

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 1 de 74

CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19

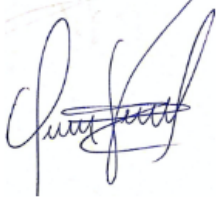
MTT2-PRT-0022

[Versión 2.0]

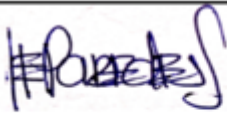
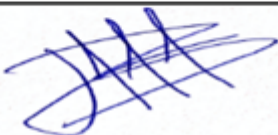
AÑO 2020

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 2 de 74

AUTORES:

Nombre/cargo	Institución	Firma
Dra. Glenda Iralda Espinoza C.	Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca	
Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia	Sociedad de Lucha Contra el Cáncer.	
Dr. Manuel Granja Morán	Hospital Carlos Andrade Marín	
Médico Especialista en Hematología	Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social	
Dr. Mauricio Heredia Fuenmayor	Hospital Carlos Andrade Marín	
Médico Especialista en Hematología	Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social	
Dr. Cesar León Armijos	Hospital Teodoro Maldonado Carbo	
Médico Especialista en Hematología	Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social	
Dr. Andrés Orquera Carranco	Hospital Carlos Andrade Marín	
Médico Especialista en Hematología	Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social	
Dra. Melissa Ortega Espinosa	Hospital Manuel Ygnacio Monteros	
Médico Especialista en Hematología	Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social	

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 3 de 74

Dra. Johanna Paredes Sánchez Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia	Hospital Santa Inés de Cuenca	
Dr. Carlos Plaza Meneses Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia	Hospital General Luis Vernaza Junta de Beneficencia de Guayaquil	
Dra. Johanna Rojas Noboa Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia	Hospital Metropolitano de Quito	
Dra. Paola Velasco Maldonado Médico Especialista en Hematología	Hospital Carlos Andrade Marín Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social	

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 4 de 74

1. Contenido

1. Contenido	4
2. OBJETIVO	5
3. ALCANCE	5
4. MARCO LEGAL	5
5. DEFINICIONES Y/O ABREVIATURAS	5
A. LINEAMIENTOS GENERALES	7
B. INTRODUCCION	8
C. LINEAMIENTOS ESPECÍFICOS/ RECOMENDACIONES.....	9
1. Cambios hematológicos en pacientes con infección por SARS CoV-2 / COVID 19	9
2. Recomendaciones de profilaxis trombótica y coagulopatía en pacientes con infección por SARS CoV-2 / COVID 19	24
3. Uso de plasma convaleciente como terapia de inmunidad pasiva en pacientes con infección por SARS CoV-2 / COVID 19	33
4 Lineamientos medicina transfusional y de donación de hemocomponentes	41
5. Evaluación paciente con Síndrome hemofagocítico con infección por SARS CoV-2 / COVID 19	50
6. Recomendaciones generales en Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y COVID-19	53
7. Recomendaciones en los pacientes Onco – hematológicos	55
D. CONCLUSIONES	69
E. ANEXOS	71

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 5 de 74

2. OBJETIVO

Proporcionar recomendaciones consensuadas y actualizadas con un equipo de hematólogos sobre el tratamiento de COVID- 19 dando respuestas a distintas interrogantes encuadradas en la realidad de la especialidad en el Ecuador, enfocándose en poblaciones y campos específicos.

3. ALCANCE

Trabajadores del área de la salud, especialmente médicos generales y especialistas, enfermeras, que constituyen la primera línea de atención a los pacientes, para estandarizar y mejorar la práctica clínica.

4. MARCO LEGAL

- Constitución de la República del Ecuador
- Ley de Seguridad Pública y del Estado
- Ley Orgánica de Salud
- Reglamento Sanitario Internacional
- Reglamento a la Ley de Seguridad Pública y del Estado
- Manual del Comité de Operaciones de Emergencias - COE
- Norma Técnica de Administración por Procesos y Prestación de Servicios de la Secretaría Nacional de la Administración Pública.
- Estatuto Orgánico de Gestión Organización por Procesos de la Secretaría de Gestión de Riesgos
- Acuerdo N° 00126-2020-Declaratoria de Estado de Emergencia Sanitaria
- Decreto Ejecutivo 2393 Reglamento de Seguridad y Salud de los Trabajadores y Mejoramiento del Medio Ambiente de Trabajo.

5. DEFINICIONES Y/O ABREVIATURAS

- AABB: american association blood banks
- ABVD: doxorubicina, dacarbazina, vinblastina, bleomicina
- AST :aspartato aminotransferasa
- ACE2: Enzima convertidora de angiotensina dos
- ALT: alanina aminotransferasa (ALT),
- AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.
- BID: dos veces al día
- CART: células T con receptor de antígeno quimérico
- CID: coagulación intravascular diseminada⁷
- COVID-19: es la enfermedad infecciosa causada por SARS CoV-2 caracterizada fundamentalmente por síntomas respiratorios de gravedad variable que no había sido detectado en humanos hasta la fecha.
- CGR: concentrado de glóbulos rojos
- CP: concentrado plaquetario
- CRS: síndrome de liberación de citoquinas

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 6 de 74

- ClCr: aclaramiento de creatinina
- CMV citomegalovirus
- DA EPOCH: dosis ajustadas etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab
- EBMT: Sociedad Europea de trasplante de medula ósea y sangre
- EBV Epstein Barr virus
- EPOCH-R: etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab
- ECDC: Centro Europeo para la Prevención de Enfermedades y Control
- ETE: enfermedad tromboembólica
- FDA: food and drug administration
- GM-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos
- HIT: trombocitopenia inducida por heparina
- HSV virus de herpes simple
- HBPM: heparina de bajo peso molecular
- IL: interleucina
- IFN: interferón
- INR: international normalized ratio
- JAK: janus kinasa
- ITK: inhibidor tirosin kinasa
- LDH: lactatodeshidrogenasa
- LLC: leucemia linfática crónica
- LMC: leucemia mieloide crónica
- MCP1: proteína quimiotáctica de monocitos 1
- MERS: síndrome Respiratorio Agudo Grave del Medio Oriente por sus siglas en ingles
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- NMP neoplasias mieloproliferativas
- PDF: productos de degradación de fibrina
- PFC: plasma fresco congelado
- PV: policitemia vera
- PCR: proteína C reactiva
- QD: cada día
- SARS CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave
- SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Grave, hace referencia al virus pandémico del 2002-2003
- q-SOFA o SOFAq: acrónimo en inglés de Quick Sequential Organ Failure Assessment score. Incluye criterios de fácil y rápido cálculo como lo son el nivel de conciencia, frecuencia respiratoria y tensión arterial. Con 2 criterios del q-SOFA se identifica el riesgo de sepsis y se toman conductas como vigilancia estricta de constantes vitales y de parámetros de laboratorio.
- R-CHOP: rituximab, ciclofosfmdida, doxorubicina, vincristina, Prednisona
- RT-PCR: Real time- polymerase chain reaction (reacción de la cadena de la polimerasa en tiempo real)
- SE: sangre entera
- SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto
- SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- STR: sangre total reconstituida

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 7 de 74

- PaO₂/FiO₂: se trata de un cociente que mide indirectamente la lesión pulmonar, en la etapa pediátrica su aplicación más comprobada es como factor pronóstico de mortalidad.
- TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
- TM: transfusión masiva
- TID: tres veces al día
- TNF: factor de necrosis tumoral
- TP: tiempo de protrombina
- TTP: tiempo de tromboplastina
- TVP: trombosis venosa profunda
- TEP: tromboembolia pulmonar
- VSG: velocidad de sedimentación globular
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
- VWf: factor Von Willebrand
- VZV: varicela zoster virus

A. LINEAMIENTOS GENERALES

Médicos hematólogos ecuatorianos se reunieron del 17 de abril al 22 de abril del 2020, con el objetivo de generar mediante consenso, recomendaciones informadas en evidencia para la atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS CoV-2 / COVID 19 en establecimientos de salud con respecto a la especialidad de hematología.

El grupo desarrollador priorizó seies temas que representaban las necesidades urgentes para el país en términos de atención en salud durante la pandemia por SARS CoV-2/ COVID 19, que llegó al país a finales de febrero de 2020.

Todos los tópicos fueron discutidos por los especialistas en subgrupos, donde se discutieron los temas respectivos. Con esto se generan recomendaciones recomendaciones preliminares. Se desarrolló lo siguiente

1. Cambios hematológicos en pacientes con infección por SARS CoV-2 / COVID 19
2. Recomendaciones de profilaxis trombótica y coagulopatía
3. Uso de plasma convaleciente como terapia de inmunidad pasiva
4. Lineamientos medicina transfusional y de donación de hemocomponentes
5. Evaluación paciente con Síndrome hemofagocítico con infección por SARS CoV-2 / COVID 19
6. Recomendaciones generales en Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y COVID-19
7. Recomendaciones en pacientes onco-hematológicos.

Se considera que es éticamente necesaria la emisión de un consenso terapéutico basado en la evidencia disponible, la cual haga énfasis en tratamientos que respeten los principios éticos de beneficencia, no maleficencia y autonomía de los enfermos por COVID-19. En tal virtud, este

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 8 de 74

manual no recomienda ningún tratamiento específico sin que éste haya reunido evidencia científica que justifique su uso. Sin embargo, propondrá algunos tipos de medicaciones que presentan evidencia prometedora para que cada especialista considere su uso dentro de un marco compasivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- Consenso multidisciplinario informado en la evidencia sobre el tratamiento de COVID-19. COE Nacional, Ecuador 2020.

B. INTRODUCCION

Los primeros casos humanos de COVID-19 se identificaron en Wuhan (China) en diciembre del 2019. Aunque China no ha podido confirmar la fuente exacta del virus, las autoridades sospechan que el brote se originó en un mercado de esta ciudad en el que se realizaban "transacciones ilegales de animales salvajes" y que el virus se transmitió originalmente de un animal a un humano. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae. Los coronavirus son una familia amplia de virus, pero se sabe que solo seis (el nuevo sería el séptimo) infectan a las personas.

El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que la **enfermedad por coronavirus 2019 (por sus siglas en ingles COVID-19)**, constituye una emergencia de salud pública de preocupación internacional (PHEIC). El 11 de marzo de 2020, la OMS declara oficialmente la pandemia.

Como toda nueva enfermedad infecciosa emergente ha desafiado al mundo y puesto a prueba a la sociedad en general, su economía y a sus sistemas de salud. Hasta el 19 de abril su tasa de mortalidad se reporta alrededor del 6.9% de todos los casos diagnosticados en el mundo. (1)

En este contexto global, cada una de las distintas disciplinas médicas, están obligadas a dar respuestas desde sus particularidades. Respuestas en forma de recomendaciones lo más apegadas posible a la evidencia científica en el escenario de una emergencia sanitaria. Esto ha llevado a la sociedad médica a ser pragmática sin descuidar la evaluación del riesgo/beneficio de cualquier medida.

Objetivos específicos:

- Puntualizar los cambios hematológicos que se producen en los pacientes con infección por COVID-19 por un estado hipernflamatorio.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 9 de 74

- Sugerir recomendaciones sobre la administración de trombopprofilaxis como forma de enfrentar un aparente estado hipercoagulable descrito (2), así como manejo de la coagulopatía del paciente en el paciente con COVID-19 Generar recomendaciones para la población en general no COVID-19 en cuarentena sobre higiene trombótica en confinamiento.
- Describir el uso de Plasma convaleciente como alternativa terapéutica para la neutralización del SARS-CoV2.
- Establecer lineamientos sobre el uso y la donación de hemocomponentes en los bancos de sangre y servicios de medicina transfusional asegurando seguridad del proceso.
- Evaluar la posibilidad de un síndrome hemofagocítico y plantear tanto su diagnóstico como su tratamiento
- Establecer recomendaciones de pacientes con patologías hematológicas malignas por la alta tasa de mortalidad en pacientes con cáncer. Tanto de manera preventiva como en caso de que contraigan la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Wen Tan C, Guek Hong Low J, Hui Wong W, Ying Chua Y, Li Goh S, Joo Ng H. Critically Ill COVID-19 Infected Patients Exhibit Increased Clot Waveform Analysis Parameters Consistent with Hypercoagulability Authors and affiliations.
- 3.

C. LINEAMIENTOS ESPECÍFICOS/ RECOMENDACIONES

1. Cambios hematológicos en pacientes con infección por SARS CoV-2 / COVID 19

1.1 Hallazgos celulares y morfológicos en infección por COVID:

Durante el período de incubación, generalmente entre el día 1 y 14, cuando no hay síntomas específicos de la enfermedad, el valor de los leucocitos y de los linfocitos es normal o está discretamente disminuido.

Cuando la viremia comienza a incrementarse el SARS-CoV-2 afecta principalmente a los tejidos que expresan altos niveles de ECA como los pulmones, el corazón y el tracto gastrointestinal.

Después de que inician los síntomas, aproximadamente entre los 7 y 14 días empieza un aumento significativo de citoquinas y mediadores inflamatorios que se conoce como “tormenta de citoquinas”. Ésta se caracteriza por niveles muy incrementados de interleucinas (principalmente IL-6, IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón-γ 10 y factor de necrosis tumoral (TNF)-alpha). Esto puede inducir a una apoptosis de linfocitos. Y es aquí cuando la linfopenia aparece de manera significativa.

