacunación. En casos de alto riesgo de anafilaxis, se recomienda premedicación con antihistamínicos y observación de 30 minutos luego de la vacunación. Asimismo, sería recomendable vacunar a pacientes con alta probabilidad de presentar reacción alérgica en centros que dispongan de los medios necesarios para tratar una reacción anafiláctica severa en caso de presentarse.

### Bibliografía

- Barbui et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia*. 2021 Feb;35(2):485-493. doi: 10.1038/s41375-020-01107
- Barbui et al. Among classic myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19. *Blood Cancer J*. 2021 Feb 4;11(2):21. doi: 10.1038/s41408-021-00417-3

# MEDICINA TRANSFUSIONAL

*Subcomisión de Hemoterapia - SAH*

**Coordinadora:**  
Vellicce, Alejandra

## **Situación de los servicios de medicina transfusional durante la pandemia de SARS-CoV-2**

- Menor disponibilidad de hemocomponentes por la escasez de donantes.
- Evaluación estricta en el soporte transfusional.
- Potencial uso de plasma de donantes convalecientes de COVID-19.

## **Recomendaciones de aspectos técnicos para Bancos de Sangre**

- a. Generar una agenda de turnos para evitar aglomeración de personas durante la hemodonación.
- b. Al momento de otorgar la citación realizar una breve entrevista para realizar una primera selección de los donantes por vía telefónica.
- c. Intentar siempre que sea posible realizar las extracciones a los donantes en sitios independientes del acceso del público al Hospital/Banco de Sangre, evitando el contacto con los pacientes.
- d. Aclarar que el personal que atiende a los donantes no realiza tareas asistenciales con pacientes y cumple con todas las medidas de prevención recomendadas, lo cual brinda seguridad al donante.
- e. Recordar que no hay riesgo de contagio de enfermedades por la donación de sangre y que los materiales utilizados por el personal de salud son 100% estériles y descartables.

## **Elegibilidad de donantes**

### **NO APTOS PARA DONACIÓN**

- Candidatos sintomáticos y que cumplan con los criterios del caso sospechoso\*
- Candidatos asintomáticos que tengan un historial de viaje en los últimos 14 días a zonas con transmisión local de SARSCov-2, deben considerarse no aptos para la donación por 30 días después de regresar de estas áreas\*\*
- Candidatos que tuvieron contacto con personas sospechadas o confirmadas de infección con el COVID-19 en los últimos 14 días, deben considerarse no aptos para donar por el período de 30 días después del último contacto con estas personas.
- Candidatos con diagnóstico confirmado de infección por el nuevo coronavirus, deben considerarse no aptos para donar por un período de 90 días después de la recuperación (asintomática y sin secuela que contraindiquen la donación).

\***Caso sospechoso:** definido por el Ministerio de Salud de la Nación (<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/reporte-diario>)

\*\* Tenga historial de viaje o que haya estado en zonas de transmisión local de COVID-19, según reporte diario en la página del MSAL (<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informe-diario>).

## **Hemovigilancia**

- Solicitar a los donantes que informen al servicio de sangre si son diagnosticados como caso sospechoso o probable dentro del mes de la donación.
- Los servicios de medicina transfusional deben retirar los productos sanguíneos aún no transfundidos, asociados con las notificaciones anteriores.
- Los servicios con sistema de hemovigilancia deben hacer un seguimiento de los receptores que han recibido sangre o productos sanguíneos de los donantes que informaron dentro del mes de la donación que cumple con la definición de caso probable de COVID-19<sup>(1)</sup>.

### Seguridad transfusional

Existe poca evidencia de las medidas que debemos tomar para evitar la transmisión de SARS-CoV-2 mediante la transfusión de hemoderivados.

¿Existe evidencia para realizar hisopado nasal a todos los donantes?

1. Estudios previos indican que el RNA viral puede ser detectado en plasma o suero de pacientes infectados con SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Sin embargo, la detección de RNA viral por PCR no es equivalente a la detección del virus intacto.
2. En las epidemias previas con coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) no hubo descripción de enfermedad adquirida por transfusión.
3. No existen a la fecha casos reportados de enfermedad por COVID-19 en pacientes que recibieron hemoderivados provenientes de donantes con confirmación de infección por SARS-CoV-2.
4. En sus últimas recomendaciones de la AABB, FDA y CDC no se recomiendan ningún testeo específico, ya que no hay datos que sugieran riesgo de transmisión sanguínea.

### Soporte transfusional

Se sugiere la implementación de protocolos de manejo transfusional, manejo del sangrado del paciente en forma multidisciplinaria, multimodal y adaptada al mismo a fin de reducir o eliminar la necesidad de transfusión alogénica.

Estos objetivos pueden alcanzarse a través de tres pilares:

- optimizar la eritropoyesis del paciente.
- minimizar el sangrado.
- optimizar la reserva fisiológica del paciente (anemia preoperatoria: reprogramar cirugías, utilizar alternativas a la transfusión como hierro vía oral o EV para mejorar los valores prequirúrgicos).

### Soporte transfusional en el paciente crítico con enfermedad grave

• <b>Shock séptico:</b>	Temprano (< 6 hs):	Hb 9-10 g/dL
	Tardío (> 6 h):	Hb: >7 g/dL
• <b>Neurológico crítico:</b>	TEC/Isquemia cerebral:	Hb >9 g/dL
	HSA:	Hb 8-10 g/dL
• <b>Cardiopatía isquémica:</b>	SCA:	Hb >8-9 g/dL
	Angina inestable:	Hb >7 g/dL.

***Ancianos con comorbilidad cardiorrespiratoria importante o evidencia de isquemia tisular considerar Hb 7-8 g/dL como umbral de transfusión***

Hb: hemoglobina; HSA: hemorragia subaracnoidea; SCA: síndrome coronario agudo; TEC: traumatismo encéfalo craneano <sup>(3)</sup>

### Uso de plasma de donantes convalecientes de COVID-19

Un informe reciente de OMS se indica que los primeros resultados con el uso de plasma de convaleciente sugieren que puede ser una modalidad de tratamiento potencialmente útil para el COVID-19.

El uso de plasma de convalecientes de COVID-19 en pacientes infectados agudos se considera actualmente **terapia experimental. Ello implica la necesidad de promover la realización de ensayos clínicos con el objetivo de demostrar su eficacia.** A tales efectos, existen ya test disponibles que permitan determinar los niveles de anticuerpos neutralizantes en sangre y/o plasma de potenciales donantes. Por ello, las unidades de plasma obtenidas se deberán testear para confirmar la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2.

