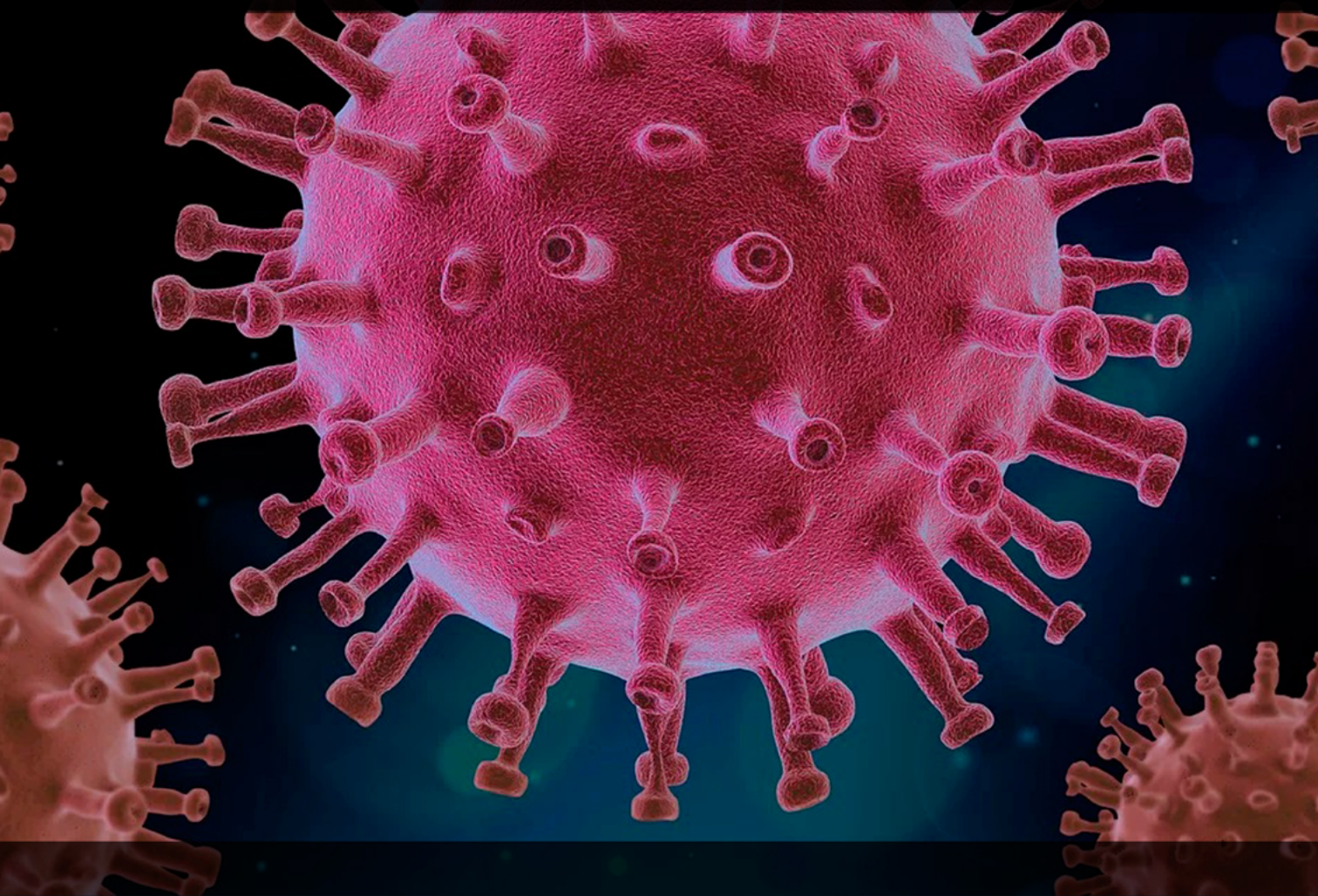


HEMATOLOGIA

Pandemia por coronavirus SARS-COV-2

Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología



Editores:
Silvina Palmer, Sebastián Yantorno



VOLUMEN 24
Número extraordinario COVID-19
ABRIL 2020

ARGENTINA
C.A.B.A.

POMALID[®]

Pomalidomida / Cápsulas 1, 2, 3 y 4 mg

LA **OPCIÓN TERAPÉUTICA** PARA EL PACIENTE CON **MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO/REFRACTARIO***



EL **POTENCIAL DE CAMBIAR EL CURSO DE LA ENFERMEDAD** Y MEJORAR A LOS PACIENTES¹

POMALID[®]
(pomalidomida)
es un potente agente
inmunomodulador de la tercera
generación, con actividad
anti-mieloma que puede
superar la resistencia a la
lenalidomida^{2,3}

POMALID[®]
(pomalidomida)
mejora la supervivencia libre
de progresión y la supervivencia
global^{4,5}

La combinación de
pomalidomida + dexametasona
en bajas dosis tiene un
impacto positivo en la calidad
de vida de los pacientes, y ofrece
un alivio sintomático sostenido
en pacientes con mieloma múltiple
refractario o en recaída
fuertemente pretratados⁶

*Prospecto POMALID[®] Gador S.A. Fecha última revisión ANMAT: Feb. 2017

1. Dimopoulos MA et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28:1573-1585. 2. Richardson P et al. Pomalidomide: New immunomodulatory agent with potent antiproliferative effects. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013; 88:S36-S44. 3. Fouquet G et al. Pomalidomide for multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2014; 3(9):613-318. 4. San Miguel J et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1055-66. 5. Dimopoulos M et al. Cytoprotection and long-term survival of patients with refractory or relapsed multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica* 2015; 100(10):1327-1333. 6. Weisel K et al. Pomalidomide and low-dose dexamethasone improves health-related quality of life and prolongs time to worsening in relapsed/refractory patients with multiple myeloma enrolled in the MM-003 randomized phase III trial. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2015; 15(9):519-30.

En concordancia con los programas estratégicos de seguridad implementados internacionalmente, tendientes a minimizar los riesgos potenciales de un medicamento preservando sus beneficios terapéuticos, GADOR S.A. ha desarrollado un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) para POMALID[®] (Pomalidomida), referendado por ANMAT. Dicho plan tiene como objetivo identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados con el uso de POMALID[®] (Pomalidomida), especialmente los riesgos asociados al empleo del producto durante el embarazo, y comunicar esos riesgos a los profesionales de la salud. Para mayor información sobre el PGR de POMALID[®] por favor consulte el siguiente link www.gador.com.ar/farmacovigilancia o comuníquese al 0-800-220-2273 (CARE).



HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista está indizada en la Base de Datos LILACS, BIREME BRASIL, LATINDEX,
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC Data Bases)
Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico - REDIB
ISSN: 0329-0379 (versión impresa)
ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



Comisión Directiva

Presidente: Dr. Germán Stemmelin - Hospital Británico, CABA, Argentina **Vice-Presidente:** Dr. Juan Carlos Dupont - Cemic, CABA, Argentina **Secretario:** Dra. Ana Basquiera - Hospital Privado de Córdoba, Argentina
Secretario de Actas: Dr. Daniel Gotta - Cemic, CABA, Argentina
Tesorera: Dra. Juliana Martínez Rolón - Fundaleu, CABA, Argentina
Director: Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA
Secretaria de Redacción: Dra. Cristina Duboscq, Hospital Británico, CABA

Comité Editor

Brodsky, Andrés - Hospital de Clínicas J de San Martín, Bs. As., Argentina
Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina
Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina
Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina
Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Mariela Escalante
Producción y Comercialización

Glicela Díaz
Diseño gráfico

Dr. Gustavo Chiappe
Corrector Gramatical

Consejo Científico Asesor

Arbelbide Jorge Hospital Italiano, CABA, Argentina	CABA, Argentina	Larripa, Irene Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina	Picón, Armando Hospital Posadas, Bs. As., Argentina
Aversa, Luis Hospital de Niños R Gutiérrez, CABA, Argentina	Feldman, Leonardo Fund. Favalaro, CABA, Argentina	Lastreber, Marcelo Sanatorio Sagrado Corazón, CABA, Argentina	Pizzolato, Marco Fac Farmacia y Bioquímica UBA, CABA, Argentina
Bengió, Raquel Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina	Feliu Torres, Aurora Hospital Garrahan, CABA, Argentina	Lazarowski, Alberto Fac Farmacia y Bioquímica UBA, CABA, Argentina	Ponzinibbio, Carlos Hospital Italiano, Bs. As., Argentina
Bertolaccini María Laura King's College London, UK	Fernández, Isolda FUNDALU. CABA. Argentina.	Martínez Rolón, Juliana FUNDALU, CABA, Argentina	Prates, Virginia Hosp. Italiano, La Plata, Argentina
Bezares, Raimundo Hospital Álvarez, CABA., Argentina	Flores, Gabriela Hospital Durand, CABA, Argentina.	Mateos, María Victori Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/IBSAL. España	Quiroga, Luis Hospital Churrua, CABA, Argentina
Bullorsky, Eduardo Hospital Británico, CABA, Argentina	Foncuberta Cecilia Instituto Alexander Fleming, CABA, Argentina	McLintock Claire National Womens Health, City Hospital, Auckland, New Zealand	Rey, Irene Hospital José María Ramos Mejía, CABA, Argentina
Casais, Patricia Centro de Hematología Pavlovsky, CABA, Argentina	Fondevila, Carlos Sanatorio Bazterrica, CABA, Argentina	Milone, Jorge Hospital Italiano, La Plata, Argentina	Riveros, Dardo CEMIC, CABA, Argentina
Castro Ríos, Miguel Centro de Hematología Clínica de San Isidro. Argentina	Forastiero, Ricardo Fund. Favalaro, CABA, Argentina	Milovic, Vera. Hospital Alemán, CABA, Argentina.	Sánchez Ávalos, Julio Instituto Fleming, CABA, Argentina
De Goycochea, Diego CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois), Lausanne - Suiza	Guillermo, Cecilia Hospital de Clínicas Dr. M. Quintela, Montevideo, Uruguay	Moiraghi, Beatriz Hospital J.M. Ramos Mejía, CABA, Argentina	Schattner, Mirta CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina
Dibar, Eduardo Hospital Italiano, CABA, Argentina	Heller, Paula IDIM E Lanari, CABA, Argentina	Neme, Daniela Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina	Shanley, Claudia Hospital Británico. CABA, Argentina
Di Ghiero, Guillermo Inst. Pasteur de Montevideo, Uruguay	Jaimovich Gregorio Fund. Favalaro - S. Anchorena. CABA, Argentina	Nucifora, Elsa Hospital Italiano, CABA, Argentina	Tartas, Norma Instituto Fleming, CABA, Argentina
Donato, Hugo Hospital de Niños, San Justo, Bs. As., Argentina	Kordich, Lucía Fac Ccias Exactas, UBA, CABA, Argentina	Oleastro Matías Hospital Garrahan, CABA, Argentina	Tezanos Pinto, Miguel Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina
Dupont, Juan CEMIC - CABA, Argentina	Korin, Jorge Sanatorio Los Arcos, CABA, Argentina	Pavlovsky, Astrid Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina	Wannesson, Luciano Instituto Oncológico della Svizzera Italiana Bellinzona, Suiza
Erramouspe, Beatriz Hospital César Milstein,	Kuperman, Silvina Hospital de Pediatría Garrahan Bs. As., Argentina		Zerga, Marta Hospital Roffo, CABA, Argentina
	Kusminsky, Gustavo Hospital Austral, Pilar, Bs. As., Argentina		

VOLUMEN 24 NÚMERO EXTRAORDINARIO COVID-19 • Enero - Abril 2020 • Publicada en Abril de 2020 • Buenos Aires, Argentina

Edición: **Sociedad Argentina de Hematología**: Julián Álvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar / e-mail: **revista@sah.org.ar** / contacto: **Mariela Escalante**

Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual N° 155751

El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor



HEMATOLOGÍA

ARGENTINA

VOLUMEN 24 NÚMERO EXTRAORDINARIO COVID-19
Abril 2020

CONTENIDO

CARTA DEL DIRECTOR

“Nada te turbe, nada te espante, todo se pasa...” Santa Teresa de Ávila

Ceresetto J. 7

Recomendaciones de las subcomisiones de la SAH para pacientes hematológicos en la pandemia SARS-COV-2

Palmer S., Yantorno S. 9

Nuevo coronavirus SARS-COV-2 y enfermedad COVID-19

La pandemia que cambió al mundo.

Herrera F. 10

Recomendaciones para pacientes hematológicos 19

Leucemias agudas

Subcomisión de Leucemias Agudas-SAH. 21

Linfomas

Subcomisión de Linfomas-SAH. 23

Leucemia linfática crónica (LLC)

Subcomisión de LLC-SAH. 25

Leucemia mieloide crónica (LMC)

Subcomisión de LMC-SAH. 26

Enfermedades mieloproliferativas

Subcomisión de NMP Phi negativas-SAH. 27

Síndromes mielodisplásicos

Subcomisión de SMD-SAH. 29

Mieloma múltiple

Grupo Argentino de Mieloma Múltiple GAMM-SAH. 31

Fallos medulares
Subcomisión de Fallos Medulares-SAH..... 33

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)
Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular (GATMO - TC) - SAH, Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido - SADI, Registro de donantes de CPH y Dirección Científico Técnica - INCUCAI 34

Medicina transfusional
Subcomisión de Hemoterapia-SAH 38

Hemostasia y trombosis
Subcomisión de H&T-SAH.. 41

Hemofilia
Subcomisión de Hemofilia-SAH..... 45

Pacientes pediátricos
Subcomisión de Pediatría-SAH..... 46

**“Nada te turbe, nada te espante, todo se pasa...”
Santa Teresa de Ávila**



**CARTA DEL
DIRECTOR**

HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: 7-8
Abril 2020

Estimados colegas y amigos:

Hoy nos enfrentamos con un problema que nos obliga a poner a nuestra vida en PAUSA. Se acabaron los congresos, las presentaciones científicas, los consultorios externos, las reuniones de trabajo, los ateneos y las ricas discusiones sobre la mejor conducta médica. La pandemia de CORONAVIRUS ha cambiado todo. Pero nuestros pacientes no están en PAUSA. Ellos siguen estando, tan reales como siempre, pero AISLADOS en sus casas, sin saber cómo sigue su tratamiento. Angustiados.

Esta enfermedad nos tomó a todos por sorpresa. Sabemos muy poco sobre ella y afectará, como grupo de riesgo, a la mayoría de nuestros pacientes. Tan sólo si pensamos en un hospital y sus consultas de Hematología habituales, ocho de diez son pacientes anticoagulados (generalmente de edad avanzada) o son embarazadas, o son pacientes oncohematológicos, bajo alguna forma de tratamiento inmunosupresor o de quimioterapia. Nuestros pacientes nos llaman permanentemente y consultan sobre cómo deben seguir.

¿Cómo debemos actuar en cada caso particular?

¿Qué es preferible, con una cuarentena que se extiende? ¿Que se acerquen al hospital?

¿Esperamos con el control de anticoagulación? ¿Esperamos con la quimioterapia? ¿Esperamos con el control de la anemia? ¿Esperamos con el trasplante de médula?...

Algo tenemos que decirle al paciente.

Toda esta situación genera en los hematólogos muchas dudas. No sabemos qué hacer, no sabemos qué es lo mejor para cada patología. Y la Sociedad Argentina de Hematología respondió, rápida de reflejos, con una iniciativa a la altura del desafío actual.