Los hallazgos hematológicos más comunes son: linfopenia, neutrofilia, eosinofilia, trombocitopenia leve, y se han descrito algunos casos de trombocitosis¹. Los recuentos

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 10 de 74

absolutos de neutrófilos aumentan en los primeros días tras del ingreso ($> 5 \times 10^9 / L$ en 14/40 casos), y comienzan a disminuir una semana después.

Se ha demostrado que los linfocitos expresan el receptor ECA 2 en su superficie; por lo tanto, el virus puede infectar directamente estas células y finalmente producir lisis.

La activación de estas citocinas puede inducir una atrofia de los órganos linfoides, incluyendo el bazo, provocando a su vez apoptosis de los linfocitos.

En un estudio¹ de infección por pseudovirus y virus vivos, se demostró que el SARS-CoV-2 puede infectar a los linfocitos T, éstas fueron infectadas a través de un receptor de membrana de fusión mediada por proteína S y que la infección puede ser inhibida por el péptido EK1.

En el estudio de **Guan y col.** se muestra leucopenia en 33,7% y linfopenia en el 83,2% de los casos, trombocitopenia en 36,2%.²

Wu et al. Mostraron una asociación entre la linfopenia y el desarrollo de síndrome de distrés respiratoria aguda (SDRA)³.

Huang et al.,^[11] y Wang et al. Señalan una asociación entre la linfopenia y la necesidad de ingreso a la Unidad de cuidados intensivos⁴.

La citometría de flujo no demuestra una inversión en la relación de CD4+/CD8+. Sin embargo, hay estudios que sugieren que el SARS-CoV-2 puede afectar la función de los CD4+ helper y de los linfocitos T reguladores. Con esta hiperactivación hay una disminución notable de las células T citotóxicas CD8+.

Con el recuento de los linfocitos se puede predecir la evolución de los pacientes. Se ha propuesto un modelo basado en el recuento de éstos en dos tiempos, los pacientes con menos del 20% en los días 10-12 desde el inicio de los síntomas y menos del 5% entre los días 17-19 tienen el peor pronóstico⁶.

La plaquetopenia se relaciona con severidad en la infección con COVID 19.

Qu et al. Mostraron que la ratio plaquetas/linfocitos surge con un factor pronóstico independiente y que mientras más alto puede sugerir una mayor tormenta de citoquinas por la hiperestimulación plaquetaria.

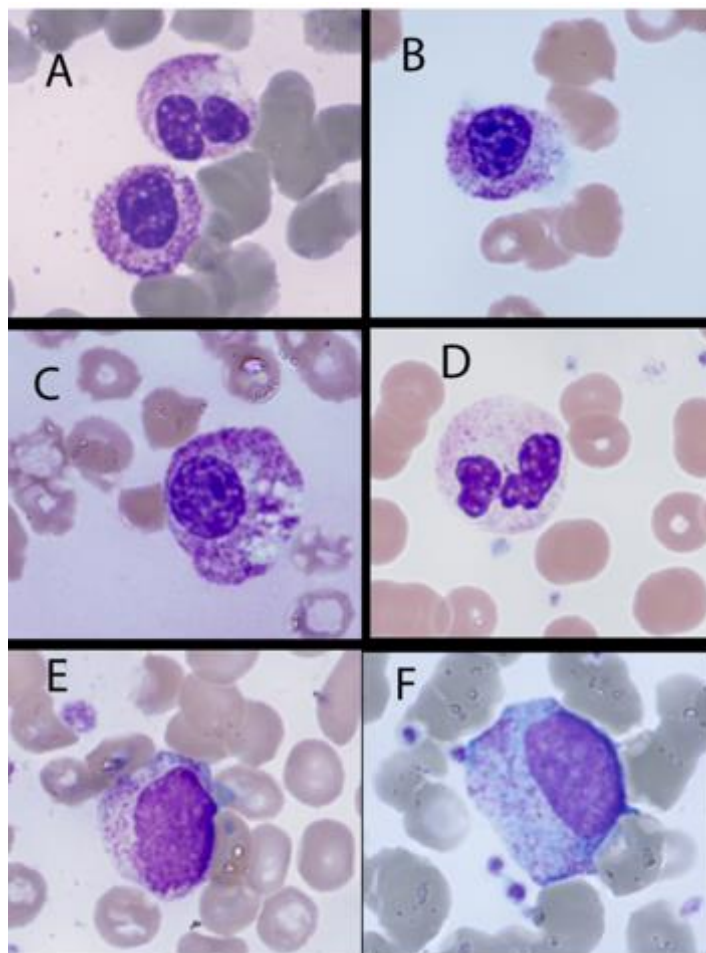
En Italia en la Fondazione Policlinico A. Gemelli de Roma ha reportado, tras a la observación de frotis de sangre periférica, antes de tratamiento antiviral y/o antiinflamatorio, la presencia de anomalías morfológicas de los neutrófilos (Fig.1) y megatrombocitos hiper Cromáticos (Fig2. H) tanto en casos de trombocitopenia como en trombocitosis¹.

Los neutrófilos presentan granulación tóxica y áreas agranulares citoplasmáticas (A, B y C). Además, cayados y desviación a la izquierda con mielocitos y metamielocitos (E y F), en ocasiones ausencia de segmentación nuclear con formas de pseudo-Pelger (D). Se observa

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 11 de 74

también células apoptóticas (Fig.2. I y J). Estos cambios desaparecen con el inicio del tratamiento.

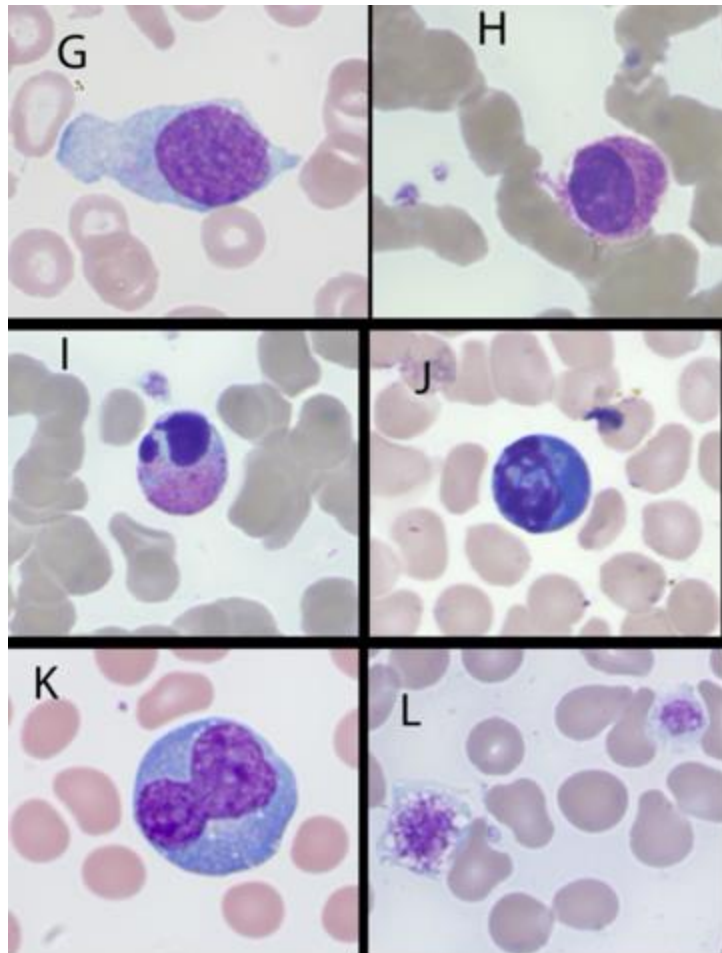
Figura. 1.



Imágenes tomadas Zini, G., Bellesi, S., Ramundo, F. and d'Onofrio, G. (2020), Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. Am J Hematol

En cuanto a los linfocitos se ve un polimorfismo importante (Fig.2): linfocitos grandes granulares, linfocitos atípicos (K), células linfoplasmocitoides (G). Estos cambios se san cuando se dan el tratamiento al presentarse una activación linfocitaria importante.

Figura .2



Imágenes tomadas Zini, G., Bellesi, S., Ramundo, F. and d'Onofrio, G. (2020), Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. Am J Hematol

Puntos claves:

- Presencia de neutrofilia en un inicio con cambios morfológicos importantes como granulación tóxica, desviación a la izquierda, formas pseudo-pelger, células apoptóticas.
- Tras el inicio de tratamiento se evidencian cambios en los linfocitos con presencia de polimorfismo: linfocitos grandes granulares, atípicos y formas linfoplasmocitoides.
- En cuanto a las plaquetas puede haber tanto trombocitopenias como trombocitosis y que ambas pueden empeorar el pronóstico.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 13 de 74

Recomendaciones:

- Solicitar biometría de seguimiento diariamente a los pacientes ingresados con COVID-19
- En la medida de lo posible intentar tener un frotis de sangre periférica (hemograma de Schilling) al ingreso, a los 7 días y al alta de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Zini, G., Bellesi, S., Ramundo, F. and d'Onofrio, G. (2020), Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol*. Accepted Author Manuscript. doi:10.1002/ajh.25824
2. Wang, X., Xu, W., Hu, G. et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9>
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28.
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7.
5. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Mar 13.
6. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID- 19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 33
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15; 395(10223): 497-506.
8. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020 Mar 17.

1.2 Trastornos de la coagulación y COVID-19

La reciente evidencia nos muestra que la forma clínica más severa de COVID 19 puede verse complicada con trastornos de la coagulación, específicamente una forma de coagulación intravascular diseminada, la cual implica un alto riesgo de enfermedad tromboembólica.

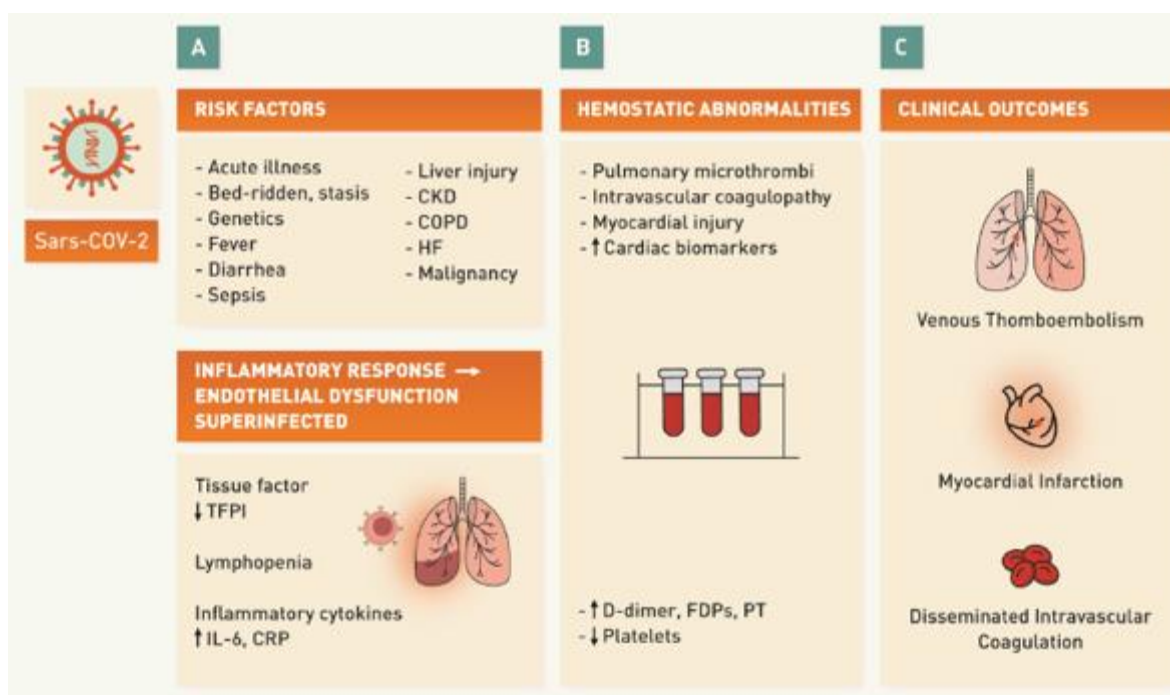


Figura 3: Aspectos Fisiopatológicos que influyen ETE en pacientes con COVID-19. Bikdeli, B et al JACC 2020

En varios estudios publicados a la fecha ^(1,2,3,4), se observan elevaciones del Dímero-D en pacientes enfermos, siendo esta más pronunciada en aquellos casos más severos (dato con significancia estadística). Otro estudio retrospectivo mostro elevaciones del Dímero-D y del tiempo de protrombina más pronunciados en pacientes que requirieron ingreso a la UCI, en relación con los pacientes que no necesitaron ingreso a UCI.

Estudio publicado por Cui la at ⁽¹⁰⁾ reportó la prevalencia de enfermedad tromboembólica en pacientes con COVID-19 severo ingresados en la UCI cerca del 25%, sin utilización de tromboprofilaxis, de los cuales el 40% de ellos murieron.

Niveles elevados de Dímero-D >1.5 µg/mL (rango normal 0.0- 0.5 µg/mL) predijeron una ETE (enfermedad tromboembólica) con una sensibilidad del 85%, especificidad del 88.5% y un valor predictivo negativo de 94.7%.