### Bibliografía

- Lineamiento técnico para Bancos de Sangre, Servicios de Transfusión y Centros Regionales relacionados con el coronavirus SARS-CoV-2, responsable de ocasionar la enfermedad por Coronavirus (COVID-19). Ministerio de Salud de la Nación. marzo 2020.
- Colomina Soler MJ. Patient blood management cap.17 pag:156-165. Medicina Transfusional perioperatorio 2da edición 2019. España.

- Sanchez Perez CA, y col. Evaluacion de la anemia en el paciente crítico. Cap 18 pag. 250-259. Medicina Transfusional perioperatorio 2da edición 2019. España.
- Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de COVID-19. Comité científico para la seguridad transfusional (CCST) Version1.0-26 de marzo de 2020. Ministerio de Sanidad. España.
- <https://www.aahitc.org.ar/wp-content/uploads/2020/03/RECOMENDACIONES-DONANTES-DE-SANGRE-ACTUALIZACION-11-03-2020.pdf>
- [http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/Contemplaciones\\_especiales\\_COVID-19.pdf](http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/Contemplaciones_especiales_COVID-19.pdf)
- <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/COVID-19-Toolkit.pdf>
- Le Chan y col. Transfus Med Rev. 2020.
- Kwon SY. Vox Sang. 2020.
- American Association of Blood Banks. Update: impact of 2019 novel coronavirus and blood safety. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>; 2020 [accessed 2020-2-5]

# PACIENTES PEDIÁTRICOS Y SARS-COV-2

*Subcomisión de Pediatría - SAH*

**Coordinadores:**  
Bacciedoni, Viviana  
Coirini, Marcelo

La enfermedad por COVID-19 se ha presentado en niños. El primer caso pediátrico reportado en marzo 2020 fue un paciente con LLA en Wuhan, China con lesiones pulmonares de rápida progresión que requirió soporte respiratorio

Los niños con enfermedades oncohematológicas podrían tener una susceptibilidad aumentada a la infección con SARS-CoV-2 debido al inmunocompromiso.

En Argentina la mayoría de los pacientes pediátricos han presentado síntomas leves y un 22,5 % síntomas moderados. La presentación clínica es variable pudiendo presentarse con síntomas respiratorios, gastrointestinales, cutáneos y como síndrome inflamatorio multisistémico.

## **Recomendaciones generales**

- Todos los convivientes adultos de un paciente hematológico deben tener el esquema completo de vacunación.
- Es inminente a corto plazo la vacunación en niños.
- Realizar hisopado al paciente y su acompañante entre las 24 y 72 hs. previas al ingreso para realizar tratamiento.
- Se recomienda el uso de factores estimulantes de colonias con el objetivo de acortar neutropenia en los casos que sea posible.

## **Pacientes no oncohematológicos**

- Posponer el control o activar modos de comunicación virtual o telemedicina a fin de evitar exposición del paciente y su familia.
- Pacientes que requieren control presencial: coordinar horarios de atención y presencia de un solo acompañante.

## **Pacientes oncohematológicos o inmunocomprometidos**

- Pacientes de reciente diagnóstico de enfermedad oncohematológica.
- Paciente bajo tratamiento quimioterápico.
- Paciente bajo tratamiento por leucemia o linfoma.
- Paciente con TCPH (TCPH autólogo dentro de los primeros 2 años, TCPH alogénico dentro de los 3 primeros años o a menos de un año de suspendida la inmunosupresión)(5).
- Paciente recibiendo inmunoterapias incluidas CAR-T.
- Pacientes recibiendo terapias dirigidas.
- Pacientes con inmunodeficiencias congénitas.
- Pacientes inmunocomprometidos por otra patología (ej.: enfermedades reumatológicas).

## **Recomendaciones específicas**

A. Paciente sin sospecha de COVID continúa el tratamiento QT planificado.

B. Paciente caso sospechoso

- Inducción: realizar detección de SARS CoV 2 y postergar el inicio de la QT de 2-7 días. En caso de contacto con caso sospechoso o confirmado, realizar hisopado a los 7 días del posible contagio para evitar falsos negativos.
- Consolidación: previo al inicio realizar detección viral y no demorar el tratamiento más de 7 días.

- Mantenimiento: realizar detección viral y no retrasar tratamiento más de 14 días.
- C. Pacientes con enfermedad por COVID-19
- En remisión: priorizar tratamiento para COVID.
  - Paciente que no se encuentra en remisión: el tratamiento prioritario debe estar basado en lo más crítico para el niño.
- D. Radioterapia
- Se considera que el efecto de la radioterapia en el sistema inmunológico es menor que el de la QT, por lo tanto, es razonable continuar con el tratamiento radiante según el plan asignado al paciente.
  - La QT post-radiación podría ser retrasada, lo mismo que para aquellos niños que están por comenzar su tratamiento y el mismo no sea de urgencia
- E. Pacientes trasplantados
- Se recomienda seguir las normas del GATMO-TC.

### **Bibliografía**

- Tafarell P, Baron F. El paciente pediátrico crítico con COVID 19. Puesta al día. Arch Argent Pediatr. 2020;118(5):e454-e462.
- Argentina. Ministerio de Salud.COVID: Actualización de la situación epidemiológica en pediatría.
- Cruz AT, Zeichner S.COVID-19 in children. Initial characterization of the pediatric disease. Pediatrics. 2020;145(6):e20200834.
- Rouger Gaudichon J, Bertrand Y et al. COVID 19 and acute lymphoblastic leukemias of children and adolescents: updated recommendations (version2) of the Leukemia Committee of the French Society for the fight cancers and leukemia in children and adolescents. Bull Cancer 2021; 108: 490-500.

# TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TCPH)

*Comisión de infecciones en el paciente  
inmunocomprometido - SADI*

*Registro de donantes de CPH  
y Dirección Científico Técnica - INCUCAI*

*Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea  
y Terapia Celular (GATMO - TC) - SAH*

## **Coordinadoras:**

Rosales Ostriz, M. Belén  
Palmer, Silvina

El COVID-19 causado por una nueva cepa coronavirus 2, SARS-CoV-2, fue declarado pandemia por la OMS en marzo de 2020. Al momento actual ha infectado más de 100 millones de personas en todo el mundo y ocasionado más de 4 millones de muertes.