Desde la Comisión Directiva de la SAH ha surgido un proyecto para asistir a los hematólogos de todo el país con sugerencias de la conducta a seguir en este momento especial. Por pedido de la CD se le solicitó a cada una de las Subcomisiones que escriban recomendaciones de manejo para las diferentes áreas de la Hematología ante la infección por coronavirus. En diez días.

Y cada una de las subcomisiones, en reuniones por vía remota y con una increíble predisposición, elaboró un documento orientador con sugerencias para cada patología de la especialidad. Estos documentos son un material muy valioso en estos momentos de incertidumbre.

Hemos decidido publicar las sugerencias de la SAH en la revista HEMATOLOGÍA, con el objetivo de

reivindicar esta idea de la Comisión Directiva de ayudar a los colegas especialistas, enmarcándola en un número especial dedicado al CORONAVIRUS. El SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO sobre las RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA PARA PACIENTES HEMATOLÓGICOS EN LA PANDEMIA DE CORONAVIRUS nos orientará acerca de cómo deberíamos proceder ante cada situación clínica. Éste será sólo un número virtual y accesible desde la página de la SAH. Con la presente iniciativa, el proyecto de la SAH quedará disponible en un formato indizado, que posiblemente sea material de consulta, no sólo para los colegas de Argentina, sino más bien, para toda la región.

Pensemos que las recomendaciones del suplemento sobre cómo actuar ante el coronavirus serán de utilidad en diferentes ámbitos:

- a) servirá a los médicos hematólogos para ayudarlos a tomar una conducta, muchas veces difícil, con un paciente de alto riesgo por la pandemia, pero también por su enfermedad hematológica. Para ellos abandonar o posponer un tratamiento oncológico, o tal vez un simple control de coagulación puede, en ocasiones, significar una gran diferencia, o un riesgo que no deberíamos tomar.
- b) también le servirá al paciente, al comprender que la decisión de su médico tratante no es una conducta aislada e independiente, sino que está respaldada por la sociedad científica que agrupa a todos los especialistas en Hematología de la Argentina.
- c) y les servirá a los prestadores de Salud, porque tendrán prerrogativas claras de lo que se recomienda hacer, en este momento de crisis, ante las diversas patologías y urgencias del tratamiento de la Hematología.

Los editores de este número extraordinario de coronavirus fueron la Dra. Silvina Palmer y el Dr. Sebastián Yantorno. Su función fue la de revisar cada una de las medidas recomendadas, solicitar más información en algunos casos y homogeneizar en otros lo enviado a la SAH por las diversas subespecialidades y darle un formato compatible con una revisión, en cada uno de los temas. A ellos mi agradecimiento por ocuparse de resolver, en tan poco tiempo, todos los detalles de la publicación.

En el SUPLEMENTO CORONAVIRUS no habrá nombres propios en los diferentes capítulos. Sólo mencionaremos a la Subcomisión a cargo de cada una de las áreas que realizó la revisión del tema. Tal vez algunas Subcomisiones tengan menos tarea (como la Subcomisión de Eritropatías que menciona que los pacientes con drepanocitosis se deben considerar como inmunosuprimidos y con mayor riesgo de complicaciones severas por el virus) y otras, mucha más tarea como las Subcomisiones de Hemoterapia y de Trasplante.

Lo que marcará a este número especial es el espíritu de cuerpo de la SAH. Una iniciativa rápida de la dirigencia atenta a una crisis severa, una respuesta inmediata de los diferentes equipos de trabajo de la SAH y la publicación en tiempo record de nuestras sugerencias para toda la comunidad científica en Argentina. Esto es lo que representa a la SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA.



José Ceresetto
Director de HEMATOLOGÍA

Recomendaciones de las subcomisiones de la SAH para pacientes hematológicos en la pandemia SARS-COV-2



HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: 9
Abril 2020

Introducción de los editores

Debido a la emergencia de la situación actual de pandemia por SARS-COV-2, declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a fecha de 11/03/2020, la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) ha decidido redactar este documento con recomendaciones diagnósticas y terapéuticas para el manejo de las enfermedades hematológicas con el objetivo de ser consultadas y utilizadas en la práctica de nuestra especialidad. Las mismas sólo tienen un carácter orientador y en ningún caso remplazan al criterio médico, el cual resulta ineludible en la evaluación de riesgo y beneficio de cada paciente.

El presente documento está basado en recomendaciones elaboradas por las distintas subcomisiones de la SAH, cuyos integrantes han trabajado intensamente en la confección del mismo. El contenido de cada tema se sustenta en el consenso del grupo de expertos y en la evidencia científica disponible a la actualidad, la cual es dinámica y puede modificarse en el transcurso de la pandemia.

Agradecemos el trabajo mancomunado de todas las subcomisiones de la SAH, de la Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) y del INCUCAI en la redacción de este documento.

Silvina Palmer y Sebastián Yantorno

Nuevo coronavirus SARS-COV-2 y enfermedad COVID-19 La pandemia que cambió al mundo.

Dr. Fabián Herrera.

*Sección Infectología, Departamento de Medicina Interna,
Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC).*

Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido, SADI.

fabian1961@gmail.com



HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: 10-18
Abril 2020

Introducción

A fines de diciembre de 2019 varios centros de salud de Wuhan, provincia de Hubei, China, informaron la atención a grupos de pacientes con neumonía de causa desconocida que estaban vinculados epidemiológicamente a un mercado mayorista de mariscos y animales silvestres. El patógeno fue identificado como un nuevo coronavirus, finalmente denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que tiene una similitud filogenética con el SARS-CoV, y que causa la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19)⁽¹⁾.

La infección comenzó a esparcirse rápidamente, primero por China y luego por el resto del planeta, haciendo que la OMS declare formalmente la pandemia el 11 de Marzo de 2020, cuando se habían diagnosticado más de 118.000 casos en 114 países⁽²⁾. Desde ese momento el mundo entero ya no fue el mismo.

Etiología y epidemiología

Los coronavirus son virus de ARN envuelto que fueron descritos desde mediados del siglo pasado y se distribuyen ampliamente entre humanos, otros mamíferos y aves. Producen enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas. Hay 7 especies que causan enfermedad en humanos, y 4 de ellas (229E, OC43, NL63 y HKU1) causan frecuentemente infecciones del tracto respiratorio superior en adultos inmunocompetentes⁽³⁾. Otras dos cepas, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), son de origen zoonótico y se han relacionado con enfermedades

muchas veces mortales. El SARS-CoV fue el agente causal de las epidemias de síndrome respiratorio agudo severo en 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, China, y que se diseminó por 32 países, causando 8096 casos con una mortalidad del 10%⁽⁴⁾. El MERS-CoV fue el patógeno responsable de graves epidemias de enfermedades respiratorias en 2012 en Medio Oriente, que se diseminó por 27 países, ocasionando una mortalidad del 35%⁽⁵⁾.

El análisis filogenético del séptimo coronavirus aislado, el SARS-CoV-2, demostró que pertenece al género betacoronavirus, que incluye a los coronavirus (SARS-CoV, SARS-like-CoV de murciélago y otros) descubiertos en humanos, murciélagos y otros animales salvajes. Lo más probable es que el virus tenga su reservorio natural en los murciélagos, y dado la capacidad de recombinación frecuente de su genoma, haya infectado un huésped intermediario y luego al ser humano⁽⁶⁾.

A tan sólo un mes de haberse declarado la pandemia, se diagnosticaron 177.7666 casos en 185 países y 108.809 muertos. El tiempo de duplicación de casos de la pandemia se estima entre 6,4 y 7,4 días, según tres estudios publicados hasta la fecha⁽⁷⁾. Los seis países con mayor número de casos en orden decreciente son: EUA, España, Italia, Francia, Alemania y China. En tanto que en Sudamérica los países con mayor número de casos en orden decreciente son Brasil, Chile, Perú, Ecuador, Colombia y Argentina⁽⁸⁾. Respecto de la tasa de letalidad, es del 6%⁽⁷⁾; no obstante, se observan diferencias sustanciales entre diferentes países: Italia: 13%, España: 10%, China: 4%, EUA: 3,5% y Alemania: 2%. En Argentina, hasta el momento, es de 4%. Varios fac-

tores podrían explicar estas diferencias: 1) factores demográficos, como población con mayor edad y mayor interacción social en los países con mayor mortalidad; 2) nivel de muestreo, siendo mayor en países con menor mortalidad debido a que se realizan pruebas diagnósticas a mayor número de personas, incluyendo oligosintomáticos y asintomáticos; y 3) capacidad y nivel de preparación del sistema de salud.

Las principales formas de transmisión del SARS-CoV-2, son a través de gotas y contacto. La transmisión por gotas de $> 5\text{-}10\ \mu\text{m}$ de diámetro ocurre en forma directa entre una persona infectada y un contacto cercano (dentro de 1 a 2 m de distancia), y el virus ingresa por las mucosas nasal, oral y ocular. Las gotas también pueden contaminar superficies y objetos cercanos a la persona infectada, y transmitirse indirectamente a través de la contaminación de las manos, que luego se ponen en contacto con las mucosas^(9,10). Esta vía de contagio es muy importante, dado que el virus puede mantenerse viable por 3 o más días en algunas superficies como el plástico y el metal⁽¹¹⁾. Asimismo, puede transmitirse en períodos presintomáticos y desde personas asintomáticas. Estudios de China y Singapur mostraron que entre 6,4% y 12,6% de las infecciones ocurrieron en el período presintomático^(12,13). Recientemente, en un estudio realizado en una institución de cuidados crónicos en EUA durante un brote de COVID-19, el 57% de los contactos con PCR positiva se encontraba asintomático⁽¹⁴⁾.

La transmisión a través del aire es mucho menos frecuente y requiere que el virus permanezca contenido en partículas $<5\ \mu\text{m}$ de diámetro, que pueden aerosolizarse, permanecer en el aire durante largos períodos de tiempo y transmitirse a distancias superiores a 1 a 2 m. Esto puede ser posible en circunstancias y entornos específicos en los que se realizan procedimientos que generan aerosoles (intubación/extubación endotraqueal, broncoscopia, toma de muestras respiratorias, reanimación cardiopulmonar, etc.).

Una característica muy trascendente del SARS-CoV-2 es su elevada contagiosidad (mayor que el SARS-CoV, MERS-CoV, y otros virus respiratorios). El número de reproducción básico (R_0), que indica el número promedio de nuevas infecciones generadas por una persona infecciosa en una población totalmente susceptible, fue de 3,28 en una revisión de 12 estudios⁽¹⁵⁾. Esto explica por qué el

SARS-CoV-2 frecuentemente causa elevada transmisión dentro de los grupos familiares, que representaron el 50-80% de todos los casos confirmados de COVID-19 en varias ciudades de China⁽⁹⁾.

Todavía no se ha documentado la transmisión fecal-oral; no obstante, se encontró ARN de SARS-CoV-2 en muestras fecales en el 2% al 10% de pacientes infectados con síntomas gastrointestinales como diarrea, por lo que ésta podría ser una vía potencial de transmisión⁽¹⁶⁾.

Si bien durante la infección puede producirse viremia, a la fecha no se ha documentado transmisión por transfusiones de sangre y hemoderivados, ni transmisión vertical⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Patogénesis

A diferencia de los coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1, que usualmente producen infecciones del tracto respiratorio superior, los SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV, frecuentemente causan neumonía. Esto probablemente esté relacionado con la presencia de receptores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) y de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el tracto respiratorio inferior, que son los principales receptores humanos para la glucoproteína de la espícula de la envoltura (S) de MERS-CoV y SARS-CoV/SARS-CoV-2 respectivamente. Es importante destacar que, si bien el 83% de los receptores ACE2 se expresan en células del epitelio alveolar, el resto se encuentran distribuidos en corazón, riñones, endotelio y tubo digestivo.

La glicoproteína S del SARS-CoV-2 desempeña un papel esencial en la unión a los receptores ACE 2 en las células del huésped y determina su tropismo. La afinidad de la unión es 10 a 20 veces mayor en el SARS-CoV-2 que en el SARS-CoV. Asimismo, recientemente se ha demostrado que la replicación del SARS-CoV-2 en pneumocitos tipo I y II y en macrófagos alveolares en las primeras 48 horas de la infección, es significativamente mayor que la del SARS-CoV, produciendo 3,2 veces más partículas virales. Coincidentemente con esto, la carga viral en la saliva de la pared posterior de la faringe es mucho más elevada durante la primera semana desde el inicio de los síntomas de COVID-19. Estos hallazgos pueden explicar la rápida evolución, la gran capacidad de transmisión de persona a persona y la transmisión presintomática en COVID-19⁽²⁰⁻²³⁾.

Al ingresar a las células epiteliales alveolares, el

SARS-CoV-2 responde rápidamente y desencadena una fuerte respuesta inmune, lo que resulta en síndromes de tormenta de citoquinas y daño al tejido pulmonar. Los síndromes de tormenta de citoquinas son un grupo de trastornos caracterizados por la producción incontrolada de citoquinas proinflamatorias (especialmente TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) que atraen PMN que liberan enzimas y proteasas, produciendo un daño celular con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y fallo multiorgánico. El análisis de los primeros 99 casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 mostró que ocurrió un síndrome de tormenta de citoquinas en pacientes con COVID-19 grave; 17 pacientes (17%) tenían SDRA, entre los cuales 11 (11%) se deterioraron en un corto período de tiempo y murieron por fallo multiorgánico. Además, el número de células T totales, células T CD4 + y células T CD8 + disminuye en pacientes con infección por SARS-CoV-2, y las células T sobrevivientes se encuentran funcionalmente agotadas, lo que sugiere un fuerte deterioro inmunológico en pacientes infectados con SARS-CoV-2^(24,25).

Manifestaciones clínicas y evolución

COVID-19 tiene un período de incubación de 1 a 14 días, usualmente de 3 a 7 días; no obstante, se han descrito períodos de incubación más prolongados⁽²⁶⁾. Según los datos del CDC de China, la enfermedad es leve a moderada en el 81% de los casos, severa en 14% y crítica en 5%. La mediana de edad oscila entre 49 y 59 años y es infrecuente en niños menores de 15 años. Casi la mitad de los casos tienen una o más comorbilidades, como hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares⁽²⁶⁾.

El espectro de presentaciones clínicas de COVID-19 varía desde la infección asintomática hasta la insuficiencia respiratoria grave. Los síntomas más comunes en pacientes con presentaciones leves a moderadas son fiebre, astenia y tos seca, seguidos de otros síntomas que incluyen cefalea, congestión nasal, odinofagia, mialgia y artralgia. Una pequeña proporción de pacientes presenta síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, siendo más frecuentes en niños. En un estudio de 1.099 pacientes con COVID-19, sólo el 43,8% de los casos presentaron fiebre al inicio de la enfermedad, y el 88,7% la presentó posteriormente durante la hospitalización⁽²⁷⁾. Notablemente, la fiebre puede estar

ausente en personas de edad avanzada o inmunocomprometidas.

Una parte de los pacientes puede progresar a insuficiencia respiratoria, generalmente en la segunda semana de la enfermedad. En el 10% al 20% de los pacientes graves, la insuficiencia respiratoria evoluciona a SDRA entre 8 a 14 días desde el inicio la enfermedad, y se asocia con una alta mortalidad. Los factores de riesgo para evolucionar de casos graves a críticos incluyen edad avanzada, y la presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular⁽²⁸⁾. A medida que la enfermedad progresa pueden presentarse complicaciones, especialmente en pacientes críticos, que incluyen shock, sepsis, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda y falla multiorgánica⁽²⁸⁾.