En otro estudio retrospectivo de Tang et al. que abarca datos de 183 pacientes con COVID-19. Los no sobrevivientes tenían niveles significativamente más altos de dímero D (p <0.05), productos de degradación de fibrina (PDF) (p <0.05), y TP y TTP prolongado (p <0.05) en comparación con los sobrevivientes. Además, el 71.4% de los no sobrevivientes versus el 0.6% de los sobrevivientes cumplieron con los criterios clínicos para la CID durante el curso de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad grave mostraron valores más altos de Dímero D y PDF que aquellos con manifestaciones más leves (p <0.05 para ambas comparaciones) ⁽¹⁰⁾

Un meta análisis de 7 estudios ⁽¹¹⁾, recopilando 1783 paciente de UCI, sin COVID-19, han situado la incidencia de ETE en paciente de UCI del 12.7% (95% CI 8.7-17.5%). Por lo que hay que tomar en cuenta que los pacientes críticos hospitalizados en la UCI tienen un alto riesgo de ETE debido

a ambos factores de riesgo relacionados con el paciente individual (edad, inmovilización, obesidad, antecedentes personales o personales) ETE familiar, cáncer, sepsis, insuficiencia respiratoria o cardíaca, embarazo, accidente cerebrovascular, trauma o reciente cirugía) y factores de riesgo específicos de la UCI (sedación, inmovilización, vasopresores o catéteres centrales).

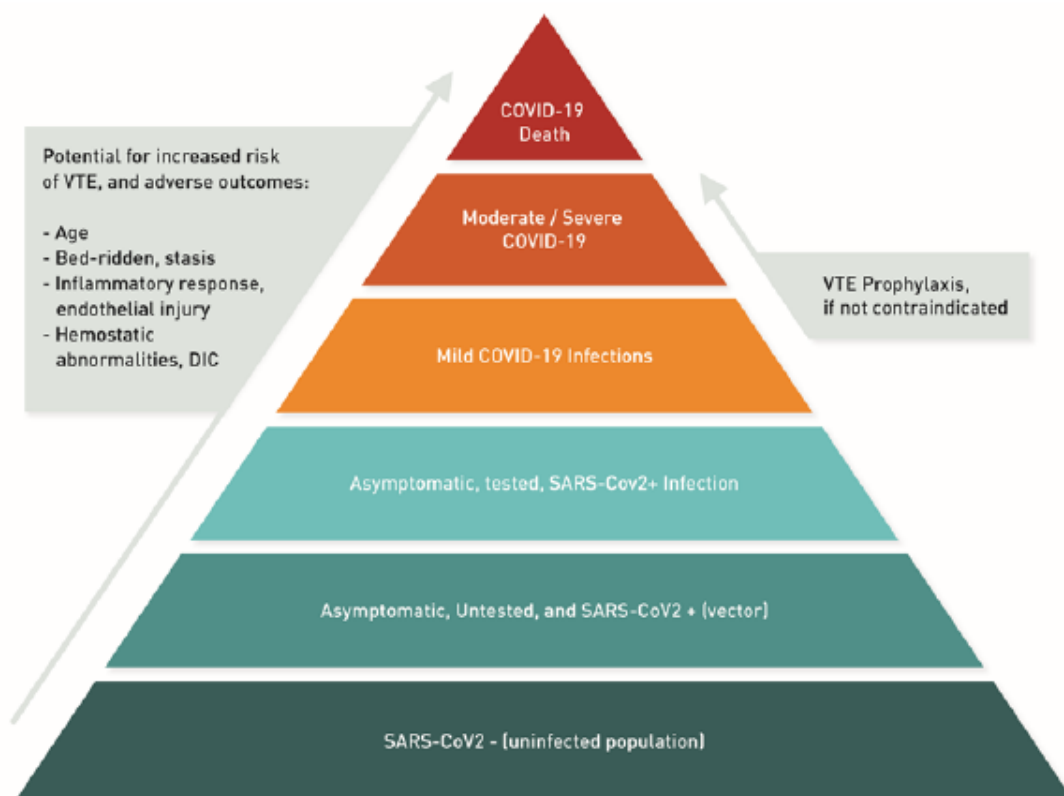


Figura 4: Cuadros clínicos de COVID-19 y sus implicaciones con otros factores de riesgo para ETE. Bikdeli, B et al JACC 2020

Los pacientes en UCI tienen usualmente muchos factores de riesgo trombóticos, sin embargo, la fisiopatología de lo que se conoce en estos días de la enfermedad COVID-19, impresiona que aumenta aún más ese riesgo, entre posibles causas directamente relacionadas al COVID-19 tenemos, daño endotelial, oclusiones/trombosis microvasculares, y eventos autoinmunes.

La coagulopatía asociada a COVID-19 parece ser una característica entre los pacientes que fallecen, en un estudio de 449 pacientes con COVID-19 severo, el tratamiento con anticoagulación, mayormente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) aparenta estar relacionado con una disminución de la mortalidad a los 28 días, en la población que cumplía criterios de coagulopatía inducida por sepsis o con Dímero-D marcadamente alto. ^(2,4)

Por lo tanto, ante el gran riesgo de ETE, la aplicación de tromboprofilaxis farmacológica es obligatoria en pacientes hospitalizados con COVID-19 según las recomendaciones de ISTH

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 16 de 74

(International Society on Thrombosis and Hemostasis). En este contexto, el riesgo de ETE debe evaluarse en todos los pacientes con enfermedades agudas ingresados en el hospital, y la tromboprofilaxis debe administrarse a todos estos pacientes de alto riesgo de acuerdo con las guías de práctica clínica habitual. ⁽⁸⁾

Recomendaciones sociedades internacionales para la tromboprofilaxis en pacientes COVID-19



Todos los pacientes (incluidos los no críticos) que requieran hospitalización deberán de recibir heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas, a menos que tengan alguna contraindicación (sangrado activo o menos de $25 \times 10^9/L$ de plaquetas)



Todos los pacientes hospitalizados deberán de recibir tromboprofilaxis farmacológica, (HBPM o fondaparínoux), a menos de historia de sangrado. Si antecedentes o datos de trombopenia inducida por heparina utilizar fondaparínoux. Si anticoagulación está contraindicada utilizar tromboprofilaxis mecánica. Paciente con COVID-19 severa no deberán recibir tratamiento empírico a dosis terapéuticas sin evidencia clínica de TVP/TEP

Tabla 1: Recomendaciones de la ISTH y ASH para anticoagulación y COVID-19

Un diagnóstico precoz de tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes con COVID-19 con manifestaciones clínicas típicas (deterioro súbito de la oxigenación, dificultad respiratoria o hipotensión) es de vital importancia en la supervivencia de estos pacientes. Aunque los datos publicados son muy limitados, parece razonable pensar que el Dímero-D y su cinética de aumento, junto con las técnicas de imagen recomendadas podrían ofrecer una información útil para la investigación de trombosis venosa profunda (TVP) y/o TEP. ⁽¹²⁾

Además, se debe de evaluar rutinariamente a todos los pacientes con COVID-19 bajo tratamiento con heparina para descartar una trombocitopenia inducida por heparina (HIT) utilizando la puntuación 4T (trombocitopenia, tiempo de caída del recuento de plaquetas, trombosis, otras causas de trombocitopenia). Aunque la incidencia de HIT en este grupo de pacientes aún no se ha determinado, existe un riesgo potencial debido a la desregulación inmune y al síndrome inflamatorio masivo inducido por la infección viral. (8)

En resumen, hay tres aspectos importantes en el manejo de pacientes con COVID-19 y los

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 17 de 74

trastornos de la coagulación:

- 1) Diagnóstico temprano y seguimiento de CID, aplicando la puntuación ISTH (recuento de plaquetas, TP, monitoreo de actividad de fibrinógeno, dímero D, antitrombina III y proteína C)
- 2) Identificación de pacientes en alto riesgo de trombosis, se encuentre hospitalizado o ambulatorio
- 3) Optimización del régimen de trombopprofilaxis (HBPM son los fármacos de elección de primera línea). ⁽¹²⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bikdeli, B., Madhavan, M. V, Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., ... Lip, G. Y. H. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*.
2. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J Engl* 2020 Mar 20.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 28; 395(10229): 1054-1062.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28.
5. Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, van der Werf TS, Boersma WG. Ddimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med* 2012 Jul; 23(5): 436-441.
6. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020 Jan; 4(1): e59-e65.
7. Chen J, Wang X, Zhang S, et al. Findings of acute pulmonary embolism in COVID- 19 patients. *Lancet Infect Dis* 2020; [in press].
8. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020
9. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 Mar 27.
10. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020. 10.1111/jth.14830.
11. Malato A, Dentali F, Siragusa S, Fabbiano F, Kagoma Y, Boddì M, et al. The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. *Blood Transfus*. 2015;13:559-568.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 18 de 74

12. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergeantanis, T.N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziafas, G. and Dimopoulos, M.A. (2020), Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol. Accepted Author Manuscript.

1.3 El papel emergente de los biomarcadores procalcitonina, ferritina y proteína C reactiva en el pronóstico en pacientes con COVID-19

En estos momentos, todos los países están diseñando diferentes estrategias de preparación y respuesta para la identificación, la gestión y la atención de los nuevos casos de SARS-CoV-2. En estas estrategias, como lo menciona la OMS, las pruebas de laboratorio son fundamentales. Los resultados de las pruebas diagnósticas nos permiten conocer el número de casos confirmados en cada uno de los países y territorios; y, por lo tanto, nos permiten saber cómo está progresando la pandemia, planear las estrategias de preparación y respuesta, y evaluar el impacto de estas estrategias. Además, permiten informar las decisiones sobre la hospitalización y el aislamiento de pacientes individuales.

La enfermedad de coronavirus SARS-CoV-2 plantea varios desafíos de diagnóstico debido al período de incubación extendido (aproximadamente 2 semanas) y al tiempo de eliminación viral antes del inicio de los síntomas (aproximadamente 5 días). La duración de la eliminación viral asintomática es variable y puede diferir según el nivel anatómico de la infección (superior versus inferior).

El escaso número de camas en las unidades de terapia intensiva hace de vital importancia poder identificar aquellos pacientes que tienen mayores posibilidades de desarrollar una forma severa de la enfermedad, y de esta manera poder optimizar la utilización de recursos.

La segunda contribución esencial que la medicina de laboratorio podría proporcionar en el diagnóstico de la infección SARS-CoV-2 abarca la estadificación, el pronóstico y el monitoreo terapéutico. No solo las pruebas de RT-PCR serán vitales para verificar el curso de la infección, así como la posible presencia y extensión de la viremia, sino que muchas otras pruebas de laboratorio pueden ayudar a evaluar la gravedad de la enfermedad, además nos ayudan prediciendo el riesgo de evolución.

Se ha observado la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con SARS-CoV-2 grave (80–82). Esta observación, junto con otros parámetros clínicos asociados a casos graves como linfopenia e hiperferritinemia ha llevado a hipotetizar que un subgrupo de pacientes de SARS-CoV-2 puede sufrir un síndrome de liberación de citoquinas.

El síndrome de liberación de citoquinas (CRS por sus siglas en inglés), también denominado tormenta de citoquinas, es un síndrome causado por una respuesta inflamatoria sistémica mediada por citoquinas que puede desencadenarse por una variedad de factores como infecciones y algunos medicamentos. Las citoquinas son proteínas solubles que actúan sobre las células del sistema inmune y que regulan la activación, proliferación y reclutamiento celular. El CRS se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 19 de 74

mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias ¹.

El CRS se describió inicialmente como un efecto adverso de terapias con anticuerpos monoclonales, y es frecuente también en las terapias con células CART (células T con receptor de antígeno quimérico) (84). Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la interleuquina (IL)-6, la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8 también se han descrito durante el CRS. La patogénesis del CRS en pacientes con COVID-19 es todavía desconocida. Sin embargo, las observaciones clínicas apuntan a que cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias²⁻⁴. Esta hiperinflamación pulmonar estaría asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19. ^{5,6}

Los hallazgos de laboratorio son consistentes con el síndrome hiperinflamatorio observado en el SARS – CoV – 2 conocido como "tormenta de citoquinas" que conduce al deterioro de los pacientes (85,105,106) y de este modo se ha destacado las anomalías más importantes observadas en pacientes con SARS-CoV-2, principalmente aumento de los valores de proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH), Incremento de Ferritina Sérica, Eritrosedimentación (VSG), y Dímero D, junto con la disminución de la concentración de albúmina sérica. Aún más importante, también se encontró que varios parámetros hematológicos predicen la progresión hacia formas graves o críticas de SARS-CoV-2. Para fines de pronóstico, también valores elevados de LDH, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina total, creatinina, troponinas cardíacas, dímero D, tiempo de protrombina (TP), procalcitonina y PCR, junto con valores disminuidos de suero albúmina, se han encontrado de valor predictivo.

En base a la evidencia científica recopilada hasta el momento estas son las determinaciones recomendadas que demostraron utilidad en el seguimiento y evaluación de estos pacientes. Es de suma importancia que los laboratorios de urgencias puedan contar con estas prestaciones para poder afrontar de manera correcta la atención de estos pacientes. Algunos de estos parámetros (Biometría, PCR, Ferritina, Dímero-D, LDH) demostraron ser muy buenos predictores de severidad, por lo que se recomienda contar con estos analíticos en el laboratorio de urgencias.

Los valores de ferritina sérica, velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, la albúmina y lactato deshidrogenasa de muchos pacientes aumentan significativamente; Las células reaccionan al estrés debido a la inflamación, produciendo grandes cantidades de ferritina sérica.