Los pacientes con cáncer y aquéllos con neoplasias hematológicas tienen un alto riesgo de desarrollar complicaciones y formas graves de enfermedad, con una tasa de mortalidad del 13-39%. También se ha demostrado que estos pacientes desarrollan una excreción viral prolongada. Los receptores de TCPH son particularmente vulnerables debido al deterioro del sistema inmunitario, con un riesgo adicional relacionado con el tratamiento de EICH.

El **período de incubación** (tiempo desde la exposición al desarrollo de los síntomas) oscila entre 2-14 días, con una media de 5 días. El **cuadro clínico** varía desde asintomático o síntomas leves de una infección de las vías respiratorias superiores hasta neumonía grave con distress respiratorio.

La presencia de **comorbilidades**, como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad y enfermedades pulmonares, y la edad mayor a 60 años son factores de riesgo de mala evolución.

***Las siguientes recomendaciones serán actualizadas según la situación epidemiológica, tener en cuenta que la definición de caso es dinámica.***

## **PERÍODO DE EVALUACIÓN PARA TRASPLANTE PACIENTE/DONANTE**

- Durante el período de evaluación para un TCPH alogénico el donante tendrá que seguir todas las medidas recomendadas para reducir la posibilidad de infección por SARS-CoV-2, ya que, si esto ocurre, el trasplante deberá posponerse.
- El donante haploidéntico pasa a ser una indicación prioritaria en aquellos pacientes cuyo DNR no pueda ser colectado o que carezcan de un DNR del registro argentino.
- Se sugiere la elección de CPH de sangre periférica por sobre la colecta de médula ósea con el fin de no utilizar recursos críticos en el contexto de la pandemia (quirófano, intubación, hemocomponentes).
- La criopreservación del producto de CPH será una decisión de cada unidad de TCPH según el criterio médico y el riesgo de contagio por COVID-19.

## **CANDIDATOS A TCPH Y TERAPIA CELULAR**

Se recomienda el testeo para SARS-CoV-2, por técnica de PCR en muestra respiratoria, de los candidatos

a TCPH y terapias celulares previo al régimen de acondicionamiento independientemente de la presencia de síntomas.

El objetivo del testeo de SARS-CoV-2 previo al trasplante es detectar pacientes en período de incubación o confirmar un caso asintomático, evitando de esta forma exponer al paciente a complicaciones serias, así como evitar la transmisión dentro de la unidad.

- Todos los candidatos a trasplante independiente de la presencia o ausencia de síntomas, deben ser evaluados por determinación de PCR para SARS-CoV-2 antes de ser admitidos en la unidad de trasplante.
- El resultado debe ser negativo antes del inicio del acondicionamiento.
- En caso de tener síntomas sospechosos de COVID-19 con resultado del hisopado por PCR negativo se sugiere repetir el mismo, en particular si fue obtenido dentro de los primeros días del inicio de los síntomas y considerar descartar otras causas y aguardar clarificar el cuadro para realizar el trasplante.
- Deben tratar de minimizar el riesgo adhiriendo al aislamiento social 14 días antes del inicio del acondicionamiento del trasplante.

### MANEJO DEL CANDIDATO A TCPH EN CASO DE HABER CURSADO COVID-19

- Quiénes han adquirido COVID-19 inmediatamente antes del acondicionamiento deben ser diferidos debido al riesgo de progresión a enfermedad grave.
- Quiénes han adquirido COVID-19 semanas antes del TCPH planificado y que todavía son positivos por PCR, pero que nunca desarrollaron síntomas o han resuelto sus síntomas, deben ser diferidos y evaluados en forma individualizada.

En la población general luego de 10 días desde el inicio de los síntomas el porcentaje de pacientes con PCR positiva que pueden transmitir un virus viable es bajo, sin embargo, en pacientes gravemente inmunodeprimidos el virus SARS-CoV-2 puede hallarse viable durante varias semanas o meses.

Si un candidato a trasplante es diagnosticado con COVID-19, se recomienda un aplazamiento del procedimiento de trasplante. Sin embargo, esto no siempre es posible debido al riesgo de progresión de la enfermedad subyacente, se debe evaluar riesgo-beneficio en forma individualizada.

- En pacientes con enfermedad de alto riesgo, el TCPH debe aplazarse hasta que el paciente se halle asintomático y tenga dos hisopados por PCR negativos, con al menos 24 horas de diferencia.
- En pacientes con enfermedad de bajo riesgo que fueron asintomáticos o tuvieron síntomas leves diferir 14 días después de la primera PCR negativa y se recomienda una nueva PCR antes del inicio del acondicionamiento, mientras que en pacientes con enfermedad COVID-19 moderada a grave se recomienda aplazar el trasplante durante al menos tres meses.

### MANEJO SI TUVO CONTACTO ESTRECHO CON UN CASO CONFIRMADO DE COVID-19

En caso que el paciente tenga contacto estrecho con una persona con caso confirmado COVID-19 cualquier procedimiento relacionado al trasplante (movilización, recolección y acondicionamiento) no se realizará por al menos 14 días desde el último contacto.

El paciente deberá ser monitoreado estrechamente para detección precoz de síntomas y testeado por PCR para SARS-CoV-2, aún cuando se halle asintomático, y el test debe ser negativo antes que se realice cualquier procedimiento de trasplante.

**ESCENARIO 1-** Candidatos a TCPH y los candidatos a terapia celular **que presenten SÍNTOMAS deberán ser considerados casos sospechosos** y ser testados:

- PCR SARS-CoV-2 negativa: debe realizar aislamiento social (cuarentena) por 10 días y repetir PCR para SARS-CoV-2 entre 7-10 posteriores al inicio de los síntomas. En caso de ser ambas negativas y el paciente estar asintomático entonces podrá ser candidato a TCPH y terapia celular.
- PCR SARS-CoV-2 positiva: el trasplante o la terapia celular deberán diferirse hasta que el paciente este asintomático y por lo menos 2 estudios por PCR sean negativos

**ESCENARIO 2-** Candidato a TCPH o terapias celulares que han tenido **CONTACTO ESTRECHO con casos confirmados** de SARS-CoV- 2:

A. La movilización, recolección de CPH y el acondicionamiento **deberán diferirse al menos 14 días** desde

el último contacto o según criterio médico en enfermedad hematológica de alto riesgo.