La coagulopatía y la trombocitopenia también son complicaciones comunes de COVID-19, que aumentan el riesgo de hemorragia y trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar⁽²⁰⁾. Casi el 20% de los pacientes con neumonía, y la mayoría de los pacientes graves y críticos presentan trastornos de la coagulación^(27,29-31).

Los hallazgos comunes del laboratorio en COVID-19 incluyen leucopenia y linfopenia, observándose en el 33% y el 83% de los casos respectivamente⁽²⁷⁾. Asimismo, se observa un aumento del nivel de dímero D en un tercio de los casos y prolongación del tiempo de protrombina, especialmente en pacientes graves^(27,28,31). Dado que el SARS-CoV-2 podría dañar el hígado y el miocardio, pueden observarse niveles elevados de GOT, GPT y CPK, así como un aumento de troponina T en pacientes críticos^(29, 30).

En cuanto a los biomarcadores séricos relacionados con la infección, la mayoría de los pacientes tienen una elevación de proteína C reactiva, IL-6 y VSG⁽²⁹⁾. Las manifestaciones radiológicas de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 son diversas y progresan rápidamente. Dos tercios de los pacientes tienen al menos dos lóbulos afectados, y el tipo de imágenes más frecuentes son opacidades de vidrio esmerilado en parches y consolidación en parches⁽³²⁾.

La mortalidad se asocia a la severidad de la enfermedad, a la presencia de comorbilidades y a la edad, duplicándose cada 10 años a partir de los 50 años, en donde es de alrededor del 2%. En un estudio reciente, mediante un análisis de regresión logística

multivariada, se identificaron 3 factores de riesgo independientes de mortalidad hospitalaria: edad avanzada (odds ratio [OR]: 1.10, IC 95% 1.03-1.7, por año de incremento; $p=0,0043$), índice elevado de evaluación secuencial de fallo orgánico (SOFA): (OR: 5.65, IC 95% 2.61-12.23; $p<0,0001$), y dímero D mayor de 1 $\mu\text{g/L}$ en la admisión (OR: 18.42, IC 95% 2.64-128.55; $p=0,0033$)⁽³³⁾. Finalmente, en otro estudio, en el que se identificó daño cardíaco agudo en 19,7% de los pacientes hospitalizados por COVID-19, en el análisis multivariado, éste fue un factor de riesgo independiente de mortalidad (cociente de riesgo: 4.26, IC 95% 1.92-9.49)⁽³⁴⁾.

Diagnóstico

El estándar de oro actual para el diagnóstico etiológico de la infección por SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (en tiempo real) (RT-PCR) en muestras del tracto respiratorio (hisopado nasal y faríngeo, esputo y lavado broncoalveolar)^(20,35). Las muestras del tracto respiratorio inferior proporcionan mayores cargas virales y, por lo tanto, mayor sensibilidad, aunque pocas veces pueden obtenerse⁽²⁶⁾. También puede detectarse genoma viral en otras muestras clínicas como sangre, materia fecal y orina; no obstante, por el momento, éstas no se utilizan rutinariamente. Se diseñaron varios ensayos específicos y sensibles dirigidos a diferentes genes del genoma de SARS-CoV-2 para detectar ARN viral en muestras clínicas. Existen en el mercado múltiples metodologías comerciales validadas, y también se están desarrollando RT-PCR caseras, que permitirían procesar una mayor cantidad de muestras clínicas a mucho menor costo.

La precisión diagnóstica de esta técnica deberá ser considerada un prerrequisito fundamental para la toma de decisiones, recordando que puede tener falsos negativos. Esto puede obedecer a múltiples causas que pueden o no estar relacionadas con la técnica en sí misma. Entre las que no se relacionan a la técnica, una muy importante es que la muestra sea adecuada. Esto implica tipo de muestra, calidad y oportunidad de toma de la misma. El CDC recomienda tomar 2 muestras: nasofaríngea y orofaríngea que deberán tener adecuada cantidad de secreciones respiratorias y células⁽³⁶⁾.

Respecto de la oportunidad de la toma, se debe recordar que la carga viral es alta durante la primera semana de la infección, con un pico entre el 3er. y el 6to.

día, y que luego del 8vo. día comienza a descender progresivamente. También la carga viral es menor en pacientes con síntomas leves comparado con los que tienen neumonía, especialmente si ésta es severa⁽²³⁾.

Algunos estudios mostraron discrepancias diagnósticas en pacientes con sospecha de COVID-19 entre la tomografía computada (TC) de tórax y la RT-PCR, siendo esta última menos sensible al inicio del cuadro clínico. No obstante, en un pequeño porcentaje de pacientes se obtuvo un resultado positivo en una segunda muestra⁽³⁷⁾. Estos datos demuestran que no se puede descartar COVID-19 con una sola RT-PCR negativa en pacientes con alta sospecha clínica.

Por otro lado, la RT-PCR puede continuar siendo positiva luego de la remisión clínica hasta 25 días⁽²³⁾. Sin embargo, esto no significa que el virus permanezca en estado replicativo, dado que los métodos con los cuales disponemos, que detectan ARN viral, son cualitativos.

Si bien por el momento, como se mencionó anteriormente, la RT-PCR de muestras de sangre no se utiliza en la práctica clínica, un estudio reciente mostró correlación entre resultados positivos y severidad de COVID-19⁽³⁸⁾.

La detección de anticuerpos IgM e IgG específicos de SARS-CoV-2 también se puede utilizar para el diagnóstico. Aunque la detección de anticuerpos es simple, rápida y económica, todavía no se usa ampliamente debido a algunas limitaciones como, por ejemplo, los falsos negativos como resultado de la existencia de un período de ventana.

Un estudio reciente evaluó el rol diagnóstico de los anticuerpos IgM detectados mediante una prueba de ELISA, con un panel combinado de anticuerpos IgM, IgA e IgG, en 208 muestras de plasma de pacientes con diagnóstico probable y confirmado de COVID-19. La mediana de la duración de detección de anticuerpos IgM e IgA fue de 5 días, mientras que la IgG se detectó con una mediana de 14 días luego del inicio de los síntomas. En casos confirmados y probables, las muestras fueron positivas para anticuerpos IgM en 75.6% y 93.1%, respectivamente. La eficacia diagnóstica de los anticuerpos IgM fue mayor que la de RT-PCR (51,9%) después de 5,5 días de inicio de síntomas. Combinando ambos métodos se incrementó significativamente la eficacia diagnóstica a 98,6%⁽³⁹⁾. Estos resultados son muy alentadores en escenarios donde la RT-PCR es negativa y la sospecha clínica de COVID-19 es alta.

Tratamiento

Hasta el momento no hay ninguna droga aprobada y con eficacia comprobada para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. No obstante, hay más de 150 ensayos clínicos de diferentes estrategias de tratamiento, que se están llevando a cabo alrededor del mundo.

A pesar de la falta de datos disponibles, la mayoría de expertos y guías publicadas recomiendan instaurar algún tipo de tratamiento a pacientes con COVID-19 moderada a severa. Este debe iniciarse lo más tempranamente posible dado que, como ya fue mencionado previamente, la replicación es máxima durante la primera semana desde el inicio de los síntomas. Asimismo, se proponen estrategias terapéuticas para pacientes en fases más tardías que presentan síndrome de tormenta de citoquinas.

A continuación, describiremos los aspectos más trascendentes de los datos disponibles hasta ahora en referencia a tratamiento⁽⁴⁰⁾.

1. Drogas con actividad antiviral

Remdesivir: es un inhibidor de la ARN polimerasa viral y tiene una actividad de amplio espectro contra miembros de varias familias de virus, incluidos filovirus (Ébola) y coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV). Las pruebas *in vitro* también han demostrado que remdesivir tiene actividad contra el SARS-CoV-2. Remdesivir parece tener un perfil de seguridad clínica favorable, según lo informado sobre la base de la experiencia en aproximadamente 500 personas, incluidos voluntarios sanos y pacientes tratados por infección con el virus del Ébola.

En un estudio de uso compasivo, se incluyeron 53 pacientes con COVID-19 severa tratados con remdesivir por 10 días. Al inicio del estudio, 57% de los pacientes recibían ventilación mecánica y 8% recibían oxigenación por membrana extracorpórea. Durante una mediana de seguimiento de 18 días, 68% tuvieron una mejoría en la oxigenación, incluidos 57% de los que recibían ventilación mecánica y que fueron extubados. La mortalidad en los pacientes que recibieron ventilación mecánica en comparación con los que no la recibieron, fue 18% contra 5% respectivamente⁽⁴¹⁾. Si bien faltan datos de los estudios aleatorizados, estos resultados muestran que esta droga es una opción terapéutica potencial para COVID-19.

Lopinavir/ritonavir: es un inhibidor de la proteasa

del coronavirus e impide la formación de componentes proteicos a través del ARN. Tiene actividad *in vitro* contra coronavirus, y hay experiencia con el uso clínico durante la epidemia de SARS-CoV, demostrándose una reducción significativa de la carga viral. En un estudio aleatorizado abierto en 199 pacientes con COVID-19 severa, se comparó la efectividad de lopinavir/ritonavir contra el estándar de cuidado. Lopinavir/ritonavir no fue superior en parámetros de mejoría clínica ni en reducción de la mortalidad; sin embargo, cabe destacar que la mediana de inicio del tratamiento desde el inicio de los síntomas fue de 13 días, es decir muy tardía. Cuando se realizó un subanálisis en pacientes que iniciaron la terapia antes del día 12, se observó que tuvieron una estadía en terapia intensiva más corta⁽⁴²⁾. Por estos motivos, esta droga permanece aún como alternativa terapéutica en guías nacionales e internacionales.

Hidroxiclороquina: inhibe la entrada y la salida del virus de la célula, y tiene actividad *in vitro* demostrada. Además tiene un efecto antiinflamatorio bloqueando la producción de TNF- α , IL-1 β e IL-6. Un estudio observacional, mostró que los pacientes tratados con hidroxiclороquina o hidroxiclороquina + azitromicina presentaron una reducción mayor y más rápida de la carga viral en hisopados nasofaríngeos comparados con los que no recibieron tratamiento. Esto fue aún mayor en pacientes que recibieron el tratamiento combinado. No obstante, el estudio tiene una muestra pequeña y no se describe la evolución clínica que se correlacione con los datos virológicos⁽⁴³⁾. La hidroxiclороquina con o sin azitromicina también se encuentra incluida en las guías de tratamiento de COVID-19.

2. Drogas con efecto antiinflamatorio

Corticoides: pueden tener un efecto beneficioso en pacientes con SDRA de causa no infecciosa; sin embargo, no han demostrado beneficio clínico en infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV y, por el contrario, incrementaron la carga viral y redujeron el aclaramiento viral de secreciones nasofaríngeas. Por otro lado, en pacientes con infección severa por virus Influenza, incrementan la mortalidad⁽⁴⁴⁾. Estos datos no soportan el uso de corticoides en pacientes con SARS-CoV-2.

Inhibidores de receptores de IL-6: tocilizumab, sarilumab, siltuximab; inhibidores de la IL-1: anakin-

ra; inhibidores del JAK: baricitinib; colchicina.

Todos estos fármacos se encuentran en evaluación; no obstante, aparentemente el más prometedor es el tocilizumab, que ya se utiliza para síndromes de tormenta de citoquinas de otras causas. Todavía hay muy pocos datos de su uso en pacientes con COVID-19⁽⁴⁵⁾.

3. Tratamiento con plasma de convalecientes

En 2 estudios con un número reducido de pacientes, el tratamiento con plasma de convalecientes a pacientes con COVID-19 severa, ha mostrado resultados alentadores respecto de la mejoría clínica y el aclaramiento viral^(46,47). Actualmente se encuentran en marcha numerosos estudios nacionales e internacionales sobre esta pauta de tratamiento.

Prevención

Sin duda, nada es más importante que la prevención ante una pandemia. Si bien todos querríamos tener una vacuna disponible, deberemos esperar un tiempo sustancial para que eso ocurra. Mientras tanto, hay herramientas con beneficio comprobado, potencial o teórico que debemos implementar para mitigar los efectos de algo que parecería ser incontestable.

A nivel comunitario y como estrategia de Salud Pública, es importante implementar las medidas universales de prevención de infecciones respiratorias, el aislamiento de los casos sospechosos o confirmados, la cuarentena de los contactos, la suspensión de actividades públicas y privadas, el cierre de instituciones y la restricción de los movimientos, que incluye el cierre de fronteras. Muchas de estas medidas, podrían parecer innecesarias y hasta carentes de sentido; no obstante, han sido evaluadas en la literatura médica.

El grupo Cochrane, realizó una revisión sistemática de 29 estudios de modelos de predicción, para evaluar el impacto de la cuarentena y de otras medidas en la reducción de nuevos casos y muertes por SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2⁽⁴⁸⁾. En 10 de ellos se utilizaron modelos matemáticos sobre situaciones específicas de esta pandemia (epidemias de China, Corea del Sur, Reino Unido y el cruce-ro Diamond Princess) y 4 estudios se basaron en 178.122 personas involucradas en brotes de SARS-CoV y MERS-CoV (estudios de cohorte). En primer lugar se comparó el efecto de realizar la cuarentena

(de personas expuestas a casos de infección sospechada o confirmada), contra no realizarla. Se estimó que la cuarentena puede reducir los nuevos casos y las muertes, entre un 44% y 81%, y un 31 % y 63%, respectivamente. Finalmente, se comparó el impacto de realizar solamente cuarentena contra la toma de esta medida sumada a otras, como el cierre de escuelas, restricciones de viajes y el distanciamiento social. La estrategia de combinación de medidas tuvo un impacto mayor.

A nivel hospitalario, los trabajadores de la salud, obviamente nos encontramos más expuestos al riesgo de contagio. Por este motivo, resulta fundamental adherir estrictamente a las medidas de control de infecciones recomendadas por organismos nacionales e internacionales^(49, 50). En el caso de la atención de pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, se recomienda: higiene de manos, uso de guantes, camisolín, barbijo quirúrgico y protección ocular. En caso de realizar procedimientos con generación de aerosoles, se deberá utilizar un barbijo N95 y camisolín hidrorrepelente.

Debido a la alta tasa de transmisión del SARS-CoV-2 por gotas y por contacto, y la posibilidad de transmisión asintomática y presintomática, también es recomendable el uso de barbijo quirúrgico durante la permanencia en el hospital, y cumplir estrictamente con la higiene de manos, no solo ante el contacto con el paciente y su entorno, sino también luego de ponerse en contacto con superficies altamente tocadas.

Finalmente, se encuentran en marcha numerosos estudios aleatorizados de profilaxis pre y postexposición, especialmente con hidroxycloroquina. Seguramente, en los próximos meses contaremos con datos acerca de la utilidad clínica de estas estrategias⁽⁵¹⁾.

COVID-19 en pacientes oncohematológicos

Llamativamente, todavía no hay datos publicados sobre el impacto clínico de esta pandemia de COVID-19 en pacientes con neoplasias hematológicas y trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

No obstante, sabemos que los pacientes con comorbilidades tienen mayor incidencia de complicaciones y mortalidad, como así también parecería ser en pacientes con tumores sólidos⁽⁵²⁾.

A pesar de la falta de datos en esta población, está claro que otros virus respiratorios como Influenza

A/B, Virus Sincicial Respiratorio, Virus Parainfluenza, Adenovirus, Rinovirus, y Coronavirus humano, presentan alta morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes con TCPH⁽⁵³⁾.

Asumiendo que SARS-CoV-2 también ocasionará un impacto significativo en la morbimortalidad, diferentes sociedades científicas han elaborado recomendaciones de manejo para receptores y donantes de TCPH⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾.