De los parámetros de laboratorio consideramos a la HIPERFERRITINEMIA como el mejor indicador de la presencia de esta respuesta inmune exagerada. Sugiriendo su medición en todos

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 20 de 74

los pacientes con SARS-CoV-2.

Ferritina: se ha observado que un subgrupo de pacientes con SARS-CoV-2 grave podría desarrollar “síndrome de tormenta de citoquinas” (SRC), cuyas manifestaciones clínicas pueden variar de leves, síntomas gripales a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave (SIRS)., potencialmente mortal Los hallazgos de laboratorio reflejan la respuesta inflamatoria sistémica, pero las anomalías son muy variables y están influenciadas por el tipo o la cantidad de citoquinas activadas.

En general, el grado de elevación de las citocinas y los marcadores de inflamación se correlacionan con la gravedad del síndrome clínico. La elevación dramática de IL-6 es un hallazgo de apoyo para el diagnóstico de “síndrome de tormenta de citoquinas”

Es importante en cuanto al incremento en los valores de ferritina considerar valores de < 2000 ng/ml, entre 2000 y 6000 ng/ml y > 6000 ng/ml. La afectación pulmonar, incluido el SDRA, ocurre aproximadamente en el 50% de los casos. Según estudios recientes hallaron valores de ferritina con una media de 1.297,6 ng/ml en no sobrevivientes frente a 614,0 ng/ml en sobrevivientes. Otros autores obtuvieron valores de 800,4 ng/ml en pacientes severos versus 523,7 ng/ml en pacientes no severos; 1.435,3 ng/ml en no sobrevivientes versus 503,2 ng/ml en sobrevivientes (ambos con $p < 0,001$).⁷ Es importante recordar que el incremento de ferritina es como se ha explicado, secundario al síndrome de tormenta de citoquinas, por lo que no tiene ninguna relación ni se ha asociado a sobrecarga de hierro, esto se verifica solicitando valores de hierro sérico, los cuales siempre son Normales, por lo que es importante destacar que no es necesario el tratamiento con quelantes de hierro bajo ninguna circunstancia.

Con respecto a la ferritina, Wu et al.⁸ mostró que una ferritina sérica más alta se asoció con el desarrollo de SDRA (HR = 3.53, IC 95%: 1.52-8.16, $p = 0.003$); La tendencia de una asociación con la supervivencia no alcanzó significación (HR = 5,28; IC del 95%: 0,72-38,48, $p = 0,10$). En su análisis univariante, Zhou et al.⁹ apoyó una asociación entre los niveles de ferritina sérica más altos y la muerte, pero no se presentó un análisis multivariado.

Dímero D: es un marcador de generación de trombina y fibrinólisis. En la activación de la coagulación, se genera trombina que resulta en la conversión de fibrinógeno a fibrina con la consecuente generación de productos de degradación conocidos como PDF y dímero D. Este proceso ya conocido en los pacientes con sepsis también puede ocurrir en algunos pacientes infectados con SARS-CoV-2 y se ha identificado al valor del dímero D como un índice pronóstico de severidad y mortalidad.¹⁰ Valores superiores a 1000 $\mu\text{g/L}$ se asocian con un riesgo 18 veces mayor de mortalidad. Valores 4 veces superiores al valor de referencia son usados para inicio de terapia anticoagulante con heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas o intermedias.

LDH: marcador de daño tisular pulmonar. Se debe tener en cuenta la baja especificidad de la enzima ya que puede estar aumentada por otras causas o causas pre-analíticas como la hemólisis. Zhou y colaboradores⁹ hallaron sobre un total de 191 pacientes valores promedios de 521 UI/L para no sobrevivientes versus 253,5 UL/L para sobrevivientes.

Proteína C reactiva: marcador bioquímico de inflamación. Se han hallado medias de 57,9 mg/L en pacientes severos versus 33,2 mg/L en no severos ($p < 0,001$).¹¹

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 21 de 74

Interleuquina 6: para la IL-6 se hallaron valores de 25,2 vs 13,3 pg/ml ($p < 0,001$).¹¹

En el estudio de Guan et al.⁷, que presenta resultados de varias provincias en China, se describieron hallazgos bioquímicos interesantes; La proteína C reactiva (PCR) se elevó en el 60,7% de los pacientes, la procalcitonina elevada, que también puede sugerir una infección bacteriana secundaria que complica el curso clínico de la enfermedad SARS-CoV-2, se encontró en el 5,5% y la lactato deshidrogenasa (LDH) elevada en el 41% de los pacientes. Los casos más graves mostraron un aumento más marcado en comparación con los no graves (81.5% versus 56.4% para la PCR, 13.7% versus 3.7% para la procalcitonina y 58.1% versus 37.2% para la LDH).⁷ En consecuencia, en un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 191 pacientes con SARS-CoV-2 de Wuhan, China, los no sobrevivientes, en comparación con los sobrevivientes, se presentaron con mayor frecuencia con LDH alta ($p < 0,0001$), procalcitonina alta ($p < 0,0001$), aumento del suero niveles de ferritina ($p = 0,0008$) y IL-6 elevada ($p < 0,0001$).⁹ En el estudio de Wang et al., El 40% de los pacientes presentaron LDH elevada.¹² El aumento de LDH se ha asociado también con un mayor riesgo de SDRA, soporte de UCI y muerte en los estudios publicados. La PCR más alta se ha relacionado con aspectos desfavorables de la enfermedad SARS-CoV-2, como el desarrollo de SDRA,⁸ niveles más altos de troponina-T y lesiones miocárdicas, y la muerte. Un metaanálisis de cuatro estudios publicados mostró que el aumento de los valores de procalcitonina se asoció con un riesgo casi 5 veces mayor de infección grave (OR = 4,76; IC del 95%: 2,74 a 8,29, I² = 34%).^{9,10,12}

Otro biomarcador emergente para el curso COVID-19 es la interleucina-6 (IL-6). En el estudio de Chen et al. El 52% (51/99) de los pacientes tenían niveles elevados de IL-6 al ingreso.¹³ Los niveles elevados de IL-6 se han asociado con un mayor riesgo de muerte, y se ha informado un aumento gradual durante la hospitalización en los no sobrevivientes.

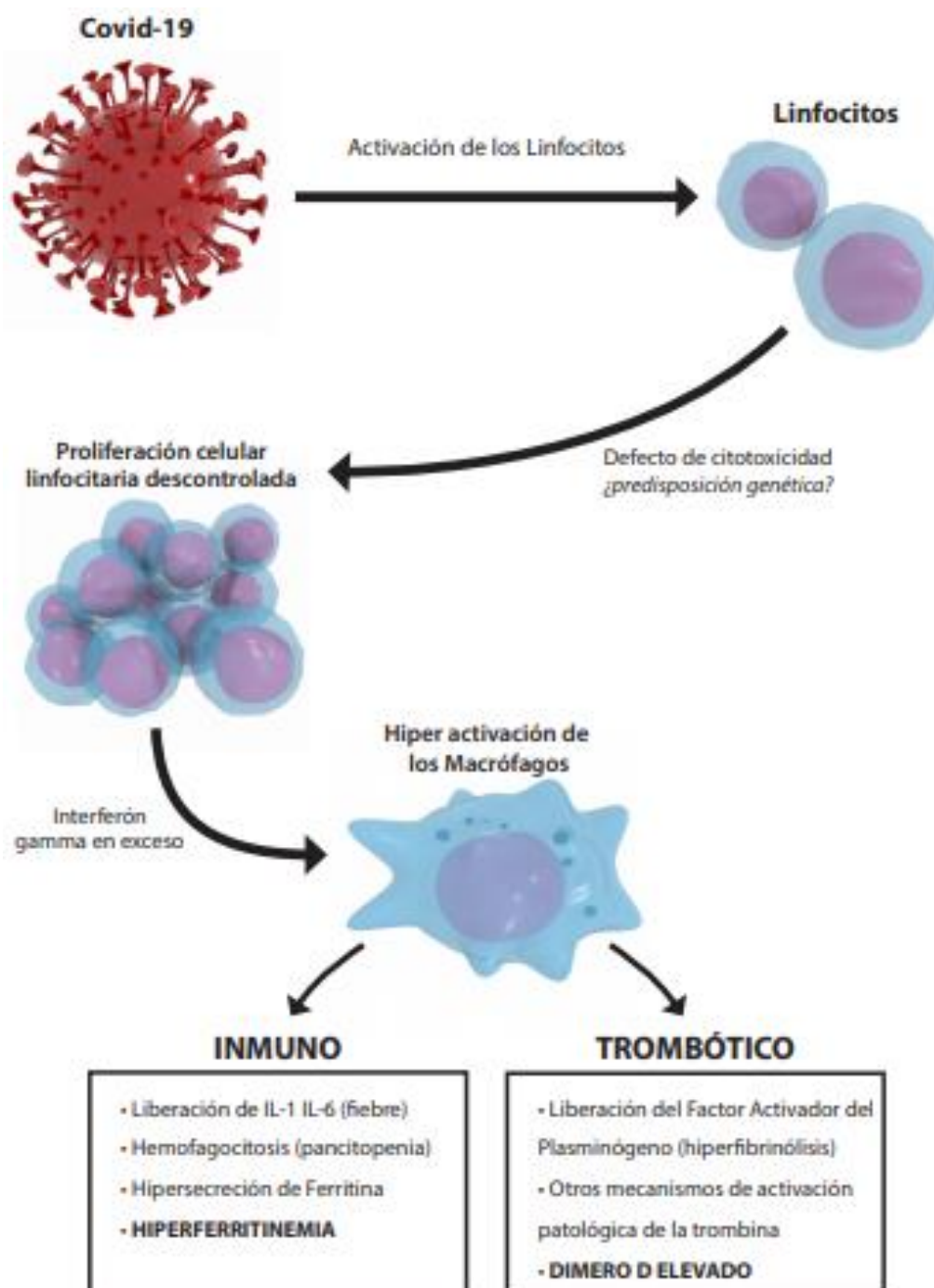


Figura 5: Fisiopatología de la respuesta inmune y trombótica asociadas al SARS- CoV – 2

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 23 de 74

Recomendaciones:

- Solicitar los Biomarcadores a diario, y máximo cada 48 horas ya que nos permiten evolucionar el estado del paciente en cada una de las etapas del SARS – CoV – 2, particularmente estadio II (Fase pulmonar) y estadio III (Fase Hiperinflamatoria), además como respuesta al tratamiento administrado, y como factores pronósticos para toma de decisión o cambio de terapéutica administrada.
- No se debe usar Quelantes de hierro bajo ninguna circunstancia, ya que la Hiperferritinemia es secundaria a la tormenta de citoquinas (Fase Hiperinflamatoria) mas no a sobrecarga de hierro. En caso de que haya dudas de sobrecarga solicitar: hierro sérico, transferrina y saturación de transferrina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 10 de julio de 2014;124(2):188-95.
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet. marzo de 2020;395(10229):1033-4.
3. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerg Microbes Infect. diciembre de 2020;9(1):727-32.
4. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92(4):424-32.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Lond Engl. 11 de marzo de 2020.
6. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 19 de febrero de 2020.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020 Feb 28.
8. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020 Mar 13.
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020 Mar 28; 395(10229): 1054-1062.
10. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol 2020 Mar 4.
11. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020 Mar 25.
12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020 Feb 7.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 24 de 74

13. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020 Feb 15; 395(10223): 507-513.

2. Recomendaciones de profilaxis trombótica y coagulopatía en pacientes con infección por SARS CoV-2 / COVID 19

Se asume que todos los pacientes enfermos con SARS COV 2 tienen un riesgo trombótico más elevado (triada de Virchow), especialmente los pacientes con enfermedad severa y aquellos ingresados en UCI.

Por esta razón, la aplicación activa de anticoagulación para algunos pacientes con COVID-19 severo ha sido recomendada por un consenso de expertos en China y se lo está utilizando por distintos centros en el mundo, a pesar de que su eficacia aún no ha sido validada del todo. Para la toma de decisiones a la hora de indicar dosis de fármacos anticoagulantes hemos decidido considerar como marcador al Dímero-D para los pacientes no ingresados en UCI y para los pacientes con estancia en UCI además de este marcador se realizará el cálculo de "sepsis-induced coagulopathy score" (SIC score).

2.1 Anticoagulación

A. Pacientes sin necesidad de anticoagulación:

Pacientes ambulatorios no se deberá iniciar anticoagulación profiláctica a menos que D-dímero esté alto >2 veces por encima del valor de referencia con previa valoración por médico tratante evaluando riesgos y beneficios.

B. Pacientes con necesidad de anticoagulación:

1. Pacientes con necesidad de dosis profilácticas:

Pacientes con criterios de ingreso a hospitalización y/o unidad de cuidados intensivos deberá iniciar anticoagulación a dosis profilácticas con heparina de bajo peso molecular independientemente del D-dímero.

- ✓ **Paciente menos de 40 kg:** 20 miligramos de enoxaparina subcutánea (s.c) cada 24 horas
- ✓ **Paciente entre 40 y 80 kg:** 40 miligramos de enoxaparina (s.c) cada 24 horas
- ✓ **Paciente entre 80-100kg:** 60 miligramos de enoxaparina (s.c) cada 24 horas
- ✓ **Paciente sobre los 100 kg:** 40 miligramos de enoxaparina (s.c) cada 12 horas

Si Insuficiencia Renal (Clcr < 30 ml/min): Enoxaparina 20 mg cada día.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 25 de 74

Si no se dispone de HBPM se puede utilizar heparina no fraccionada como tromboprofilaxis farmacológica.