B. Los pacientes deben ser monitorizados de cerca para evaluar el desarrollo de síntomas de infección. Aunque se encuentren **asintomáticos requerirán un control con dos PCR** consecutivas negativas tomadas separadas por una semana.

*En casos de que COVID 19 se diagnostique en un paciente durante la etapa de internación del trasplante se recomienda no alojarlo en habitación con presión positiva ya que la misma favorecería dispersión viral fuera de ella.*

Si la circulación de COVID-19 se presume que va a ser alta en la comunidad, para determinadas condiciones podría diferirse el TCPH.

Como en todo paciente con infección viral respiratoria considerar junto con el médico de cabecera el balance riesgo/beneficio del momento para el trasplante.

### CONSIDERACIONES EN PACIENTES SINTOMÁTICOS

En el caso de un paciente sintomático considerarlo como caso sospechoso siguiendo recomendaciones del MSN y efectuar el diagnóstico realizando determinaciones de PCR en muestra respiratoria para virus respiratorios y para SARS-CoV-2 e imagen pulmonar (preferentemente TC tórax sin contraste).

Si se detecta SARS-CoV-2 en tracto respiratorio superior **realizar imagen de tórax (TC sin contraste preferentemente)**.

- a) Si la TC de tórax es normal y el paciente tiene síntomas mínimos (rinorrea, odinofagia, etc.) no se recomienda tratamiento, pero considerarlo si los síntomas progresan.
- b) Si la imagen de tórax es anormal y/o hay síntomas del tracto respiratorio inferior considerar tratamiento antibiótico. Considerar manejo terapéutico en forma individualizada.

**BAL:** no se recomienda si hay un test positivo para SARS-CoV-2 por hisopado nasofaríngeo por el riesgo de transmisión a los trabajadores de la salud, a menos que se sospeche una coinfección o en pacientes en los que esté clínicamente indicado.

### B. DONANTES

Diferentes comunicaciones han demostrado que SARS-CoV-2 se ha detectado en la sangre, pero no hay información de la cinética y si esto se asociaría con mayor gravedad de la enfermedad. La Asociación Americana de Bancos de Sangre en sus guías no recomienda el testeo para SARS-CoV-2 en productos de la sangre y las guías de FDA recomiendan considerar la exposición del donante a la infección. Considerar la historia en los 28 días previos a la donación.

- A. Se sugiere realizar el testeo para SARS-CoV-2 por técnica de PCR en muestra respiratoria (previo al inicio del acondicionamiento del paciente), independientemente de la presencia de síntomas y del estado de inmunización frente al COVID 19. El resultado de la PCR debe estar disponible antes de ser admitido para el procedimiento de recolección, lo más cercano posible en el tiempo.
- B. Se recomienda un seguimiento de los donantes con una encuesta estructurada para evaluar la posible aparición de signos y síntomas de la infección
- C. Si es factible que el donante tenga un alto riesgo de infección adquirida en la comunidad entre la movilización y la recolección, se recomienda la criopreservación. Las CPH pueden congelarse en el sitio de recolección si existe la posibilidad de un retraso significativo en el transporte.

**Donante con SARS-CoV-2 detectado en muestras respiratorias considerar no seleccionarlo como donante.** Sólo en caso de urgencia y si no se cuenta con otro donante podrá ser recolectado evaluando cuidadosamente los riesgos y beneficios.

La evaluación de riesgo debe basarse en la fecha de recuperación completa, la duración y severidad del cuadro por COVID-19 y de los test posteriores a la recuperación. La recolección debe diferirse durante al menos 14 días después de la recuperación

## **Donante que tuvo Contacto Estrecho con personas con COVID-19 se debe diferir la donación por al menos 14 días.**

En circunstancias especiales que el paciente requiera un trasplante urgente podrá considerarse como donante si el test para SARS-CoV-2 por PCR es negativo, se encuentra asintomático y no hay un donante alternativo adecuado. En este caso considerar una recolección temprana acompañada de una evaluación minuciosa de los riesgos. Se recomienda que el donante respete el aislamiento social y las medidas preventivas las 2 semanas previas a la recolección, además deber ser monitorizado para detectar la aparición de síntomas.

### **Bibliografía**

- Per Ljungman, Jan Styczynski, Malgorzata Mikulska, de la Camara Rafael. Coronavirus disease covid-19: EBMT recommendations. Update May 27, 2021. EBMT COVID19. V16.03, 2021.
- José Luis Piñana, Rodrigo Martino, Manuel Lizasoain, Rafael de la Cámara. Actuación frente a COVID19 en receptores de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Pacientes Oncohematológicos. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular.
- Actualización a 31 de marzo de 2020. <https://www.geth.es/pacientes/noticias/616-recomendacion-terapeutica-geth>.
- COVID-19 rapid guideline: haematopoietic stem cell transplantation. NICE guideline 164. Published: amended 10 February 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng164>
- ASH. Mielcarek M, Schoemans H, Giralt S, Heslop HE. COVID-19 and Hematopoietic Cell Transplantation: Frequently Asked Questions. Version 1.2; last updated January 13, 2021.
- ASTCT. Waghmare A, Abidi MZ, Boeckh M, Chemaly RF, Dadwal S, El Boghdadly Z, Kamboj M, Papanicolaou GA, Pergam SA, Shahid Z. Guidelines for COVID-19 Management in Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26 (11):1983.
- BSBMT&CT recommendations for the management of adult patients and allogeneic donors during the COVID-19 outbreak. Version 7; 18 th April 2021.
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C et al Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020. Epub 2020/02/19. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. PubMed PMID: 32066541. CDC. Evaluating and Reporting Persons Under Investigation. March 4, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>.
- Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, Zhang M, Wang Z, Xing L, Wei J, Peng L, Wong G, Zheng H, Liao M, Feng K, Li J, Yang Q, Zhao J, Zhang Z, Liu L, Liu Y. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections 2020:2020.02.11.20021493. doi: 10.1101/2020.02.11.20021493 %. *J medRxiv*.
- Boonyaratanakornkit J, Vivek M, Xie H, Pergam SA, Cheng GS, Mielcarek M, Hill JA, Jerome KR, Limaye AP, Leisenring W, Boeckh MJ, Waghmare A. Predictive Value of Respiratory Viral Detection in the Upper Respiratory Tract for Infection of the Lower Respiratory Tract With HSCT. *J Infect Dis*. 2020;221(3):379-88. Epub 2019/09/22. doi: 10.1093/infdis/jiz470. PubMed PMID: 31541573.
- Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev*. 2020. Epub 2020/02/29. doi:10.1016/j.tmr.2020.02.003. PubMed PMID: 32107119.8.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Epub 2020/01/28. doi: 10.1016/S0140-6736(20)301835. PubMed PMID: 31986264.
- American Association of Blood Banks. February 25, 2020. Update: Impact of 2019 Novel Coronavirus and Blood Safety. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>.
- Food and Drug Administration. Important Information for Human Cell, Tissue, or Cellular or Tissue-based Product (HCT/P). Updated Information for Human Cell, Tissue, or Cellular or Tissue-based Product (HCT/P) Establishments Regarding the COVID-19 Pandemic. January 4, 2021.
- Bhagirathbhai Dholaria and Bipin N. Savani. How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat. *Brit J Hematol* 2020. doi: 10.1111/bjh.16597.