Si bien nos encontramos en los inicios de la pandemia, el comportamiento que han tenido otros virus respiratorios causantes de pandemias (Influenza A H1N1), nos hace suponer que probablemente ocurra lo mismo con este nuevo coronavirus: quedará circulando en la comunidad, como otros tantos virus respiratorios.

Conclusiones

En unos pocos meses hemos adquirido tanto conocimiento como el que, en circunstancias habituales, nos hubiera tomado tal vez algunos años. Movidos por la ignorancia y el miedo hacia lo desconocido, vivimos el día a día en forma vertiginosa, casi irreal. Estamos en una situación especial, porque siendo parte de la sociedad, como profesionales de la salud, nos encontramos involucrados directa y profundamente en esta historia. Es preciso que seamos conscientes de eso, y podamos capitalizar tanto esfuerzo y tantas enseñanzas, para salir fortalecidos para el futuro que vendrá. El SARS-CoV-2 cambió al mundo, seguramente habrá un antes y un después. Debemos estar preparados.

Conflictos de interés: EL Dr. Fabián Herrera declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W y col. 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.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19- 11 March 2020. <https://www.who.int/es>
3. Su S, Wong G, Shi W y col. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
4. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM y col. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362:1353-8.
5. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367:1814-20.
6. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020;24:91-98.
7. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *J Clin Med*. 2020 Mar 31;9(4). doi: 10.3390/jcm9040967.
8. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center www.coronavirus.jhu.edu
9. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol*. 2020 Mar 6. doi: 10.1002/jmv.25749.
10. Modes of transmission of virus causing COVID-19. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Transmission_modes/2020.1
11. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH y col. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
12. Li C, Ji F, Wang L y col. Wang L, Hao J, Dai M, Liu Y, Pan X, Fu J, Li L, Yang G, Yang J, Yan X, Gu B. Asymptomatic and Human-to-Human Transmission of SARS-CoV-2 in a 2-Family Cluster, Xuzhou, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Mar 31;26(7). doi: 10.3201/eid2607.200718.
13. Wei W; Li Z; Chiew C; y col. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR* 2020; April 1, vol 69: 1-5
14. Kimball A, Hatfield KM, Arons M y col. CDC COVID-19 Investigation Team. Asymptomatic and

Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 3;69(13): 377-381.

15. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020 Mar 13;27(2). pii: taaa021. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
16. Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H y col. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med.* 2020 Apr 1;8(1):e41.
17. Wang C, Zhou YH, Yang HX, Poon LC. Intrauterine vertical transmission of SARS-CoV-2: what we know so far. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Apr 7. doi: 10.1002/uog.22045.
18. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev.* 2020 Feb 21v. pii: S0887-7963(20)30014-6. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003.
19. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/updated-information-blood-establishments-regarding-novel-coronavirus-outbreak>
20. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med.* 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8.
21. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr 1. pii: S1201-9712(20)30204-6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.071.
22. Chu H, Chan JF, Wang Y y col. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 9. pii: ciaa410. doi: 10.1093/cid/ciaa410.
23. To KK, Tsang OT, Leung WS y col. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
24. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 28;105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
25. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S y col. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38(2):337-342.
26. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020 Mar 14. doi: 10.1002/jmv.25766.
27. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y y col. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
28. Wang D, Hu B, Hu C y col. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
29. Chen N, Zhou M, Dong X y col. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223):507-513.
30. Huang C, Wang Y, Li X y col. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223):497-506.
31. Han H, Yang L, Liu R y col. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
32. Shi H, Han X, Jiang N y col. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (4): 425-434.
33. Zhou F, Yu T, Du R y col. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10229):1054-1062.
34. Shi S, Qin M, Shen B y col. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
35. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1):747-756.
36. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential pre-analytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0285/cclm-2020-0285.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0285.
37. Ai T, Yang Z, Hou H y col. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.

- Radiology. 2020 Feb 26;200642. doi: 10.1148/radiol.202000642.
38. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1):469-473.
 39. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 21. pii: ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310.
 40. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Mar 23. pii: AAC.00483-20. doi: 10.1128/AAC.00483-20.
 41. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
 42. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
 43. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
 44. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020 ; 395 (10223):473-475.
 45. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020 Apr 6. doi: 10.1002/jmv.25801.
 46. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
 47. 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 Apr 6. pii: 202004168. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
 48. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 8;CD013574. doi: 10.1002/14651858.CD013574.
 49. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. WHO/2019-nCoV/IPC/v2020.2. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control>
 50. CDC: Recommendation Regarding the Use of Cloth Face Coverings, Especially in Areas of Significant Community-Based Transmission. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover.html>
 51. Agrawal S, Goel AD, Gupta N. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020 Mar 30;90(1). doi: 10.4081/monaldi.2020.1289.
 52. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020; 21(3): 335-337.
 53. Ogimi C, Waghmare AA, Kuypers JM, et al. Clinical Significance of Human Coronavirus in Bronchoalveolar Lavage Samples From Hematopoietic Cell Transplant Recipients and Patients With Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (11):1532-1539.
 54. Food and Drug Administration. Important Information for Human Cell, Tissue, or Cellular or Tissue-based Product (HCT/P) Establishments Regarding the 2019 Novel Coronavirus Outbreak February 14, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-information-human-cell-tissue-or-cellular-or-tissue-based-product-hctp-establishments>.
 55. Styczynski J, Mikulska M, Ljungman P. EBMT recommendation on: CORONAVIRUS DISEASE COVID- 19: EBMT; 2020 [updated 03/01/2020]. Available from: <http://newsletters.ebmt.org/view.php?J=sdJU2X80rmN0KWiiCSsZBg&C=WKR-f763y9VzwPoB0anNGjDGA>
 56. Dholaria B, Savani BN. How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat? *Br J Haematol.* 2020 Mar 16. doi: 10.1111/bjh.16597.
 57. Recomendaciones por el nuevo coronavirus SARS-COV2 en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y oncohematológicos.
- En: <https://www.sadi.org.ar/coronavirus/protocolos-de-atencion>



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Recomendaciones para pacientes hematológicos



HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: 19-20
Abril 2020

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 dos primeros años.
 - trasplante alogénico hematopoyético dentro de los tres 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 de su 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 la Institución, muchas de las consultas por controles

periódicos podrán ser reprogramadas para el futuro o bien hacerlo vía telemedicina.

- Estimar el stock de medicación mensual para evitar circulación innecesaria del paciente y/o sus familiares. Esto es a criterio de cada profesional y condición clínica del paciente.
 - 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 la permanencia en su domicilio restringiendo las salidas sólo para la atención médica.
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: consultar al equipo médico.

Leucemias agudas

Subcomisión de Leucemias Agudas-SAH



HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: 21-22
Abril 2020

Consideraciones generales

- En este documento se dan recomendaciones generales para esta patología, no obstante, las decisiones deben individualizarse después de considerar los objetivos generales del tratamiento, el estado de la enfermedad y la tolerancia al tratamiento, así como su condición médica general.
- Se recomienda clasificar a los pacientes según la intención del tratamiento y la relación riesgo-beneficio asociada con el tratamiento. Se sugiere aguardar los resultados moleculares de estadificación previo a la decisión terapéutica.
- La detección de COVID-19 previo al inicio de tratamiento quimioterápico de inducción o consolidación no es un estándar actual en ausencia de síntomas. Seguir la normativa vigente del Ministerio de Salud.

Categorización de pacientes

- Nivel de prioridad 1: terapia con intención curativa.
- Nivel de prioridad 2: terapia no curativa con probabilidad de extensión de vida > 1 año.
- Nivel de prioridad 3: terapia no curativa con paliación/control tumoral temporal, pero probabilidad de vida < 1 año.

Recomendaciones específicas

1. Leucemia mieloide aguda en tratamiento intensivo con intención curativa

- Iniciar o continuar con el tratamiento quimioterápico estándar planificado.
- En pacientes con nivel de prioridad 1 el esquema 7/3 continúa siendo el tratamiento de elección.
- En pacientes en remisión completa considerar dosis de citarabina en consolidación de 1,5 g/m² para todos los pacientes, independiente del riesgo.

Esto se asocia con una recuperación hematológica más rápida, lo que podría disminuir el riesgo en contexto de la pandemia.

- En pacientes en remisión completa con ERM negativa posterior a dos ciclos de consolidación evaluar posponer quimioterapia subsiguiente.
- En pacientes con indicación de consolidación con trasplante de CPH se recomienda discutir conducta con el equipo de TCPH.

2. Leucemia mieloide aguda en tratamiento sin intención curativa

- Se recomienda realizar tratamientos ambulatorios que disminuyan el contacto hospitalario de los pacientes y familiares.
- En pacientes con nivel de prioridad 2 se recomienda iniciar o continuar con el tratamiento planificado.
- En pacientes con nivel de prioridad 3 evaluar exhaustivamente la necesidad de realizar tratamiento oncológico específico.

3. Leucemia promielocítica aguda

- Iniciar o continuar con el tratamiento estándar planificado.
- Se recomienda utilizar ATRA/ATO en inducción para pacientes de riesgo bajo e intermedio, así como en consolidaciones de alto riesgo.
- Tener en cuenta que el uso de quimioterapia aumenta la necesidad de soporte transfusional y los días de internación.
- En casos seleccionados se podría considerar realizar inducción con ATRA monoterapia (+/- citorreducción con hidroxiurea o citarabina bajas dosis).

4. Leucemia linfoblástica aguda

- Iniciar o continuar con el tratamiento estándar planificado.

- Se sugiere prefase con corticoides en todos los pacientes. En pacientes BCR/ABL positivos evaluar tratamiento con ITK y corticoides posponiendo la quimioterapia.
- Optimizar el uso de factores estimulantes de colonias a fin de evitar períodos de neutropenia durante el tratamiento.
- En pacientes con niveles de prioridad 1 que no puedan retrasar el tratamiento de inducción/reinducción se recomienda proceder con el mismo optimizando el soporte del paciente y las medidas preventivas para el personal de salud.
- En caso de pacientes en remisión completa se recomienda retrasar la continuidad terapéutica hasta el alta infectológica.

Recomendaciones en seguimiento ambulatorio

- Buscar métodos alternativos para evaluar a los pacientes que reciben tratamientos sistémicos (por ej. consultas de telemedicina u otra alternativa no presencial).
- Considerar la posibilidad de horarios preferenciales para extracciones de laboratorio o extracción domiciliaria.

Casos infectados

- En caso de fiebre y síntomas respiratorio (o sospecha de infección por COVID-19) debe realizarse test específico. Proceder según normativa vigente.

Otras consideraciones

- Si ante la progresión de la infección comunitaria aumentan las presiones sobre el sistema de salud, se impone la opción de retrasar o suspender los ciclos de quimioterapia. Situación sujeta sólo a criterio de los médicos tratantes.
- Se sugiere restringir las visitas a pacientes hospitalizados.
- Se recomienda que sea incluido en las evoluciones la aclaración que las decisiones fueron tomadas en el marco de la pandemia por SARS-COV-2, a fin de contextualizar las decisiones tomadas.

Bibliografía

1. Ueda M et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. JNCCN-Journal Natl. Compr. Cancer Netw. 1 JNCCNSpec.Featur.18,1-4 (2020).
2. 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).
3. Willan J, King AJ, Hayes S, Collins GP & Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. Br J Haematol. 2020. doi:10.1111/bjh.16620.
4. COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anti-cancer treatments. NICE Guidel. (2020).
5. COVID-19 Clinical Oncology Frequently Asked Questions (FAQs). ASCO (2020).
6. Clinical guide for the management of cancer patients during the coronavirus pandemic. NHS version 1 (2020).
7. Recommendations for the management of patients with AML during the COVID19 outbreak: a statement from the NCRI AML Working Party happy to be contacted for advice : NCRI AML Work. Party version 1.3 (2020).



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



En el marco de la pandemia por SARS-CoV-2, esta subcomisión hace llegar algunas recomendaciones respecto del tratamiento y control de los pacientes con diagnóstico de procesos linfoproliferativos.

Recomendaciones generales

1. Postergar los controles clínicos y de imágenes de los pacientes que se encuentren en respuesta y en período de vigilancia. Se sugiere la comunicación virtual (teléfono, WhatsApp) para aclarar dudas, teniendo en cuenta la repercusión emocional de dichas postergaciones en los pacientes y en el contexto de esta pandemia.
2. En cuanto a los pacientes en tratamiento activo actual, la conducta se adecuará al subtipo histológico:

a. Linfoma Hodgkin

- Mantener el tratamiento activo que ya hubiese sido iniciado, ya sea primera línea o rescate.
- Optimizar el uso de factores estimulantes de colonias a fin de evitar períodos de neutropenia durante la QT.
- Realizar TAMO en el caso que estuviera indicado.
- Evitar o retrasar el trasplante alogénico.
- En pacientes con inhibidores del check point que se encuentren en respuesta, mantener el tratamiento a fin de diferir la indicación del trasplante alogénico. Evaluar la posibilidad de tratamiento mensual con doble dosis, a fin de disminuir la exposición del paciente en los centros de atención.

b. Linfomas agresivos B y linfomas T

- Iniciar o continuar con el tratamiento de in-

munoquimioterapia estándar planificado.

- Optimizar el uso de factores estimulantes de colonias a fin de evitar períodos de neutropenia durante la QT.
- Realizar las consolidaciones con TAMO, en los casos que esté indicado (ver guías de la SAH).
- No realizar o tratar de retrasar los trasplantes alogénicos.

c. Linfomas indolentes

- Evaluar exhaustivamente la necesidad de inicio de tratamiento considerando los criterios GELF, retrasando el inicio de tratamiento en la medida que sea posible.
- Mantener el tratamiento activo que ya hubiese sido iniciado.
- Optimizar el uso de factores estimulantes de colonias a fin de evitar períodos de neutropenia durante la QT.
- Valorar en cada caso en el que esté indicado, la conveniencia o no de realización del TAMO.
- No realizar trasplante alogénico.

d. Linfoma del manto

- Mantener el tratamiento activo que ya hubiese sido iniciado.
- Optimizar el uso de factores estimulantes de colonias a fin de evitar períodos de neutropenia durante la QT.
- Evaluar en cada caso individual la suspensión del TAMO como consolidación en primera línea, especialmente en aquellos pacientes que hayan recibido en inducción esquemas con dosis altas de citarabina.
- No realizar trasplante alogénico de CPH.

Mantenimiento en linfomas indolentes y linfoma del manto

- Valorar en cada caso individual el tratamiento de mantenimiento decidiendo su suspensión o espaciando el intervalo entre las dosis (ejemplo cada 90 días en lugar de cada 60). La toma de esta decisión podría estar supeditada a la situación individual del paciente, por ejemplo suspenderlo en pacientes que lo hayan iniciado en remisión completa o en el post TAMO, y mantenerlo en los que lo hayan iniciado en respuesta parcial luego de la inmunquimioterapia de inducción.
- Se podrá considerar la suspensión del mantenimiento en aquellos pacientes que se encontraran en etapas avanzadas del mismo (ejemplo habiendo cumplido 18 meses).
- Preferentemente realizar mantenimiento con la formulación SC a fin de acortar el tiempo de permanencia del paciente en el hospital de día.

Otras recomendaciones generales

- En caso de saturación del sistema de salud que imposibilite la continuidad de los tratamientos, se sugiere jerarquizar aquéllos que tengan una intención curativa y/o de subtipos agresivos por sobre los indolentes, siempre aplicando el mejor criterio médico.
- En cuanto a los tratamientos radiantes, éstos 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.
- Se recomienda a los hematólogos que incluyan en las evoluciones de sus pacientes la aclaración que las decisiones fueron tomadas en el marco de la pandemia por SARS-CoV-2, a fin de protegerse legalmente frente a eventuales demandas futuras por alguna abstención o retraso terapéuticos.