En caso de alergia a la heparina o trombocitopenia inducida por heparina se deberá usar fondaparinux:

- 2,5 miligramos cada 24 horas subcutáneo si el aclaramiento de creatinina es >50 ml/min
- 1,5 miligramos cada 24 horas subcutáneo si el aclaramiento <50 y >20 mL/min
- Contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 20 mL/min
- En caso de aclaramiento de creatinina < 15 mL/min se podrá utilizar apixabán a dosis de 2,5-5 mg vía oral dos veces al día.

2. Pacientes con alto riesgo de trombosis:

- Pacientes con infección COVID severa (PCR >150 , IL-6 >40 pg/dl, ferritina >1000 ng/mL, linfopenia $<800 \times 10^6/L$)
- ^[SEP]Pacientes con dímero D > 4 veces valor normal (2 $\mu\text{g/ml}$) ^[SEP]
- Pacientes con antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica.
- Pacientes con antecedentes personales de patología isquémica arterial (periférica, cardio, neuro) ^[SEP]
- Índice SIC (sepsis induced coagulopathy) (**Tabla1.**) sea > 4 deberá iniciar dosis de anticoagulación intermedia.

Heparina de bajo peso molecular a dosis intermedias (dosis profilácticas ajustadas al peso).

Administrar: 1 mg/Kg/día (si Insuficiencia Renal Filtrado glomerular <30 ml/min, 0.25 mg/Kg/12h).

Se puede administrar Heparina no fraccionada 7500 UI subcutánea TID.

En caso de alergia a la heparina o trombocitopenia inducida por heparina se deberá usar fondaparinux:

- 5 miligramos cada 24 horas subcutáneo si el aclaramiento de creatinina es >50 ml/min
- 2,5 miligramos cada 24 horas subcutáneo si el aclaramiento <50 y >20 mL/min
- Contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 20 mL/min
- En caso de aclaramiento de creatinina < 15 mL/min se podrá utilizar apixabán a dosis de 5 mg vía oral dos veces al día.

Hay que valorar riesgo al ingreso y reevaluación periódica.

Tabla2. SIC SCORE

Parametro	0 Puntos	1 Punto	2 Puntos
INR	$\leq 1,2$	$> 1,2$	$> 1,4$
Plaquetas/mm3	≥ 150.000	< 150.000	< 100.000
TotalSOFA *	0	1	≥ 2

Diagnóstico de coagulopatía inducida por sepsis cuando el marcador es de 4 o más.

*Total SOFA es la suma de 4 ítems (SOFA respiratorio, SOFA cardiovascular, SOFA hepático, SOFA renal)

3. Paciente con evidencia de patología trombótica

Se consideran pacientes con sospecha clínica de enfermedad tromboembólica a aquellos que presenten alguna de las situaciones clínicas siguientes:

- Aparición brusca de hipoxemia basada en la presión arterial de oxígeno o saturación de oxígeno y ajustándose a nivel del mar y en altura. A nivel del mar con $\text{PaO}_2 < \text{al } 75\text{mmHg}$ o saturación de oxígeno $< 93\%$, y en altura $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ o saturación de oxígeno $< 90\%$. Que no se justifique por la lesión radiológica, taquicardia superior a 100 ppm hipotensión con $\text{TAS} < 100 \text{ mmHg}$ o clínica de TVP.
- Marcadores de sobrecarga ventricular elevados (aumento de pro BNP $> 100\text{pg/ml}$ y troponinas $> 40 \text{ pg/dl}$).
- D- Dímero persistentemente elevado > 6 veces por encima de lo normal que aumenta con disociación de la evolución de los restantes reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y ferritina).

Se recomienda la realización de ecocardiograma:

Signos de sobrecarga ventricular derecha (relación $\text{VD/VI} > 1$) o de hipertensión pulmonar (velocidad de regurgitación tricúspidea $> 2,8\text{m/s}$), presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) $> 40\text{mmHg}$, ausencia de colapso de la vena cava inferior con dilatación de la vena cava inferior $> 2,1 \text{ cm}$, tabique interventricular plano o con movimiento septal paradójico en ecocardiograma.

Ante la sospecha de TEP, si no se dispone de ecocardiograma, se podrá realizar una angio-TC pulmonar urgente (en la medida de lo posible) para confirmar el diagnóstico. En caso de no poder realizar el estudio se deberá tomar en cuenta los parámetros antes mencionados. Si se confirma el mismo o existe una elevada sospecha se debe iniciar enoxaparina a dosis terapéuticas:

- ✓ **Paciente de 50 kg o menos:** 1.5 miligramo/kg de peso de enoxaparina cada 24 horas.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 27 de 74

✓ **Paciente de 50 kg o más:** 1 miligramo/kg de peso cada 12 horas

En caso de Filtrado glomerular <30 se recomienda reducir la dosis un 50%.

Se puede utilizar la infusión continua de heparina no fraccionada estándar en caso de no disponer HBPM.

En caso de inestabilidad hemodinámica o si es que se prevé procedimientos invasivos de inmediato se deberá emplear heparina sódica intravenosa en perfusión continua ajustando la dosis con el TTPA.

En caso de alergia a la heparina o trombocitopenia inducida por heparina se deberá usar fondaparinux:

- 5 miligramos cada 24 horas subcutáneo si <50 Kg y si el aclaramiento de creatinina es >50 ml/min
- 7,5 miligramos cada 24 horas subcutáneo si peso: 50-100 Kg y si el aclaramiento de creatinina es >50 ml/min
- 10 miligramos cada 24 horas subcutáneo si peso > 100 Kg si el aclaramiento de creatinina es >50 ml/min
- 5 miligramos cada 24 horas subcutáneo si el aclaramiento <50 y >20 mL/min
- Contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 20mL/min
- En caso de aclaramiento de creatinina < 15mL/min se podrá utilizar apixabán a dosis de 5 mg vía oral dos veces al día.

En caso de diagnóstico de TEP o TVP se recomienda mantener HBPM al alta a dosis anticoagulantes durante un período de entre 3 y 6 meses.

4. Pacientes embarazadas y puerperio

Pacientes embarazadas son un grupo de riesgo aumentado de ETEV, si a esto se suma infección por COVID-19 deberá existir una valoración adecuada en el embarazo y en el puerperio.

Tabla 3. Embarazo²

SARS-CoV-2	Asintomática leve en domicilio	Moderada (encamamiento)	Ingreso hospitalario
Positivo	HBPM a dosis profilácticas por dos semanas	HBPM a dosis profilácticas por dos semanas y hasta siete días tras resolución del cuadro	HBPM a dosis profilácticas. En domicilio tras el alta continuar con profilaxis durante un mes. Valorar en el tercer trimestre prolongar hasta el parto y seis semanas postparto

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 28 de 74

SARS-CoV 2	Actitud
En investigación por Clínica sugestiva	Si está pendiente el resultado, se puede esperar, salvo ingreso en cuyo caso se deberá iniciar HBPM
Sospechoso por contacto con positivo, pero sin síntomas	Hacer un Test de SARS-CoV 2 y actuar según resultado. Aparte reevaluar para 48-72 horas, por si aparecen síntomas. Informar sobre síntomas y dar recomendaciones de aislamiento el domicilio. Indicar a la paciente que, en caso de aparición de síntomas, contacte con su ginecólogo.
Negativo	Hidratación adecuada y promover la movilización. Evaluar factores de riesgo de trombosis en el embarazo

Tabla 4. Puerperio²

SARS-CoV-2	Asintomática leve en domicilio	Moderada (encamamiento)	Ingreso hospitalario
Positivo	Si no hay otro factor de riesgo dejar HBPM dosis profilácticas por dos semanas. Aparte si hay más factores de riesgo asociados prolongar la HBPM a dosis profilácticas hasta 6 semanas.	HBPM a dosis profilácticas por dos semanas y hasta 7 días tras resolución del cuadro e inicio de la movilización	HBPM a dosis profilácticas por 6 semanas
SARS-CoV 2	Actitud		
En investigación por clínica sugestiva	Si está pendiente el resultado, se puede esperar, salvo ingreso en cuyo caso se deberá iniciar HBPM		
Sospechoso por contacto con positivo, pero sin síntomas	Hacer un Test de SARS-CoV 2 y actuar según resultado. Aparte reevaluar para 48-72 horas, por si aparecen síntomas. Informar sobre síntomas y dar recomendaciones de aislamiento el domicilio. Indicar a la paciente que, en caso de aparición de síntomas, contacte con su ginecólogo.		
Negativo	Evaluar los factores de riesgo de trombosis en el puerperio: • si < 2 factores de riesgo: hidratación y movilización precoz • si > dos factores de riesgo: HBPM a dosis profilácticas por dos semanas		

5. Pacientes previamente en tratamiento antitrombótico²

Los pacientes que hayan estado recibiendo previamente un tratamiento anticoagulante oral ya sea con warfarina o con anticoagulantes orales directos como: dabigatrán, rivaroxabán o apixabán t que requieran tratamiento para COVID- 19 hay que considerar sustituirlos por HPBM. Los pacientes que vayan hacer dados de alta con tratamiento antiviral se recomienda no reiniciar el tratamiento anticoagulante oral y continuar con HBPM a dosis terapéuticas mientras continúe este.

En caso de pacientes en tratamiento anticoagulantes o antiagregantes tener en cuenta estas interacciones.

	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV
Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic							
Acenocoumarol	■	●	●	●	●	■	●
Apixaban	●	●	●	●	●	●	●
Argatroban	●	●	●	●	●	●	●
Aspirin (anti-platelet)	●	●	●	●	●	●	●
Betrixaban	■	●	●	■	■	●	●
Clopidogrel	●	●	●	●	●	●	●
Dabigatran	■	●	●	■	■	●	●
Dalteparin	●	●	●	●	●	●	●
Dipyridamole	■	●	●	●	●	●	●
Edoxaban	■	●	●	■	■	●	●
Eltrombopag	■	●	●	●	●	●	●
Enoxaparin	●	●	●	●	●	●	●
Fondaparinux	●	●	●	●	●	●	●
Heparin	●	●	●	●	●	●	●
Phenprocoumon	■	●	●	●	●	■	●
Prasugrel	●	●	●	●	●	●	●
Rivaroxaban	●	●	●	●	●	●	●
Streptokinase	●	●	●	●	●	●	●
Ticagrelor	●	●	●	●	●	●	●
Warfarin	■	●	●	●	●	■	●

Interacciones con los tratamientos experimentales para COVID-19

Key to abbreviations

LPV/r	Lopinavir/ritonavir	CLQ	Chloroquine
RDV	Remdesivir	HCLQ	Hydroxychloroquine
FAVI	Favipiravir	NITA	Nitazoxanide
		RBV	Ribavirin

Key to symbols

■	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction - may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
▲	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
●	No clinically significant interaction expected

Universidad de Liverpool, 18/03/2020

6. Al alta domiciliaria

Para la decisión de utilizar profilaxis tromboembólica al alta de los pacientes con COVID-19 deben considerarse los factores de riesgo de cada paciente, los riesgos hemorrágicos y la viabilidad de los tratamientos.

En cuanto a los criterios de riesgo que se pueden utilizar para la decisión de la anticoagulación al alta son:

- Puntuación IMPROVE-VTE modificada (Tabla 5.) ≥ 4
- Puntuación IMPROVE-VTE modificada ≥ 2 y nivel de dímero-D > 2 veces el límite superior de la normalidad
- Edad ≥ 75 años
- Edad > 60 años y nivel de dímero D > 2 veces el límite superior de lo normal
- Edad de 40 a 60 años, nivel de dímero D > 2 veces el límite superior de lo normal, y evento previo de TEV o cáncer

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 30 de 74

Para el tratamiento al alta en caso de que el aclaramiento de creatinina sea $>$ a 30 ml/min se puede utilizar de 7-10 días:

- Enoxaparina a dosis profilácticas
- Rivaroxabán 10 miligramos una vez al día.

En caso de trombocitopenia inducida y si el aclaramiento de creatinina es $>$ a 30 ml/min por heparina se podrá utilizar fondaparinux a dosis profilácticas de 7-10 días.

Medidas generales:

- Fomentar deambulaci3n dentro de domicilio.
- Evitar estancia prolongada de pie o sentado y evitar cruzar las piernas.
- Cambiar de posici3n como m3nimo cada media hora.
- Realizar ejercicios de flexo extensi3n y movimientos circulares de los pies cada hora.

Estas medidas tambi3n se deben adoptar en los pacientes que no precisen tratamiento hospitalario.

En mujeres que est3n tomando anticonceptivos hormonales combinados y hayan tenido la infecci3n por el COVID-19 se recomienda valorar su suspensi3n temporal salvo prescripci3n ginecol3gica.

Tabla 5. Escala IMPROVE-VTE

Factor de riesgo	Puntos
ETV previa	3
Trombofilia conocida	2
Par3lisis de miembros inferiores	2
C3ncer activo o previo hasta 5 a3os	2
Movilidad reducida mayor de 1 d3a	1
Internaci3n en Cuidados Intensivos o Unidad Coronaria	1
Edad $>$ 60	1

ETV: enfermedad tromboemb3lica venosa

0-1: Riesgo bajo (ETV sintom3tica $<$ 1.0 %)

2-3: Riesgo moderado (ETV sintom3tica 1.0-1.5%)

4 o $>$: Riesgo alto (ETV sintom3tica $>$ 4%)

I. ALTERACIONES HEMORRÁGICAS

Se debe recordar que los tiempos de coagulación alterados no ameritan corrección con soporte transfusional a menos que exista evidencia de sangrado activo. El sangrado es raro en el contexto de COVID-19. Si se desarrolla un sangrado, se pueden seguir principios similares a la coagulopatía séptica según las pautas del ISTH en lo relacionado con respecto al apoyo con Plasmas frescos congelados (PFC) o crioprecipitados.