# VACUNACIÓN COVID-19 EN HUÉSPEDES INMUNOCOMPROMETIDOS

*Comisión de Infecciones en el Paciente  
Inmunocomprometido - SADI*

*Comisión de Vacunas - SADI*

## Fundamento

Los pacientes inmunocomprometidos tales como los oncohematológicos, receptores de TCPH y tumores sólidos tienen un riesgo incrementado de presentar formas más graves y mayor mortalidad por COVID-19 que la población general. Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 y cáncer hematológico el riesgo de muerte se ha estimado hasta un 39%.

El fundamento de la vacunación de estos pacientes es la reducción de la morbi-mortalidad por COVID-19, así como los retrasos en el diagnóstico y tratamiento de las patologías onco-hematológicas.

Numerosos pacientes con patología oncohematológica y tumores sólidos se hallan bajo un tratamiento que inducirá inmunosupresión o serán inmunocomprometidos como consecuencia de su enfermedad subyacente y pueden, por lo tanto, tener una respuesta reducida a la vacuna.

El *Cancer Consortium Registry COVID 19* (CCC19) analizó 6.000 pacientes con la COVID-19 y cáncer y mostró que además de la edad avanzada y la presencia de comorbilidades tales como enfermedades cardiovasculares o diabetes, el tratamiento del cáncer en los últimos 3 meses fue también un factor de riesgo independiente de muerte. En cualquier neoplasia maligna, los pacientes con enfermedad activa tienen un riesgo significativamente mayor de presentaciones graves y muerte por la COVID-19 que aquéllos cuya enfermedad se encuentra en remisión.

**Este documento es dinámico y se irá modificando en base a la evidencia científica.**

## Aspectos generales

- Al momento no hay datos suficientes sobre la capacidad de las vacunas disponibles de inducir respuesta inmune en pacientes inmunocomprometidos, sólo hay escasas pruebas disponibles en pequeños grupos de pacientes y fundamentalmente basados en la detección de anticuerpos neutralizantes y de unión anti proteína de la espiga post vacunación.
- Otro aspecto importante aún no determinado es la duración de la protección en pacientes con una respuesta inmune documentada.
- Hay una experiencia disponible limitada respecto a la seguridad de las vacunas de ARNm en pacientes con patología oncohematológica, y parece ser similar a la de individuos sanos.
- No hay definición aún respecto a la revacunación en esta población
- No se recomienda el testeo rutinario de anticuerpos previo o posterior a la vacunación

Las **vacunas basadas en ARNm** (BioNTech/Pfizer, Moderna), las **vacunas de vectores virales no replicativos** (Oxford / AstraZeneca, Gamaleya, Janssen, CanSino) y las vacunas inactivadas (Sinopharm) se consideran vacunas seguras, y aunque no han sido extensamente estudiadas en los huéspedes especiales, no tendrían contraindicación de uso.

## VACUNACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ONCOHEMATOLÓGICA: CONSIDERACIONES GENERALES

Las siguientes consideraciones contribuyen a guiar la elegibilidad y la oportunidad de la vacunación frente al COVID-19.

Considerando que la capacidad de alcanzar una respuesta inmune celular y humoral es primordial, se recomienda vacunar a los siguientes pacientes lo antes posible:

- Aquéllos que aún no han iniciado terapias que causan depleción de los linfocitos y que pueden completar el cronograma de 2 dosis 14 días antes del inicio del tratamiento.
- Pacientes que han completado el tratamiento. Es prioritaria la vacunación de aquéllos que finalizaron en los últimos 12 meses, sin embargo se debe considerar la vacunación independientemente de cuánto tiempo ha transcurrido más allá del año de finalizado.
- Pacientes con recuento estable de linfocitos durante el tratamiento. Se define como recuento estable de linfocitos (ALC)  $\geq 1,0$  (rango normal:  $1,3 - 4,0 \times 10^3$  células/microlitro).
- En aquellos pacientes que han recibido terapias que causan depleción de linfocitos (rituximab, blinatumomab, globulina anti-timocito, alemtuzumab, etc.) es razonable considerar posponer la vacunación hasta 6 meses después de la finalización del tratamiento o hasta que haya evidencia de reconstitución de linfocitos (ALC  $\geq 1,0$ ).

Esto se debe a que los pacientes con aplasia de células B es muy probable que no alcancen respuesta inmunitaria humoral. Sin embargo, debido a que la vacunación para COVID genera memoria de células T que puede ofrecer al menos protección parcial, es razonable ofrecer vacunación durante períodos de alta transmisión comunitaria, incluso a los pacientes que es improbable que tengan respuesta humoral.

Las siguientes poblaciones de pacientes inmunocomprometidos podrían tener una respuesta disminuida a las vacunas para SARS-CoV-2:

1. Inmunodeficiencia primaria y secundaria que implican inmunidad adaptativa.
2. Esplenectomía o asplenia funcional.
3. Terapias dirigidas a células B (por ejemplo, bloqueo de anticuerpos monoclonales contra CD20 o CD22, agentes biespecíficos como blinatumomab, anti CD19 o terapias CAR-T *cells*, anti CD22, ITK).
4. Terapias dirigidas a células T [por ejemplo, inhibidores de la calcineurina, globulina antitimocitos, alemtuzumab.
5. Varias líneas de quimioterapia.
6. Corticosteroides de dosis alta (20 mg por dosis o  $>2$  mg/kg/día diario de prednisona o equivalente por período mayor o igual a 2 semanas).