Bibliografía

1. Willan J, King A, Hayes S et al. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. Br J Hematol. 2020.
2. Recomendaciones del Comité Científico del grupo GELTAMO para el manejo de los pacientes con linfoma durante la crisis del COVID-19. Grupo GELTAMO, 2020.
3. Coronavirus-COVID 19 & Lymphoma. Lymphoma Australia Statement Around Coronavirus-COVID 19. March, 2020.
4. Talha Khan Burki. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. Lancet. April, 2020.
5. 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.
6. Luminari S, Smith E. The effect of COVID-19 on the management of patient with lymphoma. Lymphoma Hub. March, 24, 2020.
7. 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.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Leucemia linfática crónica (LLC)

Subcomisión de LLC-SAH



HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: 25
Abril 2020

Los pacientes con LLC, ya sean tratados o no, tienen inmunodepresión, por ende, un mayor riesgo de enfermedad grave por COVID19, pero quizás haya un riesgo menor para la LLC que para aquellos con afecciones cardíacas o pulmonares.

Recomendaciones generales

- Sugerimos en aquellos pacientes sintomáticos que requiera imperiosamente tratamiento no administrar quimioinmunoterapia, sí la utilización de inhibidores BTK, ibrutinib.
- En aquellos que están bajo tratamiento con ibrutinib se recomienda no suspenderlo.
- No hay datos científicos disponibles sobre prevención primaria profiláctica de infecciones con gammaglobulina endovenosa o subcutánea en pacientes inmunocomprometidos o inmunocompetentes en el contexto de esta pandemia por COVID 19.
- Sí sugerimos continuar en aquellos pacientes con LLC, con hipogammaglobulinemia < 400 mg/dL e historia de infecciones que requieran antibióticos, con las infusiones profilácticas de gammaglobulina endovenosa o subcutánea.
- Se recomienda la administración de la vacuna antigripal y antineumocócica.

Bibliografía

1. ASH: COVID-19 and Indolent Lymphomas: Frequently Asked Questions. Experts: Ranjana Advani,

Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

Subcomisión de LMC-SAH



HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: 26
Abril 2020

Recomendaciones generales

- Los pacientes con LMC no parecen tener mayor riesgo de contraer COVID-19, aunque los datos son limitados. Ni la fase crónica de la LMC ni los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) parecen inducir un estado de supresión inmune clínicamente significativa. 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.
- LMC tratados con ITK: no interrumpir el tratamiento con ITK a menos que el equipo tratante lo solicite en caso de COVID-19 confirmado, ya que puede ser necesario un ajuste del mismo. No hay datos publicados sobre el curso de la infección por COVID-19 en pacientes con LMC y los informes son raros. De manera tranquilizadora, muy pocos pacientes con LMC en la terapia ITK se infectaron en la provincia de Hubei en China, y el resultado fue similar a la población general.
- 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. La enfermedad no debe tener un impacto negativo en el triaje.
- El diagnóstico de LMC o el tratamiento para LMC solo, no implica un grupo de riesgo.
- Los pacientes no deben interrumpir o reducir su medicación sin el consejo de su especialista.

Bibliografía

1. WHO website: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
2. CDC website: <https://www.cdc.gov/coronavirus>
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Enfermedades mieloproliferativas

Subcomisión de NMP Phi negativas-SAH



HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: 27-28
Abril 2020

Pacientes con sospecha de NMP y diagnósticos recientes

- Postergar estudios diagnósticos anátomo patológicos y moleculares en pacientes asintomáticos y con valores no extremos, sin leucocitosis, en quienes no cambiaría en forma inmediata la conducta terapéutica.
- Se recomienda estudio molecular bcr-abl en pacientes con alta sospecha diagnóstica de LMC.
- Pacientes con sospecha de PV: se recomienda iniciar bajas dosis de AAS y demorar el inicio de flebotomías o citorreducción, considerando un hematocrito diana de 50%, salvo en pacientes con criterios de alto riesgo trombótico.
- Pacientes con sospecha de TE: se recomienda iniciar bajas dosis de AAS e iniciar tratamiento citorreductor sólo en pacientes con criterios estrictos de alto riesgo trombótico y / o recuento de plaquetas $> 1.500.000/\text{mm}^3$.
- Pacientes con sospecha / diagnóstico reciente de mielofibrosis: se sugiere priorizar el tratamiento sintomático de la anemia mediante el uso de eritropoyetina, danazol, corticoides, y el uso eventual de citorreducción con hidroxiurea en pacientes con esplenomegalia sintomática, intentando postergar el inicio de tratamiento con ruxolitinib, considerando la necesidad de controles frecuentes que esto impone y el riesgo de aumento de requerimiento transfusional al inicio de dicho tratamiento.

Pacientes con NMP en seguimiento

- NO discontinuar los tratamientos citorreductores con hidroxiurea o interferón iniciados.
- Intentar aumentar el intervalo entre los controles de hemograma en pacientes que se encuentren es-

tables con su tratamiento. Lo mismo en pacientes con tratamiento de larga data con ruxolitinib.

- En pacientes bajo tratamiento con ruxolitinib se podría considerar interrupción del tratamiento, con descenso paulatino de la dosis, si se encuentra en las 2-4 primeras semanas del tratamiento, a fin de evitar los controles semanales y el aumento de requerimiento transfusional durante el pico esperado de circulación de Covid-19.

Pacientes con NMP que requieran anticoagulación

- Actualmente no existen trabajos que avalen el uso de DOACS en primera línea de tratamiento.
- Citorreducción en el caso de no haberla iniciado anteriormente.
- En pacientes bajo tratamiento estable con dicumarínicos (últimos 3 valores de RIN en rango) y enfermedad de base controlada, se recomienda dilatar los controles cada 6 semanas.
- En pacientes que requieran internación para manejo de anticoagulación:
 - Trombosis venosa esplénica con signos de hipertensión portal y/ o antecedente de sangrado digestivo se sugiere manejo inicial con heparina de bajo peso molecular (HBPM), por tiempo indefinido, dependiendo del contexto clínico del paciente.
 - Trombosis venosa en sitios inusuales (senos venosos cerebrales, esplénica sin HTP); extensa de miembros inferiores; tromboembolismo pulmonar de riesgo intermedio, siempre dependiendo de las condiciones clínicas del paciente, se sugiere tratamiento con HBPM por 7 días y luego evaluar el uso de anticoagulantes orales directos (AOD) respetando dosis y las contraindicaciones en cada caso.
- Pacientes con TVP /TEP de bajo riesgo con ma-

nejo ambulatorio: se recomienda iniciar AOD respetando dosis y contraindicaciones en cada caso, exceptuando aquellos pacientes bajo tratamiento con ruxolitinib, por interacción con incremento potencialmente relevante de la concentración sanguínea del anticoagulante. En este caso, deberá seguir bajo tratamiento estándar.

- Trombosis arterial: tratamiento estándar con HPBM/dicumarínicos dependiendo de cada caso en particular.

Pacientes con NMP infectados con COVID-19

- Algunos reportes sugieren NO suspender tratamientos crónicos en los pacientes con formas leves de la enfermedad (ruxolitinib).

- 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 en evaluación para tratamiento de Covid-19.
- Dadas las interacciones de los AOD y antagonistas de la vitamina K con los tratamientos antivirales, se recomienda rotar dichos tratamientos antitrombóticos a HBPM en pacientes internados con diagnóstico de Covid-19 que puedan requerir terapia específica.

Bibliografía

1. ASH: COVID-19 and Myeloproliferative Neoplasms: Frequently Asked Questions. Input from Ruben Mesa, Alberto Alvarez-Larran, Claire Harrison, Jean-Jac-

ques Kiladjian, Alessandro Rambaldi, Ayalew Tefferi, Alessandro Vannucchi, Srdan Verstovsek and Tiziano Barbui.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



Riesgo y consenso de grupos de riesgo

No existen datos a la actualidad que indiquen que los pacientes con SMD o afecciones relacionadas tienen más probabilidades de contraer COVID-19 que los pacientes con médula ósea completamente funcional. La neutropenia y los defectos funcionales de neutrófilos que tienen muchos pacientes con SMD aumentan el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas en un grado mucho mayor que el riesgo de infecciones virales. Los pacientes con SMD que se han sometido recientemente a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas tienen un riesgo notablemente mayor de infección viral y es probable que este riesgo se extienda a los coronavirus. Por lo tanto, es razonable suponer que los pacientes con SMD, particularmente aquellos que son más linfopénicos o que se sometieron a un trasplante en el último año, están comprometidos en su capacidad de contener el virus una vez infectados, y tienen una mayor probabilidad de hospitalización y posible necesidad de cuidados intensivos. 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 criteriosa evaluación riesgo/beneficio con cada intervención individualizando la situación integral de cada paciente, consensuando con las familias nuestras decisiones.

Recomendaciones generales:

- Los pacientes con SMD en seguimiento o tratamiento deben seguir las mismas recomendaciones generales.
- Recibir la vacuna anti gripal y anti -neumococo, según las recomendaciones del Ministerio de Salud de Nación.

Pacientes con SMD que no estén actualmente bajo tratamiento activo, que reciben medicación oral o soporte con factores estimulantes:

- Se recomienda visita médica telefónica para evitar el riesgo de visitas programadas para monitoreo en los centros de salud.
- Se recomienda el retiro de receta y/o medicación por sus familiares.
- Se recomienda considerar aquellas terapias que reduzcan la necesidad de transfusión (ej eritropoyetina).
- Pacientes en tratamiento con eritropoyetina, o lenalidomida, otros factores hemopoyéticos o transfusiones, sugerimos 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 a si determinarán necesidad de controles o consultas más frecuentes.

Pacientes con SMD que estén en tratamientos activos o que reciben transfusiones:

- Se recomienda continuar su plan de tratamiento, asistiendo a cualquier cita programada, a menos que se indique lo contrario por un miembro de su equipo de atención médica.
- Pacientes con SMD de alto riesgo deberían iniciar el tratamiento hipometilante sin demora y sin ajuste de dosis.
- Se recomienda mantener un objetivo de hemog-

lobina de 7gr/dl o más bajo en aquellos pacientes que lo toleren. En pacientes con comorbilidades (ej: enf 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 consolidación con trasplante de CPH se recomienda discutir su ingreso con el equipo de trasplante.

Bibliografía

1. <https://www.mds-alliance.org/news/coronavirus-covid-19-guidance-for-patients-and-caregivers/>
2. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
3. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/ciudadania.htm> - Instituto de Salud Carlos III – COVID-19
4. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/Biblioteca/Paginas/Guia-COVID.aspx>
5. www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf
6. 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*



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Mieloma múltiple

Grupo Argentino de Mieloma Múltiple (GAMM-SAH)



HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: 31-32
Abril 2020

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 en primera línea

1. Pacientes candidatos a trasplante autólogo

- En estado de pandemia por SARS-Cov-2/COVID19 se recomienda considerar diferir el proceso de trasplante incluyendo la 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 trasplante 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 enfermedad mínima residual (EMR) negativa.

2. Pacientes no candidatos a trasplante 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.

Recomendaciones en recaída

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

2. 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, es decir, ixazomib,

si es posible.

3. Cambiar a la administración mensual de daratumumab lo antes posible.

- 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.

Vacunación

- Recomendar la vacunación antigripal y anti-neumocócica y corroborar esquema de vacunación postrasplante.

Bibliografía

1. Lonial S, Dhodapkar MV, Rajkumar SV. Reply to N. Biran et al. J Clin Oncol. 2020 Mar 11; JCO2000042.
2. 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.
3. 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).
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.
5. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. Lancet Oncol 2020 March 03.
6. COVID-19 Patient Care Information <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>.
7. Nice guideline (Published 20 March 2020) (www.nice.org.uk/guidance/ng161).
8. Coronavirus disease covid-19: ebmt recommendations (update march 16, 2020).



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



Actualmente no existen recomendaciones firmes que adapten las conductas terapéuticas en los pacientes con fallo medular (por aplasia medular, neutropenia o medicación inmunosupresora) a la actual pandemia por coronavirus COVID-19.

Recomendaciones generales

- 1) En pacientes con aplasia medular severa que requieran tratamiento inmunosupresor, priorizar la combinación de ciclosporina A (CSA) + eltrombopag (ELT) sobre el triple esquema globulina antilinfocitaria + CSA + ELT por permitir un manejo ambulatorio del paciente y requerir menos transfusiones de plaquetas, dada la escasez actual de donantes de sangre.
- 2) Valorar individualmente en cada paciente el riesgo versus el beneficio de las intervenciones más inmunosupresoras, como el trasplante alogénico de CPH.
- 3) Dada la escasez actual de hemoderivados, evaluar una indicación más restrictiva de transfusiones, basándose en los signos y síntomas de las citopenias (fatiga y disnea para la anemia, púrpura cutánea extensa o húmeda para la plaquetopenia) más que en los recuentos del hemograma.
- 4) En pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna y tratamiento bloqueante del complemento (eculizumab), no suspender dicho tratamiento.
- 5) En caso de sospecha de infección (por coronavirus o por otro agente infeccioso), tratar la causa de la infección y mantener el complemento bloqueado -puede requerir dosis adicional del agente bloqueante- para evitar las complicaciones (trombosis, fallo renal agudo) por crisis hemolíticas severas por mayor activación del complemento.

Bibliografía

1. 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.
2. <https://www.aamds.org/webinar-recording/covid-19-update-bone-marrow-failure-and-infectious-diseases>
3. Recomendaciones para prevenir infecciones por coronavirus SARS-COV2 para pacientes inmunodeprimidos. Hospital de Clínicas. División Infectología. 17-03-2020.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

**Trasplante de células progenitoras
hematopoyéticas (TCPH)
Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea
y Terapia Celular (GATMO - TC) - SAH
Comisión de Infecciones en el Paciente
Inmunocomprometido - SADI
Registro de donantes de CPH y Dirección
Científico Técnica - INCUCAI**



HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: 34-37
Abril 2020

Al igual que con epidemias virales similares de origen zoonótico en años recientes, como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), el síndrome respiratorio agudo severo (SARS)-CoV, la nueva cepa de coronavirus SARS-CoV-2 parece ocasionar una infección más grave con resultados potencialmente mortales en pacientes de edad avanzada y pacientes con comorbilidades subyacentes.

El período de incubación (tiempo desde la exposición al desarrollo de los síntomas) oscila entre 2-14 días.

Al momento de la redacción de este documento no se pueden hacer recomendaciones sobre tratamiento antiviral debido a que la información es limitada y proveniente de series de casos. No hay opciones de tratamiento aprobadas en Europa y tampoco hay vacuna disponible.

Varias drogas han sido estudiadas en brotes anteriores de coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) y aunque se ha demostrado algún beneficio, los datos no son concluyentes.

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

La PCR para SARS Cov2 inicialmente se realizó en forma centralizada en el Laboratorio Nacional de Referencia "Instituto Carlos G. Malbrán", desde el 20 de marzo se realiza en forma descentralizada.

Período de evaluación para trasplante paciente/donante

- Durante el período de evaluación para TCPH alogénico el donante tendrá que seguir todas las medidas recomendadas para reducir la posibilidad de infección por Coronavirus, 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 sugiere 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.

ESCENARIO 1- Candidatos a TCPH y los candidatos a terapia celular que presenten síntomas de infección aguda del tracto respiratorio deberán ser testeados para virus respiratorios por PCRY para SARS-CoV- 2.0 por PCR.