Si se presenta sangrado mayor, transfusión terapéutica

- Si TP / INR > 1.5 o APTT es 1.5 veces mayor del valor normal, indicar transfusión PFC 15-25 mg / Kg.
- Si fibrinógeno < 1,5 g / l, indicar transfusión de crioprecipitados (1 concentrado por cada 10 Kg de peso)
- Si las plaquetas son < 50.000/mm³, indicar transfusión de plaquetas (1 concentrado por cada 10 Kg de peso)
- Si está seguro que el paciente no tiene CID (tabla 2) administrar 1 gr de ácido tranexámico IV. (solo en sangrados severos de difícil control o de sitio crítico)
- El factor VIIA (rVIIA) y concentrados protrombínicos no están recomendado en pacientes que cursan con COVID-19.

***El soporte transfusional con PFC, crioprecipitados, plaquetas debe considerarse si existen las mismas alteraciones analíticas y serán sometidos a procedimientos invasivos

Transfusión profiláctica (Pacientes sin sangrado)

- Considerar transfusión de plaquetas si el paciente tiene plaquetas < 20.000/mm³ y presenta reacción purpúrica-petequial en el examen físico.
- En el paciente ingresado en UTI que cumple criterios de CID de la ISTH (**tabla 2**) y tiene un nivel de fibrinógeno < 150 juzgar soporte transfusional de crioprecipitados.

Tabla 5. Score de CID de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)**

Parámetro	0 puntos	1 punto	2 puntos
Dímero-D (µg/ml)	Normal	Aumento moderado (1 - 10 veces más alto del límite superior normal)	Severo aumento (> 10 veces del límite superior normal)
Plaquetas/mm ³	> 100.000	50.000 a 10.000	< 50.000

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 32 de 74

Fibrinógeno	> 100	< 100	---
Alargamiento TP (segundos)	< 3	3-6	> 6

**Diagnóstico de CID con una puntuación igual o mayor de 5

Tang et en su estudio mencionan que el 71% de los pacientes críticos con COVID-19 que no sobrevivieron tenían CID utilizando la puntuación CID (ISTH), en comparación con sólo el 0.6% de sobrevivientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Protocolo de tromboprofilaxis en pacientes con infección COVID 19 hospital Universitario La Paz. Adaptación.
2. Recomendaciones de trombo profilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID 19, Sociedad española de trombosis y hemostasia 2020
3. Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D. and Sun, Z. (2020), Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* Accepted Author Manuscript. doi:[10.1111/jth.14817](https://doi.org/10.1111/jth.14817)
4. Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey *BMJ Open* 2017;**7**:e017046. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017046
5. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
6. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19 Prof Beverley Hunt OBE Dr Andrew Retter Dr Claire McClintock
7. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020; n/a(n/a):0–2. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
8. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Towards+Definition%2C+Clinical+and+Laboratory+Criteria%2C+and+a+Scoring+System+for+Disseminated+Intravascular+Coagulation>
9. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines, COVID-19 Protocols [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.covidprotocols.org/>
10. Spyropoulos, Alex & Lipardi, Concetta & Xu, Jianfeng & Peluso, Colleen & Spiro, Theodore & Sanctis, Yoriko & Barnathan, Elliot & Raskob, Gary. (2020). Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open*. 04. e59-e65. 10.1055/s-0040-1705137.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 33 de 74

11. NIH COVID-19 Treatment guidelines.<https://www.nih.gov/coronavirus>

3. Uso de plasma convaleciente como terapia de inmunidad pasiva en pacientes con infección por SARS CoV-2 / COVID 19

La pandemia debida al virus SARS-CoV-2 requiere de medidas sanitarias urgentes encaminadas a reducir el riesgo de transmisión de la infección.

En el momento actual, no existen tratamientos eficaces para abordar la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). En un informe reciente de la 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-19⁷.

En este sentido, señala la oportunidad de que los Sistemas Transfusionales de cada país realicen una evaluación de riesgos para calibrar su capacidad de extraer, preparar y almacenar este tipo de donaciones. Esto incluye recursos humanos y suministros críticos adecuados, así como un control exhaustivo de procedimientos e infraestructuras. En este marco, se sugiere el inicio de contactos con los servicios hospitalarios para que colaboren en la selección de pacientes, que habiendo superado la enfermedad del COVID-19, pudieran ser candidatos para donación de plasma.

La decisión de desarrollar esta opción requiere una revisión rápida, pero exhaustiva, del agente etiológico o agentes relacionados y la respuesta inmune a ellos para evaluar los posibles beneficios y riesgos de la inmunización pasiva. Los principios generales establecidos en los documentos de posición de la Red de Reguladores de Sangre de la OMS (BRN) sobre el uso de plasma de convaleciente, como elemento de respuesta a brotes anteriores de virus emergentes (2017) y como respuesta al coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (2014) siguen siendo aplicables también a esta pandemia de SARS-CoV-2.

3.1 Antecedentes

Los pacientes contagiados experimentan diversos síntomas, entre ellos, dificultad respiratoria, fiebre, tos seca, dolor muscular, disnea y hallazgos radiológicos de infiltrados pulmonares bilaterales. El periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días

La tasa de mortalidad general, de acuerdo con el estudio más completo realizado por el Centro Chino para el CCDC, es de un 2,3%, siendo las personas mayores de 80 años las que corren más riesgo, con un índice de mortandad del 14,8%.

La terapia con plasma convaleciente se ha empleado como un tratamiento empírico en otras infecciones virales sugiere que es efectiva. En un estudio con influenza A (H1N1) en el 2009 se encontró una disminución en la carga viral en el tracto respiratorio, en la carga de citoquinas y en la mortalidad¹⁰. Otro estudio con SARS en el 2003 se asoció a una mayor tasa de altas

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 34 de 74

hospitalarias.

Se desconoce la eficacia del uso de plasma o inmunoglobulinas de pacientes convalecientes en el tratamiento de pacientes con enfermedad activa, pero con los hallazgos del uso con otras infecciones virales plantean que el uso de plasma convaleciente podría ser beneficioso en paciente infectados con SARS- CoV-2.

El uso de plasma de convalecientes de COVID-19 en pacientes infectados agudos, se le considera actualmente una opción de tratamiento reportados en estudios de series de casos. Ello implica la necesidad de **promover la realización de ensayos clínicos** al objeto de demostrar su eficacia. A tales efectos, existen ya pruebas disponibles que permiten determinar los niveles de anticuerpos neutralizantes en sangre y/o plasma de potenciales donantes. Por ello, las unidades de plasma obtenidas se deberán testar para confirmar la presencia de anticuerpos anti-SARS-COV-2 como practica.

En el ensayo clínico aleatorizado de Ling et.al. se evidencia que los pacientes con enfermedad por COVID-19 grave se beneficiaron de esta terapia (resultados estadísticamente significativos), mientras que los que presentaban una enfermedad potencialmente mortal (insuficiencia respiratoria con ventilación mecánica invasiva, shock séptico severo o fallo multiorgánico) no tuvieron buenos resultados. Es por esto que es mandatorio que la terapia con plasma convaleciente sea administrada en etapas tempranas (17).

3.2 Obtención plasma convaleciente en donantes de COVID 19

La extracción, procesamiento y almacenamiento de plasma de donantes convalecientes de COVID-19 es técnicamente similar al procedimiento de donaciones de plasma para uso transfusional, por lo que se recomienda que dicha actividad sea realizada por personal entrenado en los Bancos de sangre autorizados por la Red Pública Integral de salud y red privada complementaria.

Se recomienda que todo el proceso desde la selección de los donantes, procesamiento, etiquetado, almacenamiento y distribución se realice en una institución específicamente autorizada. Dichas instituciones deben disponer de todas las garantías que acrediten la correcta práctica de los procedimientos.

Tal como establece la norma técnica de Donación de Sangre con Acuerdo Ministerial 5317, se garantizará a los donantes la confidencialidad de toda la información facilitada al personal autorizado relacionada con su salud, de los resultados de los análisis de sus donaciones, así como de la trazabilidad futura de su donación; acorde además con el artículo 7 de la Ley Orgánica de Salud y el Reglamento para el manejo de la información confidencial en el Sistema Nacional de Salud.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 35 de 74

En la donación de plasma de donantes convalecientes de COVID-19 se deberán mantener los **principios de altruismo y donación no remunerada**, así como recabar un documento de consentimiento informado estandarizado en el banco de sangre.

a) ***Selección de donantes de plasma convalecientes de COVID-19***

Los potenciales donantes deberán cumplir los siguientes requisitos:

- Diagnóstico previo de COVID-19 documentado por una prueba de laboratorio, o pacientes que hayan tenido síntomas que presenten anticuerpos positivos (se deberá esperar 14 días hasta la resolución de los síntomas).
- Resolución de los síntomas al menos 14 días antes de la donación. No se necesitará de carácter obligatorio pruebas de PCR negativas.
- En caso de pacientes asintomáticos con prueba de COVID-19 positiva, se esperará 28 días desde la prueba.
- Rango de edad entre 18 y 65 años.
- Los donantes serán masculinos y sin antecedentes de transfusión. En caso de donantes femeninos sin historial gestacional, abortos ni transfusiones previas.
- El candidato a donante será sometido a una entrevista médica previa a cada extracción, que garantice el cumplimiento de los criterios y requisitos establecidos por el programa nacional de sangre del Ministerio de Salud Pública.
- La serología y prueba NAT será negativa para los virus VHB; VHC; HIV 1-2 y prueba serológica para sífilis y Chagas.

b) ***Almacenamiento, transporte y uso tras la descongelación de unidades de plasma de donantes convalecientes de COVID-19.***

- Las unidades de plasma se almacenarán en equipos específicos, separado de otras unidades plasmáticas de uso transfusional.
- Se recomienda el uso inmediato de las unidades de plasma de donante convaleciente. Sin embargo, sin por cualquier motivo se debe de almacenar deberá ser a una temperatura de - 35°C.
- Se deberán evitar las excepciones en los criterios utilizados de forma habitual en nuestro país, estos criterios se compilan en la Normativa Técnica de Donación de Sangre.
- El donante está dispuesto y en capacidad de firmar el consentimiento informado. Se podrían considerar excepciones según los criterios de la Dirección médica del Banco de sangre
- No se necesita de carácter obligatorio una prueba rápida que confirme la presencia de anticuerpos en el plasma contra SARS CoV-2 o titulación de estos.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 36 de 74

- Se podrá guardar una muestra de plasma para medición posterior de anticuerpos específicos contra SARS CoV-2 con fines de investigación (previo consentimiento informado).

c) Extracción de unidades de plasma:

- La extracción se realizará en centros autorizados para ello, bancos de sangre, servicios de medicina transfusional tipo III.
- En donaciones de aféresis, se recomienda extraer un volumen máximo de plasma del 15% de la volemia del donante. Como anticoagulante se utilizará ACD-A o similar. En los casos en que no se use compensación se recomienda no sobrepasar la extracción de 420 ml.
- El intervalo entre dos sesiones de plasmaféresis no debe ser inferior a 48h. y en los casos en que la frecuencia de donación sea superior a dos sesiones por semana, se realizarán determinaciones de proteínas totales al menos con carácter semanal
- Se podrá también obtener el plasma de donaciones de sangre total. En cuyo caso se necesitarían dos donantes por paciente.
- El personal técnico de banco de sangre encargado de la extracción deberá utilizar: bata, guantes, mascarilla, gafas y gorro para su protección.

d) Etiquetado

- El etiquetado de las unidades de plasma se realizará según el procedimiento del banco de sangre.
- Además, la etiqueta deberá permitir la identificación inequívoca del uso terapéutico de estas unidades, y la misma incluirá al menos:
 - La información microbiológica específica (prueba para SARS-CoV-2), y
 - Que su uso sea exclusivo para el tratamiento de pacientes con confirmación de COVID-19
- En la etiqueta deberá constar que es producto para USO EXCLUSIVO DE PACIENTES COVID-19 AUTORIZADO POR UCI.
- No se deberá superar las 96 horas de congelación desde la extracción hasta su uso.
- La conservación de las unidades de plasma una vez descongeladas será entre 2 y 6º C, hasta 24 horas.
- El transporte de las unidades se realizará con el protocolo de cadena de frío establecido por el banco de sangre.

e) Trazabilidad

- Se deberá mantener la trazabilidad entre donantes y receptores. En este sentido, se dispondrá de un registro específico

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 37 de 74

Administración plasma convalecientes a pacientes infectados por COVID-19

El médico de terapia intensiva tratante del paciente es que el realizará el pedido que es el establecido por el Ministerio de Salud Pública. Habrá que llenarlo en la **sección 4. Tipo y número de componentes sanguíneos solicitados** en otros especificando plasma convaleciente y el volumen necesario.