## VACUNACIÓN FRENTE A COVID-19 EN RECEPTORES DE TCPH Y TERAPIA CELULAR

La vacunación debe ofrecerse a los receptores de TCPH, así como a los pacientes con patología oncohematológica u oncológica, independientemente de los antecedentes de infección sintomática o asintomática por SARS-CoV-2 o de tener anticuerpos positivos para SARS-CoV-2.

### 1-VACUNACIÓN POST INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Dado que la inmunidad al SARS-CoV-2 parece disminuir con el tiempo y pueden presentarse reinfecciones, se debe ofrecer la vacunación a las personas independientemente de los antecedentes de infección previa sintomática o asintomática por SARS-CoV-2.

En la población general la reinfección es infrecuente dentro de los 90 días posteriores a la infección inicial, por lo tanto, las personas con infección aguda documentada por SARS-CoV-2 en los 90 días anteriores pueden retrasar la vacunación hasta casi el final de este período, si lo desean. Sin embargo, dado que no hay datos sobre la duración de la protección debido a la infección por SARS-CoV-2 resuelta en los inmunodeprimidos, este período podría ser más corto que en los inmunocompetentes. Por lo tanto, podría ser razonable no posponer la vacunación en aquéllos con una infección por SARS-CoV-2 resuelta recientemente.

La ASH - ASTCT recomienda retrasar la vacunación contra el COVID-19 durante 90 días en los receptores de HSCT si recibieron anticuerpos monoclonales del SARS-CoV-2 o plasma convaleciente de COVID-19, en línea con las recomendaciones de los CDC.

Por lo tanto, recomendamos no retrasar la vacunación en pacientes inmunocomprometidos con antecedentes de infección previa resuelta por SARS-CoV-2, excepto que hubieran recibido anticuerpos monoclonales del SARS-CoV-2 o plasma de convaleciente.

### 2- CUÁNDO INICIAR LA VACUNACIÓN EN UN RECEPTOR DE TCPH

En el caso del TCPH, en regiones con alta tasa de transmisión, la vacunación para COVID-19 puede comenzar en el tercer mes post - TCPH.

En las regiones donde el riesgo de adquisición comunitaria se halla controlado, es razonable esperar sexto mes post trasplante, cuando se espera una mejor respuesta a la vacuna.

El período de tiempo entre el trasplante y la vacunación dependerá del estado neto de inmunosupresión según la enfermedad de base y tratamientos recibidos, el tipo de trasplante y la terapia de mantenimiento pos trasplante.

Algunas consideraciones sobre el tiempo de administración en receptor de TCPH:

**En TCPH autólogo** se recomienda iniciar la vacunación 3 meses después del trasplante. Tener en cuenta para iniciar la vacunación: la enfermedad de base, las líneas previas de tratamiento y la terapia de mantenimiento post TCPH.

Para los pacientes que reciben TCPH autólogo en tandem, la vacunación debe iniciarse 6 meses después de la última infusión de CPH.

**En TCPH alogénico** convencional, sin EICH grave, sin anticuerpos anti-CD20 se recomienda iniciar la vacunación a partir de los 3 meses después del trasplante

**En caso de alta circulación viral en cualquier tipo de TCPH se puede iniciar la vacunación a los 3 meses. Si no hay alta circulación esperar a los 6 meses post TCPH.**

**En el caso de TCPH alogénico con EICH** los estudios con otras vacunas con buen potencial de inmunogenicidad han demostrado eficacia también en pacientes con EICH moderadamente grave sin riesgos que puedan generar un empeoramiento del EICH, por lo tanto, estos pacientes podrían recibir la vacuna.

- Considerar la vacunación de pacientes con EICH crónica leve y/o recibiendo 0,5 mg/kg de prednisona (o equivalente).
- Para pacientes con EICH moderada/grave o con terapia inmunosupresora más intensiva (esteroides de dosis alta >0,5 mg/kg) evaluar los beneficios potenciales de la vacunación COVID-19 caso por caso.

### 3- CUÁNDO ADMINISTRAR LAS OTRAS VACUNAS QUE DEBE RECIBIR POST TCPH.

Se recomienda administrar vacuna frente a Influenza y Neumococo separadas temporalmente por 14 días previos y posteriores de la aplicación de la dosis de vacuna COVID-19.

### 4- QUÉ SUCEDE CON LA RESPUESTA INMUNITARIA A LA VACUNA COVID-19

La respuesta a las vacunas es menos robusta en los receptores de TCPH en comparación con los inmunocompetentes. El uso reciente de agentes que ocasionan depleción de células T y B también se ha asociado con pobre respuesta inmunitaria. Se debe informar a los receptores de TCPH que actualmente no se conoce el perfil de eficacia y seguridad de estas vacunas para ellos.

### 5-CUÁLES SON LOS CRITERIOS A CONSIDERAR PARA POSPONER LA VACUNACIÓN

- EICH agudo, severo no controlado Grado III-IV
- Receptores que han recibido anticuerpos anti-CD20 durante los últimos seis meses.
- Pacientes con aplasia de células B secundaria a la administración de CAR-T *Cells*.
- Terapia reciente con ATG o alemtuzumab.

**Los receptores de TCPH que hayan recibido la vacuna COVID-19 deben continuar cumpliendo todas las medidas preventivas actuales, como el uso de barbijo, la higiene de manos y el distanciamiento social.**

### VACUNACIÓN DEL DONANTE

No se recomienda la vacunación de los donantes para la inmunidad pasiva al receptor de TCPH. Al momento no hay datos que sustenten una transferencia de inmunidad protectora o atenuante de la enfermedad de los donantes a los receptores de TCPH.

En relación a los cuidadores considerar en forma prioritaria su inmunización cuando halla disponibilidad para su vacunación.

## ENFERMEDADES MIELOIDES MALIGNAS

### LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (inducción/consolidación)

La inducción no debe retrasarse con fines de vacunación. La vacuna no debe administrarse durante la fase de inducción, pero debe considerarse durante la terapia de consolidación.

### LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Se debe considerar la vacunación a los pacientes que reciben inhibidores de tirosina quinasa (con o sin remisión).

### SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Se debe ofrecer la vacunación a:

- Todos los subtipos de SMD, independientemente de la edad.
- Todos los grupos de riesgo independiente del IPSS (Índice Pronóstico Internacional)
- Se debe considerar la vacunación a los pacientes con SMD en observación o en tratamiento activo con agentes hipometilantes (HMA).