- A. PCR SARS-CoV 2 es negativa:** debe quedar en aislamiento social (cuarentena) por 14 días y repetir PCR para SARS-CoV- 2.0 entre 7-14 posteriores al inicio de los síntomas. En caso de ser ambas negativas y el paciente estar asintomático entonces podrá ser candidato a TCHP y terapia celular.
- B. PCR SARS- CoV- 2 es positiva:** (en muestras respiratorias) el trasplante o la terapia celular deberán diferirse hasta que el paciente este asintomático y por lo menos 2 estudios por PCR sean negativos tomados con una semana de diferencia (idealmente 28 días desde el inicio de los síntomas considerando que existen casos con excreción prolongada).

ESCENARIO 2- Candidatos 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 idealmente 21 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 TCHP.
Como en todo paciente con infección viral respira-

toria 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 las 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).**

- 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.
- Si la imagen de tórax es anormal y/o hay síntomas del tracto respiratorio inferior considerar tratamiento.
- Si se detecta en BALSARS-Cov-2, considerar tratamiento.

BAL: no es recomendado 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.

Tratamiento

No existen drogas aprobadas para el tratamiento pero se han realizado estudios con drogas durante brotes por otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) que han demostrado cierto beneficio, si bien no hay datos concluyentes. Varias drogas han sido evaluadas como lopinavir/ritonavir, ribavirina, hidroxiclороquina, interferón alfa y beta, tocilizumab. Otras drogas están en fase III de investigación como remdesivir, favipiravir.

Se deberá individualizar en cada caso la indicación de tratamiento en pacientes sintomáticos y el esquema a indicar. Se recomienda la consulta con el especialista en Infectología.

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 la FDA recomiendan considerar la exposición del donante a la infección. Considerar la historia en los 28 días previos a la donación.

- A. Se sugiere posponer el trasplante en aquellos pacientes en que su enfermedad lo permita.
- B. Se sugiere el testeo para SARS-CoV 2, por técnica de PCR en muestra respiratoria, para los donantes previo al inicio del acondicionamiento del paciente, independientemente de la presencia de síntomas.
- C. En el caso de que los donantes asintomáticos que no puedan testarse se recomienda que posterior a la colecta se criopreserven las células y mantengan en cuarentena por 28 días a la espera de la evolución clínica del donante.
- D. En todos los casos se recomienda un seguimiento de los donantes con una encuesta dirigida a evaluar la posible aparición de signos y síntomas de la infección.
- E. Donante con SARS-CoV- 2 detectado en mues-

tras 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. Podría volver a ser elegido si no tuvo historia de infección respiratoria severa, hayan transcurrido 28 días desde la resolución de los síntomas y se hallan realizado muestras respiratorias para SARS-CoV-2, con 2 PCR negativas.

F. Donante que tuvo contacto estrecho con personas con COVID-19, se debe excluir de la donación por 28 días. En circunstancias especiales podrá considerarse como donante si las muestras respiratorias son negativas para SARS-CoV-2 debiendo contar con 2 PCR separadas por una semana y si el donante se encuentra asintomático. El donante debe ser monitoreado para la aparición de síntomas.

En este momento no se puede determinar cuál es el mejor momento entre la recolección, criopreservación y el inicio del régimen de acondicionamiento. Se estima que el riesgo de transmisión viral por CPH es muy bajo, la FDA no ha reportado casos de COVID-19 por transfusiones.

Bibliografía

1. Per Ljungman, Jan Styczynski, Malgorzata Mikulska. Coronavirus disease covid-19: EBMT recommendations. Update April 7, 2020. EBMT COVID 19 guidelines V6.1 , 2020.
2. José Luis Piñana, Rodrigo Martino, Manuel Lizasoin, 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>
3. COVID-19 rapid guideline: haematopoietic stem cell transplantation. NICE guideline Published: 1 April 2020 .www.nice.org.uk/guidance/ng164
4. ASTCT. Interim guidelines for covid-19 management in Hematopoietic Cell Transplant and Cellular Therapy patients. Version 1.1. March 9, 2020
5. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. 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. 2. Centers for Disease Control. Evaluating and Reporting Persons Under Investigation. March 4, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>.
6. 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.
7. 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 Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Infect Dis.* 2020;221(3):379-88. Epub 2019/09/22.doi: 10.1093/infdis/jiz470. PubMed PMID: 31541573.
 8. Clinicaltrials.gov. Adaptive COVID-19 Treatment Trial. March 6, 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>.
 9. Styczynski J, Mikulska M, Ljungman P. EBMT recommendation on: CORONAVIRUS DISEASE COVID-19: EBMT; 2020 [updated 03/01/2020]. Available from: <http://newsletters.ebmt.org/view.php?J=sdJU-2X80rmN0KWiiCSsZBg&C=WKRf763y9VzwPo-B0anNGjDGA>
 10. 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.
 11. 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.
 12. American Association of Blood Banks. February 25, 2020. Update: Impact of 2019 Novel Coronavirus and Blood Safety. Available from: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>.
 13. Food and Drug Administration. Important Information for Human Cell, Tissue, or Cellular or Tissue-based Product (HCT/P) Establishments Regarding the 2019 Novel Coronavirus Outbreak February 14, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-information-human-cell-tissue-or-cellular-or-tissue-based-product-hctp-establishments>. AU-THORS: Alpana Waghmare on behalf of the American Society of Transplantation and Cellular Therapy Infectious Diseases Special Interest Group (Michael Boeckh, Roy Chemaly, Sanjeet Dadwal, Genovefa Papanicolaou, Steven Pergam). We would like to thank our colleagues for valuable input: Ella Ariza-Heredia, Paul Carpenter, Janet Englund, Stephen J. Forman, Rebecca Gardner, Terry Gernsheimer, Joshua Hill, Mini Khamboj, Michael Linenberger, Catherine Liu, Monzur Al Malki, Ryotaro Nakamura, Chikara Ogimi Miguel Ángel Perales, Bipin Savani, Eileen Smith, Cameron Turtle, Masumi Ueda. Author Affiliations: Alpana Waghmare, MD Assistant Professor, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases University of Washington and Seattle Children's Hospital Assistant Member, Vaccine and Infectious Diseases Division Fred Hutchinson Cancer Research Center, Michael Boeckh, MD PhD Professor, Department of Medicine, Division of Allergy and Infectious Diseases University of Washington Head, Infectious Disease Sciences Program and Full Member, Vaccine and Infectious Diseases Division Fred Hutchinson Cancer Research Center
 14. 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



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



Ante la pandemia COVID-19 declarada el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud y la posterior implementación de cuarentena y distanciamiento social, la medicina transfusional ha sido afectada de la siguiente manera:

- 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.

Respecto de aspectos técnicos para Bancos de Sangre con respecto a COVID-19

La Dirección de Sangre y Hemoderivados sigue los lineamientos de la OPS y el Ministerio de Salud de la Nación a fin de disminuir el riesgo de transmisión de la infección y trabajar sistemática y sostenidamente en la promoción de la donación voluntaria y habitual.

Se sugiere cumplir las siguientes recomendaciones:

- a. Diseñar una agenda de turnos para evitar aglomeración de personas durante la hemodonación.
- b. Al momento de otorgar el turno 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.

1. Elegibilidad de donantes

NO APTOS PARA DONAR

- 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 SARS-CoV-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>).

2. Hemovigilancia

- Solicitar a las personas que han donado sangre recientemente que informen al servicio de sangre si son diagnosticados como caso sospechoso o probable de (COVID-19), dentro de 1 mes de la donación de sangre.

- 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⁽¹⁾.
- Además, recordar infecciones transmisibles por transfusión y los virus emergentes de la región como dengue, zika, chikungunya.

3. 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 hisopeado 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. En la única experiencia publicada hasta la fecha 9 pacientes fueron transfundidos con hemode-

rivados (6 plaquetas y 3 glóbulos rojos) de donantes a los cuales se le confirmó infección por SARS-CoV-2 después de la donación. Ninguno de los receptores desarrolló enfermedad COVID-19.

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.

El consenso actual indica la seguridad de la transfusión de hemoderivados. Sin embargo la evidencia se encuentra en revisión y en aumento, por lo que las recomendaciones son dinámicas y podrían modificarse en el futuro.

4. Soporte transfusional

Se sugiere la implementación de protocolos en el manejo transfusional y manejo del sangrado del paciente; a fin de reducir o eliminar la necesidad de transfusión alogeneica.

Estos objetivos pueden alcanzarse a través de tres pilares:

- optimizar la eritropoyesis del paciente.
- minimizar el sangrado.
- optimizar la reserva fisiológica del paciente (ej: anemia preoperatoria; en las cirugías que pueden reprogramarse, pueden utilizarse alternativas a la transfusión como hierro vía oral o intravenoso a fin de mejorar los valores prequirúrgicos).

5. Uso de plasma de donantes convalecientes de

Soporte transfusional en el paciente crítico con enfermedad grave de riesgo

• Shock séptico:	Temprano (< 6 hs):	Hb 9-10 g/dL
	Tardío (> 6 h):	Hb: >7g/dL
• Neurológico crítico:	TEC/Isquemia cerebral:	Hb >9 g/dL
	HSA:	Hb 8-10 g/dL
• Cardiopatía isquémica:	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⁽³⁾

COVID-19

Un informe reciente de OMS se indica que los primeros resultados con el uso de plasma de convaleciente (CP) 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

1. Lineamiento técnico para Bancos de Sangre, Servicios de Transfusión y Centros Regionales relacionados con el coronavirus SARSCoV-2, responsable de ocasionar la enfermedad por Coronavirus (COVID-19). Ministerio de Salud de la Nación. marzo 2020.
2. Colomina Soler MJ. Patient blood management cap.17 pag:156-165. Medicina Transfusional perioperatorio 2da edición 2019. España.
3. Sanchez Perez CA, y col. Evaluación de la anemia en el paciente crítico. Cap 18 pag. 250-259. Medicina Transfusional perioperatorio 2da edición 2019. España.
4. Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de covid-19. Comité científico para la seguridad transfusional (CCST) Version 1.0-26 de marzo de 2020. Ministerio de Sanidad. España.
5. <https://www.aahitc.org.ar/wp-content/uploads/2020/03/RECOMENDACIONES-DONANTES-DE-SANGRE-ACTUALIZACION-11-03-2020.pdf>
6. http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/Contemplaciones_especiales_COVID-19.pdf
7. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/COVID-19-Toolkit.pdf>
8. Le Chan y col. Transfus Med Rev. 2020.
9. Kwon SY. Vox Sang. 2020.
10. 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]



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



Diferentes estudios han sido publicados respecto a posibles marcadores pronósticos en pacientes infectados con COVID-19, como por ejemplo el Dímero D (DD), y la detección de coagulopatía grave (CID) en pacientes gravemente enfermos^(1,2). Estos resultados preliminares no permiten elaborar recomendaciones en uno u otro sentido. Sin embargo, ante el estado de emergencia sanitaria realizamos una serie de sugerencias prácticas que serán actualizadas regularmente conforme existan avances en la evidencia científica.

1. Marcadores de la coagulación al momento de hospitalización

Tang y colaboradores demostraron que la alteración de los valores de PDF, tiempo de protrombina (TP) y DD al momento de la internación fueron factores relacionados con la muerte en pacientes con COVID-19⁽²⁾. En el caso del DD, la mediana de los no-sobrevivientes fue entre 3 y 4 veces mayor que la de los sobrevivientes [2.12 (0.77-5.27) vs. 0.61 (0.35-1.29), $p < 0.001$]. Más del 70% de los pacientes que no sobrevivieron desarrollaron criterios de CID. En paralelo, un estudio retrospectivo⁽³⁾ detectó, en análisis multivariado, que la elevación del DD al momento de la internación (punto de corte 1 $\mu\text{g/mL}$) fue asociado con incremento de la mortalidad (OR 18,42; IC95% 2,64-128,55, $p = 0,0033$). Es necesario remarcar que el DD puede estar elevado en pacientes añosos y con comorbilidades, dificultando el análisis de su valor como factor pronóstico.

La Subcomisión de H&T recomienda:

- Determinaciones al momento de internar un paciente: TP, TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activado) y recuento de plaquetas. De tener disponibilidad: DD (inmunoturbidimétrico/ELISA), fibrinógeno y PDF.

- Si el nivel de DD es elevado o se detectan otras alteraciones en los parámetros de hemostasia se sugiere monitoreo regular de las mismas, usualmente cada 24-48 horas.
- Si las alteraciones de laboratorio cumplen con los criterios de CID (ver más adelante) se sugiere internación en sala de cuidados intensivos.

2. Profilaxis y tratamiento antitrombótico del paciente con COVID-19

A. Profilaxis antitrombótica en el paciente no grave

Un estudio para evaluar el impacto de la heparina en la mortalidad al día 28 de internación no encontró diferencias entre los que recibieron algún tipo de heparina versus los que no lo recibieron (30,3% vs 29,7%, $p = \text{ns}$)⁽⁴⁾.

La SC de H&T recomienda:

- No uso sistemático de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes internados por COVID-19 no grave.
- Sugerimos evaluar la indicación de tromboprofilaxis según las recomendaciones nacionales⁽⁵⁾.

B. Manejo del paciente crónicamente anticoagulado

La SC de H&T recomienda:

- En pacientes previamente anticoagulados con dicumarínicos o anticoagulantes orales directos, el cambio a heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) durante la internación.

C. Tromboprofilaxis en pacientes con infección severa por COVID-19

La SC de H&T recomienda:

- En pacientes internados en UCI tromboprofilaxis farmacológica con HBPM (evitar con depuración

de creatinina menor a 30 mL/min) o HNF en caso de no existir contraindicación (sangrado activo mayor, recuento de plaquetas menor a $30 \times 10^9/L$).

- Individualizar el tratamiento en pacientes con un recuento de plaquetas entre 30 y $50 \times 10^9/L$.

D. Manejo de coagulopatía grave por COVID-19

En los estudios preliminares publicados, alrededor del 20-50 % de los fallecidos presentaron coagulopatía severa^(3,4). No existe evidencia sólida que indique que la neumonía grave por COVID-19 tiene mayor riesgo de desarrollar una coagulopatía grave que la relacionada a otros agentes virales o bacterianos. Sin embargo, es llamativo destacar que en la epidemia de virus SARS del 2003 sólo el 2,5% de los pacientes con neumonía grave presentaron CID⁽⁶⁾.

En un estudio, los pacientes severamente enfermos con criterios de coagulopatía por sepsis (Tabla 2) o DD mayor a 3 µg/mL que recibieron tromboprolifaxis con algún tipo de heparina tuvieron una reducción del 20% en la mortalidad (32.8% vs 52.4%, $p=0.017$)⁽⁴⁾.

La SC de H&T recomienda:

- Valoración del desarrollo de coagulopatía severa cada 24 horas como factor pronóstico mediante

los índices de la ISTH de CID o coagulopatía inducida por sepsis^(7,8) (Tablas 1 y 2).

- Utilización de profilaxis con HBPM o bajas dosis de HNF en infusión continua -10 UI/kg/h- (excepto que el recuento de plaquetas sea menor a $30 \times 10^9/L$, sangrado activo, fibrinógeno menor a 100 mg/dL, y TP o TTPA >1,5 veces el valor normal)⁽⁷⁾.