Será necesario enviar una copia del consentimiento informado (el mismo que se utiliza para la transfusión) en el que se especifique que se administrará un plasma con anticuerpos SARS- CoV 2. Éste tiene que estar firmado por el familiar del paciente.

a. Criterios de selección de pacientes para recibir plasma convaleciente

i. Inclusión

Los pacientes hospitalizados son elegibles para recibir plasma convaleciente si cumplen los siguientes criterios:

- Personas mayores de 18 años
- Diagnóstico confirmado por laboratorio de infección con coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el virus que causa COVID-19. En caso de no tener confirmación de la PCR-RT se podrán utilizar datos clínicos muy sugestivos o tomografía compatible con COVID-19
- Son admitidos en un Hospital de la RPIS y C para el tratamiento de complicaciones de COVID-19.
- Tienen COVID-19 grave o el médico tratante considera que tiene un alto riesgo de progresión a una enfermedad grave o potencialmente mortal.
- Existe un consentimiento informado proporcionado por el paciente o el representante de atención médica.
- COVID-19 severo definido por uno o más de los siguientes criterios:
 - Disnea
 - Frecuencia respiratoria ≥ 30 / min.
 - Aparición de hipoxemia basada en la presión arterial de oxígeno o saturación de oxígeno y ajustándose a nivel del mar y en altitud. A nivel del mar con $PaO_2 < 75$ mmHg o saturación de oxígeno $< 93\%$, y en altitud $PaO_2 < 60$ mmHg o saturación de oxígeno $< 90\%$
 - Presión parcial de oxígeno arterial a la fracción de la proporción de oxígeno inspirado < 300 a nivel el mar, y < 240 en altitud.
 - Infiltrados pulmonares $> 50\%$ en 24 a 48 horas en radiografía, tomografía y/o ecografía pulmonar.

ii. Exclusión

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 38 de 74

- Pacientes ambulatorios
- Pacientes que hayan recibido inmunoglobulinas en los 30 días previos
- Pacientes con más de 7 días de insuficiencia respiratoria
- Shock séptico
- Falla multiorgánica
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$

iii. Grupos especiales

- Embarazadas
- Menores de 18 años

En estos casos se deberá llegar a un consenso con los tratantes de los pacientes para sopesar riesgos y beneficios de la terapia.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 39 de 74

ADMINISTRACION DEL PLASMA

- En la medida de lo posible se deberá intentar usar el plasma antes de la Fase III de la enfermedad o hasta los 3 primeros días tras la intubación.
- La transfusión de plasma deberá respetar la compatibilidad ABO.
- La dosis deberá ser de entre 300 y 400 mL de plasma.
- Se deberán usar dosis de 200 mL en caso de riesgo de sobrecarga o diagnóstico de falla cardíaca.
- La infusión intravenosa será lenta a un ritmo entre 100 y 250 ml/h de acuerdo con la tolerancia pulmonar.
- Se debe mantener un registro de toma de signos vitales antes, durante y después de la transfusión y llenar el registro del Banco de Sangre.
- La decisión de la repetición en el uso de plasma será criterio del intensivista a cargo.

CRITERIOS DE EVOLUCIÓN

Es recomendable llevar un registro adecuado de la evolución de los pacientes

Clínica:

- PaO₂/FIO₂ ajustado a la altitud
- Capacidad pulmonar: parámetros medidos en ventilación mecánica
- Mejoría de síntomas
- Escala SOFA: respiratorio, hematológico, hepático, cardiovascular, renal y neurológico.

Laboratorio:

- Ferritina
- IL-6
- D-dímero
- PCR
- Transaminasas
- Bilirrubina
- Valor de linfocitos
- LDH

Desde el día 0 administración hasta el día 12 o alta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Comité Científico para la Seguridad Transfusional del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de COVID-19. 26 de marzo de 2020. Adaptación.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA. Stockholm 20 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-supply-substances-human-origin.pdf>
3. - European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid Risk Assessment:

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL Página 40 de 74
--	--	---

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update Stockholm 25 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>

4. - World Health Organization Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). 20 march 2020. [https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-(covid-19))
5. - World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report-65. 25 March 2020 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200325-sitrep-65-covid-19.pdf?sfvrsn=ce13061b_2
6. World Health Organization. WHO Blood Regulators Network (BRN) Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus* September 2017 https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1
7. - Food and Drug Administration (FDA) *Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs*. 24 March 2020 <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-ind>
8. - Food and Drug Administration (FDA) *Guidance on conduct of clinical trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic*. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. March 2020
9. - Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide. AABB's Resources for: FDA's Updated Information for Blood Establishments Regarding The Novel Coronavirus (COVID-19). Outbreak. March 2020
- 10.- Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev*. 2020 Feb 21
11. -Kai Duan and col: The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1>
12. -Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 27.
13. -Wong HK et al Practical limitations of convalescent plasma collection: a case scenario in pandemic preparation for influenza A (H1N1) infection. *Transfusion*. 2010 Sep;50(9):1967-71.
14. Mayo clinic in collaboration with Johns Hopkins University, Washington University in St. Louis. Convalescent plasma to limit coronavirus associated complications: An open label, Phase 2A Study of high-titer anti SARS-CoV-2 plasma in hospitalized patients COVID-19
15. Duan K et el Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. April 2020.
16. Donor requirements 01 mayo 2020, The use of Convalescent Plasma during COVID-19. Dr. Beth Shaz. NY Blood Center.
17. Ling et al. , Effect of convalescent Plasma Therapy on time to Clinical Improvement in patients with severe an Life-threatening COVID-19, A randomized Clinical Trial.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 41 de 74

4 Lineamientos medicina transfusional y de donación de hemocomponentes

4.1 Donación de sangre

La AABB, la FDA y los centros para el Control y Prevención de Enfermedades mencionan que actualmente no requieren ninguna acción en la recolección y análisis de sangre porque no hay datos que sugieran un riesgo de transmisión por transfusión de SARS-CoV-2.¹²⁻¹⁴

En enero de 2020, el Centro Europeo para la Prevención de Enfermedades y Control (ECDC) y AABB publicaron evaluaciones de riesgo rápidas del brote de SARS-CoV-2 y seguridad sanguínea. ECDC implica una precaución aplazamiento de la donación de sangre y células durante 21 días después de posible exposición a un paciente confirmado o cualquier persona que regresó de Wuhan, China: aplica el enfoque utilizado para SARS-CoV y MERS-CoV. Adicionalmente, la recuperación de pacientes confirmados con COVID-19 debe diferirse por al menos 28 días después de la resolución de los síntomas y la finalización de la terapia.

4.2 Transfusión de hemocomponentes

El objetivo de este consenso es contar con guías para el adecuado uso y administración de componentes sanguíneos durante la pandemia COVID -19. Teniendo en consideración las siguientes premisas:

- Correcta indicación de la transfusión.
- Selección del componente sanguíneo más idóneo según las necesidades del paciente.
- Correcta dosificación del componente indicado.

De esta manera se evita el desabastecimiento de bancos de sangre por mala utilización de componentes sanguíneos.

A finales del 2019 y principios de 2020, la humanidad se enfrenta una pandemia en el sistema respiratorio agudo severo síndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

El SARS-CoV-2 causa la enfermedad por coronavirus, abreviado como COVID-19. En el momento de este escrito, SARS-CoV-2 ya extendiéndose en múltiples países, ya catalogado como pandemia afectando a miles de millones de personas.¹

La adecuada utilización de componentes sanguíneos durante esta pandemia puede ser de gran ayuda en cuanto al abastecimiento de los mismos en los distintos centros de recolección, además de instaurar adecuadas prácticas clínicas que optimicen los recursos disponibles.²

Es importante recalcar que, aunque el paciente tenga un diagnóstico de infección por COVID-19, los principios para la indicación transfusional se deben mantener.

El principal objetivo de la transfusión de cualquier componente sanguíneo es el tratamiento de procesos específicos que requieran de éstos siempre que no puedan ser substituidos por otras

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 42 de 74

alternativas. A pesar de que una de las máximas en la indicación de la transfusión es de que cuanto menos mejor. Una correcta indicación se fundamenta en el mantener/aumentar la oxigenación tisular, la reposición de una pérdida hemática, la normalización de los trastornos de la coagulación y, en ciertas ocasiones, el aporte de ciertos hemoderivados como la albúmina o las inmunoglobulinas.²

La decisión de cuando transfundir, más que en la evidencia clínica, se ampara muchas veces en unos niveles de hemoglobina o hematocrito inferiores a unos dinteles preestablecidos, un marco normativo muy restrictivo y punitivo, un miedo del prescriptor a posibles reclamaciones o un exceso en las expectativas creadas en la sociedad caso de tener que ser transfundida. A pesar de estas limitaciones, es fundamental el uso racional de los componentes sanguíneos mediante una correcta indicación transfusional.²

Las decisiones transfusionales deben considerar las características individuales de los pacientes incluyendo entre otros, los parámetros anteriormente citados, su peso volumen sanguíneo y comorbilidades, estimando así el beneficio/riesgo específico que comporta el administrar un componente sanguíneo. La decisión de transfundir es demasiado compleja e importante para fundamentarse en sólo unos números y debe sopesar los riesgos y beneficios asociados a la transfusión contra aquellos asociados con la anemia.

La decisión de transfundir un componente sanguíneo no es exclusivamente analítica, es imprescindible una correcta evaluación del contexto clínico en el que se encuentra el paciente para evaluar, riesgo/beneficio aportado, la idoneidad o no de dicha indicación. Por ello, es recomendable que dichas prescripciones se fundamenten en guías nacionales o protocolos hospitalarios específicos para el uso clínico de la sangre considerando siempre las necesidades individuales del paciente. A pesar de ello, la decisión final de transfundir será siempre a criterio clínico.²

Definición y descripción de los componentes de la sangre³

La separación de la sangre en sus componentes celulares y plasmáticos permite administrar al paciente sólo aquel componente que necesita. Las ventajas de este tipo de transfusión son:

1. Cada componente en particular es utilizado para el tratamiento de circunstancias patológicas específicas.
 2. Más de un paciente puede ser beneficiado por un solo donante.
- SANGRE ENTERA (SE): Consiste en la sangre extraída en una solución preservante/anticoagulante sin procesamiento posterior. En general se utiliza como fuente de producción de componentes. No hay un stock disponible. Su uso tiene indicaciones muy específicas.
 - CONCENTRADO DE GLÓBULOS ROJOS (CGR): Consiste en eritrocitos concentrados obtenidos a partir de la centrifugación de sangre entera o extraídos por aféresis.
 - CONCENTRADO PLAQUETARIO (CP): Consiste en plaquetas obtenidas a partir de la

centrifugación de sangre entera o extraídas por aféresis.

- **PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC):** Consiste en plasma obtenido a partir de la centrifugación de una unidad de sangre entera o extraído de una donación por aféresis y congelada dentro de las 6 horas pos extracción.
- **SANGRE TOTAL RECONSTITUIDA (STR):** Es el concentrado de glóbulos rojos al que se le adiciona plasma fresco congelado. El hematocrito debe mantenerse entre 40 y 50% y el volumen final dependerá del CGR Y PFC utilizado para su reconstitución. El CGR y el PFC no necesariamente corresponderán ambos a un solo donador y podrán no ser coincidentes en el grupo sanguíneo ABO y Rh, pero siempre compatibles. Las combinaciones que se realicen no deberán producir la hemólisis de los eritrocitos.

1. RECOMENDACIONES PARA LA TRANSFUSIÓN CONCENTRADOS DE GLÓBULOS ROJOS (CGR)

- Recomendaciones para la selección del CGR de acuerdo al grupo y factor del paciente:

Grupo del paciente/receptor	Primera	Segunda	Tercera	Cuarta
O positivo	O positivo	O negativo	Inexistente	Inexistente
O negativo	O negativo	Inexistente	Inexistente	Inexistente
A positivo	A positivo	A negativo	O positivo	O negativo
A negativo	A negativo	O negativo	Inexistente	Inexistente
B positivo	B positivo	B negativo	O positivo	O negativo
B negativo	B negativo	O negativo	Inexistente	Inexistente
AB positivo	Ab positivo o negativo	A positivo o negativo	B positivo o negativo	O positivo o negativo
AB negativo	AB negativo	A negativo	B negativo	O negativo

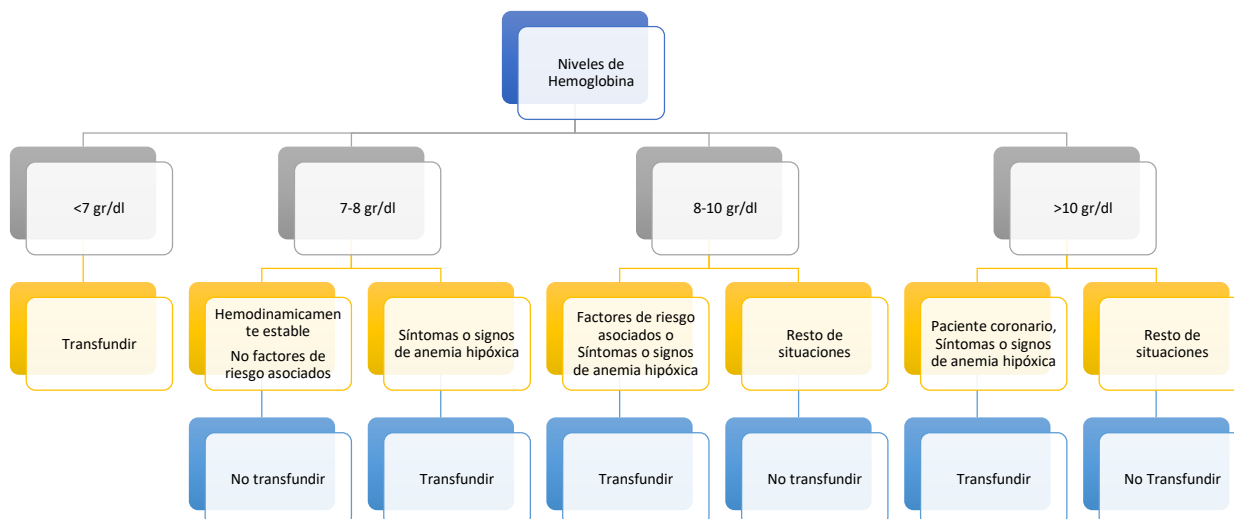
+

- Indicación transfusional
 - *Indicaciones a la transfusión en pacientes adultos críticos sin hemorragia según niveles de hemoglobina con estrategia de transfusión restrictivo versus transfusión liberal.*
 - Recomendamos un umbral de transfusión restrictivo (7 g / dL) frente a un umbral de transfusión liberal (9 g / dL) en una población general de UCI, con o sin SDRA (**Recomendación fuerte, certeza moderada**). Esta la recomendación no se aplica a poblaciones de pacientes abordado en recomendaciones posteriores abajo.
 - Sugerimos un umbral de transfusión liberal (9–10 g / dL) frente a un umbral de transfusión restrictivo (7 g / dL) en adultos en estado crítico con síndromes coronarios agudos (**recomendación condicional, baja certeza**).