### MIELOMA

Debido a la vulnerabilidad de estos pacientes y evaluando los riesgos versus el beneficio potencial, se aconseja que estén vacunados (a menos que haya contraindicaciones específicas), ya que es probable que los beneficios superen significativamente cualquier riesgo brindando cierta protección frente a cuadros graves. En pacientes tratados con terapia que cause linfopenia (por ej., regímenes condicionantes pre TCPH con dosis altas de melfalán, ciclofosfamida, fludarabina o alemtuzumab pre- infusión de CAR T Cells) se puede considerar la vacunación una vez que presenten recuperación de linfocitos.

Si recibió la vacuna previamente al trasplante, en el post trasplante si bien podría considerarse la revacunación, las etiquetas actuales de todas las vacunas autorizadas no incluyen dosis adicionales después de la primera serie.

El momento de la administración es tan pronto como esté disponible, teniendo en cuenta que el paciente no se encuentre neutropénico ( $<500/uL$ ).

Si el paciente tiene mieloma progresivo activo, la vacunación no debe retrasar la terapia en curso.

En caso de enfermedad estable que permita la suspensión temporal del tratamiento, particularmente esteroides, administrar la vacuna 7 días después y reiniciar 14 días después de la segunda dosis.

## ENFERMEDADES LINFOIDEAS MALIGNAS

### LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TIPO B o T (inducción/mantenimiento)

La terapia de inducción para la enfermedad recién diagnosticada no debe retrasarse para la vacunación.

La vacuna debe administrarse durante la fase de mantenimiento en un momento en que el paciente muestre evidencia de recuperación medular con aumento del recuento de leucocitos. También se puede considerar durante la inducción con regímenes menos intensos (por ejemplo, esteroides más ITK).

### LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Se han publicado series pequeñas de pacientes LLC con vacuna ARNm con una respuesta de 40 a 50%, los pacientes con respuesta completa o naïve tienen mejor respuesta que los pacientes que reciben tratamiento siendo particularmente baja en aquéllos que recibieron ibrutinib o anti CD20.

Si los pacientes se hallan asintomáticos desde el punto de vista de la LLC, se recomienda retrasar aquellas terapias que deplecionan células B hasta un mes después de completar la vacunación para COVID con ambas dosis.

Terapia de pequeñas moléculas en pacientes sintomáticos: se recomienda aguardar para la vacunación hasta 1 mes después de la finalización del tratamiento, una vez que haya evidencia de recuperación de células B ( $ALC \geq 1,0$ , recuento de células B  $\geq 50$  células /linfáticas por citometría de flujo). En pacientes sintomáticos que requieren terapia en forma crónica, se debe considerar la vacunación, ya que todavía puede generar respuesta de memoria de células T en ausencia de recuperación de células B.

La decisión de vacunación debe ser individualizada con el hematólogo y el paciente.

## LINFOMAS

Sobre la base de las consideraciones actuales de seguridad/beneficio y en ausencia de datos u orientación en contrario, recomendamos que todos los pacientes con linfoma reciban una vacuna para COVID no replicante (a menos que esté explícitamente contraindicada), aceptando que esto podría no lograr una protección completa si hay defectos preexistentes en la inmunidad humoral y/o celular.

### • Linfoma difuso de células B grandes, DLBCL y otro linfoma agresivo de células B

La terapia de inducción sistémica, incluyendo anti-CD20, para la enfermedad recién diagnosticada, en general no debe retrasarse para la vacunación.

La vacuna debe administrarse después de la finalización del tratamiento, suponiendo que el paciente esté en remisión y no se planifique ningún tratamiento adicional, una vez que haya evidencia de recuperación de células B (ALC  $\geq$  1,0).

Si hay alta transmisión comunitaria, conviene considerar la vacunación aún durante el tratamiento con anti CD20, ya que todavía se puede generar respuestas de memoria de células T en ausencia de recuperación de células B.

### • Linfoma de bajo grado

Si hay alta circulación viral considerar retrasar el inicio del mantenimiento con rituximab hasta un mes luego de completar la vacunación. Idealmente vacunar con recuperación de linfocitos  $>$  1000 cél/ml.

En pacientes en mantenimiento con rituximab administrar la vacuna a los 3 meses de la última infusión y retrasar el próximo rituximab hasta luego de 4 semanas de completada la vacunación.

## APLASIA MEDULAR

A pesar de que no hay datos sobre seguridad y eficacia, podría ser beneficiosa la vacunación de este grupo de pacientes.

En el caso que se haya realizado tratamiento con timoglobulina se aconseja que la vacunación se realice posterior a los seis meses de su administración ya que la respuesta inmune puede ser inadecuada.

## PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS

Los pacientes con tumores sólidos (TS) que reciben tratamiento con quimioterapia, terapias diana o radioterapia presentan una respuesta inmune menor que los adultos sanos, pero por ejemplo la administración de vacuna antigripal muestra beneficios en términos de sobrevida y menos interrupciones del tratamiento. Una serie pequeña de pacientes con TS, que recibieron vacuna ARNm, publicada por Monin y col, (55% recibieron quimioterapia en los 30 días previos a la vacunación) mostró que luego de la primera dosis 40% desarrollaron seroconversión y el 95% luego de la segunda dosis. Shroff y colaboradores recientemente reportaron resultados semejantes.

No se dispone de datos acerca de la mejor oportunidad para administrar las vacunas respecto del ciclo de quimioterapia, si concomitantemente o separado del mismo. Por lo tanto, se considera que los pacientes con tumores sólidos, que hubieren recibido tratamiento activo en los últimos 12 meses o se planifique realizarlo, deben recibir la vacuna para COVID cuando ésta se encuentre disponible.

Si el paciente fue sometido a una cirugía mayor se sugiere aguardar dos semanas después de la misma.

### Pacientes que reciben inhibidores de puntos de chequeo

Los pacientes que reciben inhibidores de puntos de chequeo, particularmente aquéllos con cáncer de pulmón, tienen mayor riesgo de infección severa por COVID-19. Por los estudios disponibles a la fecha esto parece estar más relacionado con las comorbilidades y la enfermedad de base que con el tratamiento. Una serie pequeña recientemente publicada por Waissengrin B y colaboradores, de pacientes con TS en tratamiento con inhibidores de puntos de chequeo solo o asociado a quimioterapia no mostró mayor riesgo de efectos adversos en el corto plazo en comparación con controles sanos, ni recaída de efectos adversos inmunológicos.