3. Manejo de sangrado mayor en pacientes con COVID-19

La SC de H&T recomienda:

- No corregir las alteraciones en los parámetros de la hemostasia en aquellos pacientes que no presenten sangrado.
- Sangrado mayor y fibrinógeno menor a 100 mg/dL: corrección con plasma fresco congelado o concentrado de fibrinógeno.
- Sangrado mayor y recuento menor a $50 \times 10^9/L$: transfusión de plaquetas.
- Pacientes con CID: no recomendamos el uso de antifibrinolíticos por el riesgo de trombosis. No hay evidencia para el uso de factor VII activado recombinante, ya que puede aumentar el riesgo trombótico en pacientes con CID.

Tabla 1. Criterios para CID (índice ISTH)⁽⁹⁾

	0	1	2	3
Recuento de plaquetas $10^9/L$	> 100	< 100	< 50	
PDF o DD	N		< 5 x LSN	≥ 5 x LSN
TP	< 3s	$\geq 3s$ o RIN > 1.3	$\geq 6s$ o RIN > 1.5	
Fibrinógeno	> 1g/L	$\leq 1g/L$		

Aplicar el índice sólo a pacientes con una enfermedad de base conocidamente asociada a CID. Un puntaje ≥ 5 tiene una sensibilidad de 93% y una especificidad de 98% para el diagnóstico de CID. Cedido por Fondevila CG⁽⁹⁾.

Tabla 2. Coagulopatía inducida por sepsis (CIS) (índice ISTH)⁽⁸⁾

	Rango	Puntaje
Recuento de plaquetas $10^9/L$	100-150	1
	<100	2
RIN	1,2-1,4	1
	>1,4	2
Score SOFA	1	1
	≥ 2	2

Criterio diagnóstico de CIS ≥ 4

4. Púrpura trombocitopenica inmune (PTI)

La SC de H&T recomienda:

- Disminuir la exposición a esteroides, especialmente al inicio del tratamiento, con dosis reducidas a la mitad durante dos o tres semanas y rápido descenso. Como alternativa, al inicio, puede usarse: dexametasona 40 mg 4 días y repetir 3 ciclos.
- En caso de falla a corticoterapia dar inicio precoz de romiplostin o eltrombopag como 2ª línea.
- Evitar el rituximab u otro inmunosupresor.
- El paciente con PTI esplenectomizado no está más predispuesto a infectarse con COVID19, pero podrían tener dificultad en el manejo de ciertas infecciones bacterianas.
- Estos pacientes deben estar al día con sus vacunas (Hemophilus influenzae, neumococo, Neisseria meningitidis) y recibir anualmente vacunación antigripal.
- Si la esplenectomía es el tratamiento indicado, posponerla.

IMPORTANTE: cualquier cambio en la medicación para PTI debe ser discutido con el hematólogo y NO suspender medicación a menos que éste se lo indique.

5. Manejo ambulatorio de pacientes anticoagulados

La SC de H&T recomienda:

- Extender el lapso de controles de anticoagulación, considerando el tipo de anticoagulante, motivo de anticoagulación, riesgo de sangrado y labilidad de RIN. Reforzar pautas de alarma y brindar un contacto a distancia ante eventuales complicaciones del tratamiento.
- Evitar la consulta presencial, en especial en ancianos o con factores de riesgo para infección grave por COVID-19. Como opción: consulta de terceros o a distancia -telemedicina- y recetas digitales.
- Evaluar, para aquellos que cuenten con el recurso, el control con dispositivos portátiles (tipo Coagu-check® o similar).
- Recomendar medidas de precaución al momento de la extracción de sangre: evitar aglomeraciones, preferir laboratorios descentralizados y extracción domiciliaria.
- En todos los casos en que la pauta terapéutica elegida difiera de las guías, dejar asentado en la HC que esto se hace en virtud de la pandemia y para

minimizar la exposición social del paciente.

- Ante el posible inicio de tratamientos antivirales contra coronavirus evaluar interacción con anticoagulantes orales directos o dicumarínicos.

A. Fibrilación auricular⁽¹²⁾

- En pacientes bajo dicumarínicos se sugiere extender el intervalo de los controles a 6-8 semanas (RIN lábil o alto riesgo de sangrado) y 10-12 semanas para pacientes usualmente estables. Si no fuera posible, remplazarlos por anticoagulantes orales directos (AOD), si no existieran contraindicaciones.
- En pacientes con AOD se sugiere evitar controles clínicos/analíticos excepto en aquellos pacientes con labilidad en la depuración de creatinina.
- Pacientes que deban iniciar anticoagulación: se sugiere el uso de los AOD si no hubiera contraindicación. Si no fuera posible acceder a los AOD, se sugiere iniciar dicumarínicos siguiendo las recomendaciones detalladas en consideraciones generales. En pacientes con FA no valvular, SIN historia cardioembólica y con CHA2DS2VASC bajo, podría considerarse diferir el inicio de anticoagulación, remplazándolo por antiagregación simple, aunque los casos deberán evaluarse individualmente y no existe consenso en la subcomisión para tal recomendación. Las heparinas o HBPM no son una opción adecuada para el largo plazo.

B. Pacientes con remplazo valvular mecánico

- Se sugiere extender el lapso de los controles de RIN a 4-6 semanas ante RIN lábil o alto riesgo de sangrado, y 8-10 semanas para el resto de los pacientes.

C. Enfermedad tromboembólica venosa (ETE⁽¹³⁾

- En pacientes con ETEV que iniciaron terapia con enoxaparina sugerimos, de ser posible, extender el período de tratamiento inicial más allá de los 7 días (tomando el recaudo de que dicha medida no genere mayor interacción con el sistema de salud) sin migrar a la vía oral. En especial cuando se anticipe la necesidad de interrupciones frecuentes para realizar procedimientos, así como en los pacientes con cáncer.
- En cuanto a la etapa de tratamiento oral, se recomienda utilizar AOD, si no existieran contraindicaciones. Considerando la poca evidencia, la me-

nor eficacia y el mayor sangrado deberá analizarse caso por caso antes de indicar AOD en pacientes con trombosis cerebral o esplácica, sospecha de trombofilia (en especial antifosfolípidos) o trombosis asociada a cáncer cerebral, digestivo o genitourinario.

- Cuando se opte por dicumarínicos para el seguimiento del tratamiento inicial, se recomienda seguir las pautas generales ya mencionadas.
- En pacientes con AOD o enoxaparina se sugiere evitar controles clínicos/analíticos excepto en aquellos pacientes con labilidad en la depuración de creatinina, trombosis extensas al diagnóstico o sospecha clínica de progresión.
- En pacientes bajo dicumarínicos se sugiere extender el intervalo de los controles a 6-8 semanas (RIN lábil o alto riesgo de sangrado) y 8-10 sema-

nas para pacientes usualmente estables. Si no fuera posible, remplazarlos por anticoagulantes orales directos (AOD), si no existieran contraindicaciones.

- Respecto a las consultas relacionadas con la suspensión de la terapia anticoagulante, una consulta de este tipo siempre será larga y presencial, implica ecodoppler de control, laboratorio con impacto en la toma de decisiones, explicar la profilaxis futura, conducta ante embarazo, estudio familiar, etc. En ETEV proximal espontánea o con un desencadenante trivial, se sugiere posponer la decisión, sobre todo en pacientes estables y que no han tenido complicaciones de sangrado. En caso de ETEV provocada o distal, como pauta general se sugiere suspender el tratamiento una vez cumplida la duración mínima recomendada por las guías para cada caso.

Bibliografía

1. 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; 382: 727-733.
2. 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: 844-847.
3. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62
4. Tang N, Huan B, Chen X, Gong J, Dengju L, Ziyong S. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; doi: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print].
5. Vazquez F, Korin J, Baldessari E et al. Recomendaciones actualizadas para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en Argentina. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2020; 80: 69-80.
6. Wong R, Wu A, To KF. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ*. 2003; 326: 1358-1362.
7. Wada H, Thachil J, Di Nisio M et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 761-7.
8. Iba T, Levy JH, Warkentin TE et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019; 17: 1989-1994.
9. Fondevila C. Coagulación intravascular diseminada. *Hematología*. 2018; 22: 37-43.
10. OMS sitio web: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
11. Ministerio de Salud de la Nación sitio web: http://www.msal.gob.ar/index.php?option=com_bes_contenidos
12. Craig T, Samuel W, Calkins H, Chen, Cigarroa, J Cleveland Jr. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019, e125-e151.
13. Witt D; Nieuwlaat R, Clark N, Ansell J, Holbrook A, Skov J. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous Thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood advances*. 2018 15-19.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



Los **pacientes con hemofilia NO tienen un riesgo incrementado** de padecer la enfermedad o de presentar una forma más severa.

Recomendaciones generales

A. Pacientes con hemofilia que actualmente reciben tratamiento con concentrados de FVIII o de FIX recombinantes estándar o de vida media prolongada, CCPa, rFVIIa o emicizumab.

- No hay motivo para modificar el régimen de tratamiento recomendado.

B. Pacientes que reciben tratamiento con FVIII/FIX derivados de plasma.

- La inactivación viral y los procedimientos de eliminación utilizados en su fabricación son suficientes para destruir virus con envoltura lipídica como el SARS-CoV-2.1.
- No se recomienda cambiar de producto.

C. Todas las medidas para reducir la exposición a personas con COVID-19 deberían promoverse de manera proactiva entre todos los pacientes con comorbilidades (enfermedad cardiovascular, hipertensión, enfermedad pulmonar,

obesidad, diabetes, VIH, edad avanzada), o que reciban esteroides y otros fármacos potentes supresores del sistema inmunológico (tener en cuenta pacientes con inhibidor que recibieron recientemente o están recibiendo inmunosupresores como tratamiento de inmunotolerancia).

D. Minimizar la necesidad de visitar a profesionales de la salud en hospitales o consultorios.

La atención no urgente y las cirugías programadas deberían posponerse.

E. El paracetamol se recomienda como antipirético en lugar del ibuprofeno y otros AINEs.

F. En caso de admisión hospitalaria de un paciente con hemofilia infectado con COVID-19

- mantener buena comunicación entre el hospital al que ingresa el paciente y el hematólogo o centro tratante para manejo de la terapia de remplazo.
- informar al equipo si el paciente recibiera tratamiento con emicizumab (debido al riesgo de manejo inadecuado y de malinterpretación de los análisis de hemostasia por parte de profesionales de la salud no familiarizados con este fármaco).

Bibliografía

1. Consejo Asesor Médico de la FMH. Pandemia de COVID-19 (enfermedad del coronavirus 2019) causada por el virus SARS-CoV-2: Recomendaciones prácticas para pacientes con hemofilia. 21 marzo 2020. <https://news.wfh.org/es/pandemia-de-covid-19-enfermedad-del-coronavirus-2019-causada-por-el-virus-sars-cov-2-recomendaciones-practicas-para-pacientes-con-hemofilia-2/>
2. Plasma Proteins Therapy. New Coronavirus (SARS-CoV-2) and the Safety Margins of Plasma Protein Therapies. <https://www.pptaglobal.org/media-and-information/ppta-statements/1055-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-and-plasma-protein-therapies>
3. Meissner and Rosenfield. Webinar: Covid-19 and Bleeding Disorders. 25 marzo 2020. www.youtube.com/watch?reload=9&v=aRdguUvbZpo&feature=youtu.be



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Pacientes pediátricos

Subcomisión de Pediatría-SAH



HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: 46-47
Abril 2020

La enfermedad por COVID-19 también ocurre en niños. El primer caso pediátrico reportado (8-3-2020) fue un paciente con leucemia linfoblástica aguda en Wuhan, China con lesiones pulmonares de rápida progresión que requirió soporte respiratorio⁽¹⁾.

Los niños con enfermedad hematológica podrían tener una susceptibilidad aumentada a la infección con SARS-CoV-2 debido al inmunocompromiso, por lo que es necesario evitar la transmisión intrahospitalaria y la consecuente infección de este grupo de pacientes⁽¹⁾.

Teniendo en cuenta la información formal e informal a la fecha recomendamos principios rectores básicos para el manejo y protección de los pacientes pediátricos y sus familias, enfocados en el profesional sanitario, al cual se sugiere una actualización permanente de estas conductas, las cuales pueden variar según la situación epidemiológica del momento.

Recomendaciones

A. Pacientes no oncohematológicos

- Aquéllos que no requieren control imperioso posponer el control o activar modos de comunicación virtual a fin de evitar exposición del paciente y su familia.
- Los que por su enfermedad de base requieran control imprescindible, ej.: requerimiento transfusional, coordinar el horario de atención y recomendar que el paciente concorra con un solo acompañante.

B. Pacientes oncohematológicos o inmunocomprometidos (grupo muy vulnerable)⁽⁴⁻⁵⁾

- a. Pacientes de reciente diagnóstico.
- b. Paciente recibiendo quimioterapia por cualquier diagnóstico.
- c. Paciente que recibe tratamiento para leucemia o linfoma.

- d. Paciente que ha sido trasplantado (trasplante autólogo dentro de los dos primeros años, trasplante alogénico dentro de los tres primeros años o si se encuentra a menos de un año de suspendida la inmunosupresión) según recomendaciones del GATMO-TC⁽⁵⁾.
- e. Pacientes recibiendo inmunoterapias incluidas CAR-T.
- f. Pacientes recibiendo terapias dirigidas.
- g. Pacientes con inmunodeficiencias congénitas.
- h. Pacientes que se encuentren inmunocomprometidos por otra patología y que puedan ser controlados dentro de nuestra especialidad como, por ejemplo, pacientes con enfermedades reumatológicas.

Recomendaciones específicas en el paciente oncohematológico

- Paciente sin sospecha de COVID continúa el tratamiento de quimioterapia planificado.
- Paciente sospechoso (historia epidemiológica positiva o alguna manifestación clínica) depende del momento de su quimioterapia la conducta recomendada⁽¹⁾:
 1. **Inducción:** previo a comenzar tratamiento de quimioterapia realizar detección de SARS CoV19 y mientras se espera resultado se puede postergar el inicio de quimioterapia de 2-7 días (período de incubación del virus). En caso de epidemiología positiva, la detección viral realizarla lo más cerca posible a los siete días del posible contagio para evitar falsos negativos.
 2. **Consolidación:** previo al inicio de quimioterapia realizar detección viral y no demorar el tratamiento más de siete días.
 3. **Mantenimiento:** realizar detección viral y no retrasar tratamiento más de 14 días.

- En los casos que sea posible, instaurar tratamiento con factores estimulantes de colonias con el objetivo de acortar neutropenia.

Pacientes oncohematológicos con enfermedad por COVID 19

- Si el paciente está en remisión el tratamiento para COVID es prioridad.
- Si el paciente no estuviera en remisión el tratamiento prioritario debe estar basado en lo más crítico para el niño⁽¹⁾.

Cirugía:

Para pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19, si la cirugía debe ser realizada, la preparación para la misma debe ser realizada en la zona exclusiva para pacientes sospechosos/positivos COVID-19 y el transporte a quirófano debe ser realizado

por canal exclusivo designado a tal fin. Se deberán seguir de manera estricta las pautas de control de infecciones durante la anestesia y cirugía con una apropiada desinfección del quirófano luego del procedimiento⁽⁶⁾.

Radioterapia:

Se considera que el efecto de la radioterapia en el sistema inmunológico es menor que el de la quimioterapia, por lo tanto, es razonable continuar con el tratamiento radiante según el plan asignado al paciente. Sin embargo, la quimioterapia post-radiación podría ser retrasada, lo mismo que para aquellos niños que están por comenzar su tratamiento y el mismo no sea de urgencia⁽⁶⁾.

Pacientes trasplantados:

Se recomienda seguir las normas del GATMO-TC.