Los estudios realizados con vacuna antigripal muestran que estos pacientes tienen mejor respuesta inmune que aquéllos que reciben quimioterapia citotóxica. También muestran que la vacuna antigripal es segura y no hay riesgo incrementado de efectos adversos de carácter inmunológico.

Se considera que, evaluando los potenciales riesgos versus los beneficios, estos pacientes deben recibir vacuna para COVID-19. Se recomienda separar la administración de la vacuna de la del inhibidor, teniendo en cuenta que la mayor parte de los efectos adversos de la vacuna ocurren en las primeras 48 a 72 horas.

## CONCLUSIONES

Todos los pacientes en tratamiento activo contra el cáncer deberían vacunarse, considerando la situación de inmunosupresión. Los riesgos y beneficios para los pacientes inmunocomprometidos que reciben una vacuna SARS-CoV-2 deben sopesarse caso por caso, teniendo en cuenta la incidencia de infección en la comunidad.

- TCPH: esperar como mínimo al menos 3 meses después del TCPH para iniciar para la vacunación COVID-19
- Neoplasias malignas hematológicas que reciben quimioterapia citotóxica intensiva: retrasar la vacunación hasta la recuperación del recuento de neutrófilos.
- Neoplasias malignas hematológicas con insuficiencia medular por enfermedad y / o terapia y se espera que tengan una recuperación limitada; o en el mantenimiento a largo plazo: recibir la vacuna cuando esté disponible
- Tumores sólidos que reciben quimioterapia citotóxica, terapia dirigida, inmunoterapia o radioterapia: deben recibir vacunación cuando esté disponible
- Tumores sólidos que recibieron cirugía mayor: la fecha de la cirugía debe estar separada por dos semanas de la vacunación.
- Debido a la menor inmunogenicidad de las vacunas en esta población se recomienda respetar en la medida de lo posible los intervalos entre dosis
- Vacunar independientemente de la administración de gammaglobulina EV; si recibió suero de convaleciente aguardar 90 días para administrar la vacuna

La eficacia y seguridad de una vacuna SARS-CoV-2 no se ha establecido en las diferentes poblaciones de pacientes inmunocomprometidos. La vigilancia es necesaria para determinar si la inmunidad protectora inducida no está asociada con un mayor riesgo de episodios de rechazo o el desarrollo de la EICH.

**Se recomienda que toda la población deberá continuar respetando las medidas generales de cuidado, como utilización de barbijo, distancia social e higiene de manos. En estos pacientes que pueden tener menor respuesta inmunológica a las vacunas, es particularmente importante su cumplimiento.**

TIPO DE TCPH TRATAMIENTO / TIPO DE NEOPLASIA	TIEMPO DE VACUNACIÓN
<b>TCHP / CAR- T Cells</b>	
TCPH autólogo	A partir de los 3 meses post TCPH**
TCPH alogénico: sin EICH, sin anti CD20. sin inmunosupresión	A partir de los 3 meses post TCPH**
TCPH haploidéntico	Considerar a partir de los 3 meses. Evaluar en forma individualizada**
TCPH con depleción de T o ciclofosfamida post TCPH	Considerar la vacunación
TCPH con EICH crónica leve y/o esteroides 0,5 mg/ Kg prednisolona o equivalente	Evaluar en forma individualizada
TCPH con EICH moderado/grave o esteroides > 0,5 mg/ Kg prednisolona o equivalente	3 meses posterior a la infusión
CAR-T cells	
<b>ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS</b>	
LMA	Retrasar hasta recuperación de PMN
Reciben intensa QT citotóxica	No en inducción Considerar en consolidación

LMC	Considerar en quiénes reciben ITK con o sin remisión
SMD	Considerar vacunación en SMD en observación o en tratamiento activo
Mieloma Bajo esquemas que causen linfopenia	Vacunar Considerar vacunar luego de la recuperación de linfocitos
LLA	Administrar durante la fase de mantenimiento con recuperación medular. No retrasar el inicio de la inducción por la vacunación
LLC	Individualizar
<b>TUMORES SÓLIDOS</b>	
Cirugía mayor	≥ 2 semanas luego de la cirugía
Tratamiento activo en los últimos 12 meses o que planifique realizarlo	Vacunar
Inhibidores de puntos de chequeo	Vacunar en forma no simultánea con la administración de la terapia con inhibidores de puntos de chequeo por los efectos adversos de la vacuna dentro de las 48-72 hs,

**\*\* En caso de alta circulación viral en cualquier tipo de TCPH se puede iniciar la vacunación a los 3 meses. Si no hay alta circulación esperar 6 meses desde la última infusión.**

#### Bibliografía

- NCCN. Recommendations of the NCCN COVID-19 Vaccination Advisory Committee. Version 3.0. 06/09/2021.
- ESMO Statements on Vaccinations against COVID-19 in patients with cancer. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>.
- ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T Cell Recipients: Frequently Asked Questions. (Version 3.0; last updated June 24, 2021). <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>.
- COVID-19 Vaccines in patients with haematological disorders British Society for Haematology. V2 13th Jan 2021 <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/covid-19-updates/>
- EBMT- COVID-19 vaccines. Version 6.0, 27 May 2021. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-05/COVID%20vaccines%20version%206.02%20-%202021-05-28.pdf>
- MSK COVID-19 Vaccine interim guidelines for cancer patients. Version 4, Date: 01.10.2021 <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/covid-19/2021-MSK-COVID19-VACCINE-GUIDELINES.pdf>
- Giessen N et al. Update AGIHO guideline. April 2021: European J of Cancer. April 2021; V147: 154-160.
- Maneikis K et al Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2021; doi.org/10.1016/ S2352-3026 (21)00169-1.
- Ram, R., Hagin, et al. Safety and Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in Patients after Allogeneic HCT or CD19-based CART therapy—a Single Center Prospective Cohort Study. *Transplantation and Cellular Therapy* 2021; doi.org/10.1016/j.jtct.2021.06.024
- Myeloma Society. Recommendations for anti-Covid-19 vaccination in patients with multiple myeloma and related conditions Myeloma UK . May 28, 2021.
- Avivi I et al. Humoral response rate and predictors of response to BNT162b2 mRNA COVID19 vaccine in patients with multiple myeloma *British J of Haematol.* 2021; doi: 10.1111/bjh.17608