Bibliografía

1. Yulei He, Zhi Lin, Daolin Tang, Yang Yang, Tianyou Wang, Minghua Yang. Strategic plan for management of COVID-19 in paediatric haematology and oncology departments. Lancet Haematol. 2020 Published Online April 1, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30104-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30104-6).
2. Lu X1, Zhang L1, Du H1, Zhang J2, Li YY2, Qu J2, Zhang W2, Wang Y2, Bao S2, Li Y2, Wu C2, Liu H2, Liu D3, Shao J2, Peng X2, Yang Y4, Liu Z1, Xiang Y1, Zhang F1, Silva RM5, Pinkerton KE5, Shen K6, Xiao H7, Xu S7, Wong GWK8; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
3. Adriana Balduzzi, Attilio Rovelli, Carmelo Rizzari, Serena Gasperini, Maria Luisa Melzi, Andrea Biondi. Management of the COVID-19 outbreak in a pediatric hemato-oncology department Early experience in protecting immunocompromised patients in Lombardia, Italy. SEOHP. Coments. Letter. March 14, 2020.
4. COVID-19 guidance for children and young people with cancer undergoing treatment. Children's Cancer and Leukemia Group. <https://www.cclg.org.uk/Coronavirus-advice>.
5. SAH, GATMO-TC, SADI. Recomendaciones por el nuevo coronavirus SARS-COV2 en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y oncohematológicos versión 1. 22-03-2020. http://www.sah.org.ar/pdf/Recomendaciones_Coronavirus_SARS_CoV_en_HIC_y_TCPH_1-223-2020.pdf
6. Chao Yang, Changchun Li, Shan Wang. Clinical strategies for treating pediatric cancer during the outbreak of 2019 novel coronavirus infection. Pediatr Blood Cancer. 2020;67: e28248. <https://doi.org/10.1002/pbc.28248>.
7. <https://www.sadi.org.ar/novedades/item/954-recomendaciones-inter-institucional-para-laprevention-de-covid-19-sadi-sati-adecei-ine>
8. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; published online Feb 3. DOI:10.1038/s41586-020-2012
9. Casanova M et al. How young patients with cancer perceive the Covid-19 (coronavirus) epidemic in Milan, Italy: is there room for other fears? Pediatr Blood and Cancer <https://doi.org/10.1002/pbc.28318>



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

Volumen 24

Número Extraordinario

COVID-19: 48-49

Abril 2020

La revista *HEMATOLOGÍA* es el órgano oficial de difusión de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). La versión impresa de Hematología se distribuye gratuitamente a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología, bibliotecas médicas y universitarias. La versión electrónica es de acceso abierto. En ella se publican trabajos relacionados con la especialidad, siempre que se ajusten a los requerimientos científicos y técnicos establecidos por el Comité Editor.

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema.

La Revista Hematología publica 3 números ordinarios por año y 1 o 2 suplementos extraordinarios. Se publican luego de su evaluación artículos originales de investigación científica, revisiones, de pediatría en hematología, de nuevas drogas en hematología, de laboratorio, casos clínicos e imágenes en hematología que no hayan sido publicados en otra revista o medios de divulgación.

Los trabajos son sometidos al arbitraje de dos jueces pertenecientes al comité científico asesor, de trayectoria reconocida en el tema que permanecerán anónimos en un proceso doblemente ciego y abierto de evaluación (el autor no conocerá la identidad del juez, ni el juez la identidad del autor).

Los jueces dentro del mes de recibidos el mismo se expedirán como trabajo aceptado sin modificaciones, aceptado con modificaciones o rechazado. El fallo es inapelable. En caso de discrepancia entre los jueces, se convocará a un tercer juez.

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.

Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

- 1) Artículos originales
- 2) Yo opino
- 3) Ateneos Anatómo-clínicos de la residencia
- 4) Editorial
- 5) Actualizaciones y/o revisiones
- 6) Hematología Pediátrica
- 7) Drogas Nuevas en Hematología
- 8) Comunicaciones breves
- 9) Laboratorio
- 10) Historia de la Hematología
- 11) Reportes de casos, Resolución de problemas clínicos
- 12) Imágenes en Hematología
- 13) Correo de lectores

- 1) Los artículos originales deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultáneamente a ninguna otra revista antes de conocer la decisión de aceptación o rechazo por parte de la Revista Hematología.

Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Las tablas y leyendas de las figuras deben ir en páginas separadas del texto principal.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento: a) Título (en castellano y en inglés); b) Resúmenes (en castellano y en inglés); c) Introducción; d) Material y métodos; e) Resultados; f) Discusión; g) Bibliografía.

Título: Deberá ser consignado con mayúsculas y sin abreviaturas, será breve y preciso. En renglón aparte se detallará la nómina de autores, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre. A continuación el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo, la dirección con código postal, mencionando el país de origen y el correo electrónico del autor responsable.

Resumen: Cada trabajo deberá presentar un resumen en castellano el cual proporcionará por sí mismos una idea concisa de cada uno de los puntos antes mencionados. No debe ser más extensos de 400 palabras. Deberán consignarse 3 a 5 palabras claves al pie del Resumen, utilizando términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

También deberá incluirse un resumen en inglés incluyendo el título completo del trabajo y 3 a 5 palabras claves.

Introducción: Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

Materiales y Métodos: Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del comité de ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

Resultados: Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. Las tablas deberán presentarse en hojas individuales, confeccionadas en forma clara. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

Discusión: Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

Referencias: Los autores son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final.

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13.

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ffirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Las citas deben estar referenciadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice

- 2) La sección Yo opino está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor. La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 3) Los ateneos anatómo-clínicos deberán ser escritos con el mismo formato gráfico y se procederá de la misma forma que los artículos originales.
- 4) Las Editoriales serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión que no supere las 2.000 palabras, con un máximo de 5 citas bibliográficas, el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.
- 5) Las Actualizaciones y/o revisiones deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 5.000 palabras.
- 6) La sección Hematología Pediátrica: Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 7) La sección Drogas nuevas en Hematología será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 8) La sección Comunicaciones breves deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.
- 9) El Laboratorio en Hematología estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 10) La sección Historia de la Hematología deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales esta destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 11) Los Reporte de casos - Resolución de problemas clínicos no deberán exceder de 8 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 12) Las Imágenes en Hematología: estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole. La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 13) En la sección Correo de lectores se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

Conflicto de Interés

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista Hematología desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto.

NO está permitido que el trabajo enviado a Hematología sea enviado a otra revista

El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

- 1) Empleado
- 2) Consultor
- 3) Propiedad accionaria
- 4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
- 5) Honorarios por conferencias (Speaker)
- 6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)

Cesión de derechos de autor

Todo el material publicado en la revista Hematología (versión electrónica y versión impresa), será cedido a la Sociedad Argentina de Hematología. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviara a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación.

Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: revista@sah.org.ar

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA

Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina

E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The journal *HEMATOLOGÍA* is the official body of communication of the Argentinean Society of Hematology (SAH). The printed version of *HEMATOLOGÍA* is distributed free of charge to members of the Argentinean Society of Hematology and to medical and university libraries. The electronic version is completely free of access.

The reception of articles will be done through the OJS system in the official website of the *REVISTA HEMATOLOGÍA*: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and request assistance to the mails indicated. No article will be received outside the OJS system. This journal publishes hematology-related works, provided they meet the scientific and technical requirements set by Editorial Board. The journal releases 3 ordinary issues per year plus one or two extraordinary supplements.

After their evaluation, the journal publishes original articles related to scientific research, reviews, pediatrics in hematology, new drugs in hematology, laboratory, clinical cases and images in hematology that have not been published in another magazine or media.

All original works undergo arbitration by two judges, members of the Scientific Advisory Committee, professionals with recognized expertise on the matter that will remain anonymous in a double-blind and open process of evaluation (the author does not know the identity of the reviewer, nor the reviewer the identity of the author).

Within a month of submission, the judges will issue the work as: approved without modifications, approved with modifications or rejected. This decision is final. In case of disagreement between the judges, a third one will be summoned.

The journal accepts the publication of works from non-Spanish speaking authors in English.

Currently, the sections of the journal *HEMATOLOGÍA* are:

- 1) Original articles
- 2) My opinion
- 3) Anatomic-clinic discussion of the hematology fellowships
- 4) Editorial
- 5) Updates and/or revisions
- 6) Pediatric Hematology
- 7) New Drugs in Hematology
- 8) Brief communications
- 9) Laboratory
- 10) History of Hematology
- 11) Case reports, clinical problem resolution
- 12) Imaging in Hematology
- 13) Letters to the Editor

1) Original articles submitted for publication must be unprecedented and must not have been submitted to any other publication. Simultaneous submission should also be avoided as long as the article is under review from the Journal *HEMATOLOGÍA*.

Works should be typed on Word format, double-spaced, Times New Roman, size 12 typeface, with 3-cm wide margins and a maximum of 4 000 words, including tables and bibliography. Tables and figure legends must go in separate pages from the main text.

Works must be developed according to the following arrangement: a) Title (in Spanish and English); b) Abstract (in Spanish and English); c) Introduction; d) Materials and Methods; e) Results; f) Discussion; g) Literature cited.

Title: Write the title in capital letters without abbreviations; it should be brief and precise. In a separate line, list the authors separated by commas: the complete last name first, and then the initial of the name. Then, detail the name of the institution (without abbreviations), the place where the work was carried out, the address and P.O. box, the name of the source country and the author's e-mail.

Abstract: Works should include an Abstract in Spanish that must provide a concise idea of each of the items mentioned above. It should not exceed 400 words. Include a footnote of 3 to 5 keywords in the Abstract, using terms of the Medical Subjects Headings from Index Medicus.

You should also include an Abstract in English, specifying the complete title of the work and 3 to 5 keywords.

Introduction: It is a brief summary of the state of the art of the subject to be addressed and the objectives of the work.

Materials and Methods: Clearly describe the study population used in the work (control and patient groups), the methodology used and the statistics methods employed in the result assessment. In this section you must include a statement indicating the approval of the institution's Ethics Committee or relevant authority. In addition, you should also state that a written informed consent was obtained from every patient and that the study protocol was performed according to the ethics standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

Results: The results must be clearly expressed in quantitative form, using numerical values (using standard international units), tables and/or graphics. Tables should be clear and presented on individual pages. Tables exceeding the size of a page of the Journal will not be accepted. Abbreviations and symbols must be specified in the text or on table footnotes.

Discussion: This section analyses the results and facts directly related to them, the relationship between the results and the objectives initially stated and their comparison with previous established knowledge.

References: The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only include the references mentioned in the article; they must be in numerical order and consecutively arranged. You must list the names of the authors first, separated by commas: last name first, followed by the initials of the first name. If the authors are more than 6, only mention the first 3 followed by the acronym «et.al.». Then, write the title of the article followed by the abbreviated name of the journal according to the «Index Medicus»; the year of issue, semicolon, Volume number, colon, first page, dash, last page. Eg. *Kaldor JM, Day EN, Clarke EA et al. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl J Med 1990; 322:7-13.*

If the reference is a book, indicate: the name of the author/s, chapter title, book title, editor/s, publication year, page numbers separated by dash, issue number if this is not the first edition, publishing house and city. Eg. *Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Firtie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.*

Quotes must be referenced in the text between parentheses and using superscript format.



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: 50-51
Abril 2020

- 2) The section "My opinion" expresses the opinion of an expert about a controversial issue commissioned by the Editorial Board. Disagreement with this opinion can be expressed through the section "Letters to the Editor". This section has a maximum of 3 000 words. You must use the graphic format of the original article.
- 3) The anatomico-clinic discussions of the hematology fellowships must follow the same graphic format and guidelines as the original articles.
- 4) Editorials are commissioned by the Editorial Board. The title and text should be similar to that of a monograph, not exceeding 2 000 words with a maximum of 5 literature references, indicating the name of the author, his/her address, P.O. box and e-mail address.
- 5) Updates and/or revisions must follow the graphic format of the original articles. It should not exceed 5 000 words.
- 6) The section "Pediatric Hematology" reviews topics related to hematology and clinical cases in children. It must follow the graphic format of the original articles.
- 7) The section "New drugs in Hematology" is an update on new drugs used in this specialty. It is commissioned by the Editorial Board. Extension should not exceed 3 000 words and it must follow the graphic format of the original articles.
- 8) The section "Brief communications" must follow the same graphic format as the original articles. It should not exceed 2 000 words and its abstract should not be longer than 200 words.
- 9) The section "Laboratory in Hematology" presents a data sheet of a trial used in Hematology laboratories. It is commissioned by the Editorial Board. It must present an introduction, the basis for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and its clinical interest, and up to 4 literature references. Extension should not exceed 3 000 pages. It must follow the same graphic format as the original articles.
- 10) The section "History of Hematology" must follow the same graphic format as the original articles and is intended to divulge the development of Hematology in Argentina. Its extension should not exceed 4 000 words.
- 11) The section "Case reports, clinical problem resolution" should not exceed 8 literature references. It must follow the same graphic format as the original articles.
- 12) "Imaging in Hematology" consists of high quality, in color, photographic material, intended to present diverse issues. It should not exceed 1 000 words and it must be developed in the following order: title, concise text, image, name of the author/s. You can add up to 4 literature references. It must follow the same graphic format as the original articles.
- 13) The section "Letters to the Editor" features opinions on clinical conditions and experiences that might or might not relate to the articles published in the Journal, with a critical, objective and/or educational criterion, accepting the right to rebuttal if it is an opinion about a published work. Extension should not exceed 1 000 words (and up to 4 literature references).

Conflicts of interest

Authors are exclusively responsible for the content, statements and authorship of the published articles, and they must include a written statement clarifying if there is any conflict of interest involved. All participants must include their disclosure in a footnote. From its first edition in 2013, all submissions to be published in the Journal *HEMATOLOGÍA* must include a paragraph at the end of the work where the declaration of conflicts of interest is specified according to the attached model.

You are NOT allowed to send the work that was submitted to *HEMATOLOGÍA* to another journal or publication.

The adapted model of the standards for conflicts of interest proposed by the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as several prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out last year.

We recognize different categories of conflict as detailed:

1. Employee
2. Consultant
3. Share ownership
4. Research Funds for our own studies (the standard does NOT include multicenter, national or international phase II to IV research protocols)
5. Conference fee (Speaker)
6. Advisory Board member

Transfer of copyright

All material published in the journal *HEMATOLOGÍA* (electronic and print version) is transferred to the Argentinean Society of Hematology. In accordance with the copyright Act (Act 11 723), a copyright transfer form will be sent to the authors of approved works, which has to be signed by all the authors before its publication.

Authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or losses of the material that was submitted.

Authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*
 Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina
 E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

NUEVO
PRODUCTO



IDELIB[®]

Idelalisib

MECANISMO DE ACCIÓN INNOVADOR

Idelib[®] es un inhibidor selectivo de la fosfatidilinositol 3-quinasa delta (PI3K δ), que induce la apoptosis e inhibe la proliferación de las líneas celulares derivadas de los linfocitos B malignos

Idelalisib está indicado en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con Linfoma Folicular (LF) refractario a dos líneas de tratamiento anteriores.¹

Idelalisib está indicado en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) bajo las siguientes condiciones¹:

- ▶ *pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento anterior, o bien*
- ▶ *como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento.*

¹ Según último prospecto aprobado por M.S. D.S. ANMAT, Octubre de 2019.

Especialidad medicinal autorizada por el
Ministerio de Salud. Certificado N° 59.078/19



ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA
ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY

**Información del producto
disponible en el código QR**



Uruguay 3698 (B1643EZ), Béccar
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +5411 4723-2830
www.varifarma.com.ar
farmacovigilancia@varifarma.com.ar