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 44 de 74

- Sugerimos un umbral de transfusión restrictivo (7 g / dL) frente a un umbral de transfusión liberal (9 g / dL) en estado crítico adultos enfermos con sepsis y shock séptico (condicional recomendación, certeza moderada).
- Sugerimos un umbral de transfusión restrictivo (7 g / dL) frente a un umbral de transfusión liberal (9 g / dL) en adultos en estado crítico con destete prolongado de ventilación mecánica (**recomendación condicional, baja certeza**).
- Recomendamos un umbral de transfusión restrictivo (7,5 g / dL) frente a un umbral de transfusión liberal (8,5– 9.0 g / dL) en adultos críticamente enfermos sometidos a enfermedades cardíacas cirugía (**recomendación fuerte, certeza moderada**).
- No hacemos recomendaciones para una restricción (7 g / dL) versus una transfusión liberal (9–11.5 g / dL) umbral en adultos en estado crítico con neurología aguda lesión (lesión cerebral traumática, hemorragia subaracnoidea, o accidente cerebrovascular). Transfusión en cualquier umbral sigue siendo apropiado en espera de más investigación (**no recomendación, baja certeza**).
- No hacemos recomendaciones para una restricción (7 g / dL) frente a un umbral de transfusión liberal (9 g / dL) en adultos críticamente enfermos sometidos a veno-venoso o veno- arterial ECMO. Transfusión en cualquier umbral sería apropiado en espera de más investigación. (**No recomendación, muy baja certeza**).
- No hacemos recomendaciones para una restricción umbral de transfusión (7 g / dL) frente a una transfusión liberal umbral (9 g / dL) en adultos críticamente enfermos con malignidad (tumor hematológico o sólido). Transfusión en cualquier umbral sería apropiado en espera de más investigación (**sin recomendación, baja certeza**).
- No hacemos recomendaciones para una restricción umbral de transfusión (7 g / dL) frente a una transfusión liberal umbral (9 g / dL) en pacientes ancianos críticamente enfermos.

Indicaciones a la transfusión en pacientes con hemorragia aguda según niveles de hemoglobina



Indicaciones a la transfusión en pacientes con anemia crónica

La anemia crónica, al ser de lenta instauración, favorece el desarrollo de los mecanismos de compensación que facilitan una correcta oxigenación tisular. La decisión de administrar o no una transfusión en estos casos se fundamentará en la etiopatogenia de la anemia, la valoración clínica del paciente y los niveles de hemoglobina existentes y siempre se indicará cuando no se disponga de una alternativa terapéutica de igual eficacia y menor riesgo.

***** CONSIDERAR SI PONEMOS O NO Indicaciones a la transfusión en el período perioperatorio**

Cabe recalcar que estos valores indicaciones en pacientes que se encuentran a nivel del mar. En altura superior a los 2000mts se debería aumentar 1g/dL el nivel de hemoglobina. Ej.: si la indicación imperativa de transfundir es 7g/dL, en Quito sería 8g/dL.

2. RECOMENDACIONES PARA LA TRANSFUSIÓN PLASMA FRESCO CONGELADO

El valor terapéutico del plasma se describe por primera vez en 1918 en un editorial del British Medical Journal en el que se utiliza plasma para el tratamiento de la hemorragia activa⁵. Pero no es hasta el año 1941 en que se acepta como un nuevo tratamiento⁶.

El plasma representa alrededor del 55% de la volemia y está constituido por proteínas, factores de la coagulación, electrolitos, hormonas, dióxido de carbono y glucosa.

- Recomendaciones para la selección del PFC de acuerdo al grupo y factor del paciente:

Grupo ABO y Rh (D) del receptor	Orden de preferencia en cuanto al grupo ABO y Rh del plasma a transfundir			
	Primera	Segunda	Tercera	Cuarta
O positivo	O positivo o negativo	A positivo o negativo	B positivo o negativo	AB positivo o negativo
O negativo	O negativo o positivo	A negativo o positivo	B negativo o positivo	AB negativo o positivo
A positivo	A positivo	A negativo	AB positivo	AB negativo
A negativo	A negativo	A positivo	AB negativo	AB positivo
B positivo	B positivo	B negativo	AB positivo	AB negativo
B negativo	B negativo	B positivo	AB negativo	AB positivo
AB positivo	AB positivo	A negativo	Inexistente	Inexistente
AB negativo	AB negativo	AB positivo	Inexistente	Inexistente

- Indicaciones de la transfusión de plasma:

Existen pocos datos basados en la evidencia que respalden las indicaciones de la transfusión de plasma⁵⁻⁸. Aquí sólo comentaremos aquellos en los que exista una certeza razonable.

 - Déficit aislado de un factor de la coagulación: El plasma fresco congelado solo debe usarse en el tratamiento de las deficiencias heredadas aisladas de los factores de la coagulación cuando no se disponga de un producto fraccionado seguro contra virus. Actualmente su uso se limita al déficit de factor V o XI. Suele restringirse su uso a las siguientes circunstancias:
 - Previa la realización de una cirugía o la realización de un procedimiento invasivo
 - En caso de hemorragia grave.
 - Reversión del efecto del tratamiento anticoagulante: Los pacientes tratados con warfarina o sintrom tienen un déficit funcional de los factores vitamina-K dependientes de la coagulación (factores II, VII, IX, X, proteína C y S). Este déficit funcional puede revertirse con la administración de vitamina K. Se requieren unas 4-6 horas para que haga efecto la vitamina K por lo que cuando un paciente anticoagulado está sangrando o necesita una intervención urgente el plasma fresco congelado puede ser una buena opción. Sin embargo, la práctica habitual y algunas guías solo recomiendan el uso de plasma en estas condiciones si no se

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 47 de 74

dispone de complejo protrombínico ⁵.

- Coagulación intravascular diseminada:
- El único tratamiento curativo es el de la causa subyacente. El soporte transfusional solo está indicado en caso de sangrado. Se suele emplear una combinación del plasma, plaquetas y crioprecipitados. En ausencia de sangrado la transfusión de plasma no está indicada, aunque las pruebas de coagulación se hallen muy alteradas¹⁶
- Transfusión masiva (TM): Los pacientes con una hemorragia grave y que requieren TM generalmente tienen una coagulopatía temprana y profunda que está presente al ingreso hospitalario. Estudios recientes han documentado que la coagulopatía aguda por traumatismo se asocia con hipoperfusión sistémica y se caracteriza por alteración de la coagulación e hiperfibrinólisis⁵.
- Tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT):
- El tratamiento de elección para la PTT adquirida es el recambio de plasma (1,5 veces la volemia plasmática por sesión) que debe iniciarse lo antes posible y continuarse como mínimo dos días tras la obtención de la remisión de la enfermedad. Este procedimiento suministra la enzima deficitaria (ADAMTS13) y retira los autoanticuerpos que inhiben la actividad de la ADAMTS13, así como los multímeros de alto peso del factor von Willebrand (vWF). 5.

- *Dosis de plasma a administrar*

La dosis de plasma recomendada es de 10-20 mL/kg ^{5,6}. En general, resulta difícil predecir la respuesta clínica a una dosis dada de plasma por lo que es imprescindible monitorizar su efecto.

3. RECOMENDACIONES PARA LA TRANSFUSIÓN CONCENTRADOS PLAQUETARIOS ⁷⁻¹¹

Los concentrados de plaquetas se transfunden para prevenir o tratar hemorragias en pacientes con defectos cualitativos y/o cuantitativos de las plaquetas. En la práctica clínica, el incremento del recuento de plaquetas recomendado puede no lograrse incluso con dosis elevadas de plaquetas. La indicación de transfundir plaquetas debe basarse en el recuento de plaquetas, pero también ha de tenerse en la historia clínica del paciente.

La dosis recomendada es una unidad por cada 10 kg de peso. Considerar que una aféresis de plaquetas puede equivaler a 4 a 6 unidades, dependiendo del recuento de plaquetas del donante.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 48 de 74

- *Indicaciones de transfusión de plaquetas profiláctica y terapéutica*
 - En pacientes con neoplasias hematológicas con tratamiento mielosupresor se recomienda realizar transfusión profiláctica de plaquetas con cifras de plaquetas $<10.000/\mu\text{L}$, y en caso de fiebre, hiperleucocitosis, trastornos de la coagulación o descenso rápido cifra plaquetas o ambulatorios: dintel de $20.000/\mu\text{L}$.
 - Los tumores sólidos en tratamiento quimioterápico que se equiparan a las neoplasias hematológicas ($10.000/\mu\text{L}$; $20.000/\mu\text{L}$ en los tumores necrotizantes o de vejiga).
 - Pacientes que van a someterse a cirugía o algún procedimiento invasivo (broncoscopia, biopsia hepática...): dintel recomendado de $50.000/\mu\text{L}$.
 - En otros procedimientos invasivos (punción lumbar, catéteres centrales) dinteles entre $20.000/\mu\text{L}$ y $50.000/\mu\text{L}$ dependiendo de la experiencia del personal de salud ejecutor.
 - Pacientes con hemorragia activa: dintel de $50\ 000/\mu\text{L}$ o de $100\ 000/\mu\text{L}$ en el caso de hemorragia cerebral u oftálmica.
 - El soporte profiláctico no está recomendado en la trombocitopenia crónica y estable sin visos de responder al tratamiento.

Transfusión de plaquetas en la trombocitopatía adquirida

- By-pass extracorpóreo en cirugía cardiovascular: La cirugía extracorpórea de larga duración produce activación y degranulación de las plaquetas. La transfusión se indica por las circunstancias clínicas del paciente y no por el recuento plaquetario.
- Uremia: Los pacientes con insuficiencia renal crónica pueden tener plaquetas disfuncionantes, pero la transfusión de plaquetas es ineficaz pues las transfundidas se alteran rápidamente en contacto con este entorno. En esta circunstancia puede ser útil la administración de desmopresina que aumenta la expresión del factor von Willebrand.
- Fármacos antiagregantes plaquetarios: Recordar que en estos pacientes el riesgo trombótico suele superar al hemorrágico particularmente en los portadores de stent coronarios de reciente implantación. La AABB no se ha posicionado a favor o en contra de la transfusión de plaquetas en los pacientes antiagregados con hemorragia cerebral. En estos casos se recomienda:
 - Evaluar el riesgo trombótico del paciente.
 - Determinar la causa de la hemorragia.
 - Apurar la hemostasia local.
 - Considerar la farmacodinámica del antiagregante. Si el riesgo trombótico es elevado, sólo se realizará una transfusión terapéutica ante hemorragia grave.

4. RECOMENDACIONES PARA LA TRANSFUSIÓN CRIOPRECIPITADOS

El crioprecipitado es la fracción plasmática que precipita al descongelar a 4°C el plasma fresco congelado. Las proteínas que precipitan son: fibrinógeno, Factor XIII, Factor VIIIc, Factor VIII-von Willebrand y fibronectina. La transfusión de crioprecipitados, está indicado en hemorragias asociadas a déficits de los factores que contiene, siempre que no estén disponibles

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 49 de 74

concentrados de los factores específicos.

En la práctica clínica la indicación más frecuente es la hipofibrinogenemia en transfusión masiva o coagulación intravascular diseminada. Menos frecuente es su uso en las disfibrinogenemias congénitas o adquiridas.

- Dosis: El tratamiento habitual en la hipofibrinogenemia es 1 U por cada 5 a 10 ^[SEP]kg de peso, que debe repetirse hasta lograr un fibrinógeno > 100 mg/dL.

Administración: ^[SEP]Debe descongelarse a temperatura controlada de 37°C, y transfundirse de forma inmediata. ^[SEP]El almacenamiento tras la descongelación debe realizarse a 22°C, aunque debe evitarse y no superar las 6 horas, ya que implica la reducción en la concentración de los factores lábiles de la coagulación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Casadevall A. and Pirofski. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest. 2020;130(4):1545-1548. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>.
2. Dr. Joan Grifols Ronda. Transfusión en situaciones especiales Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. Tema 1: Introducción a la Medicina Transfusional. Transfusión de hematíes. Edición 2019.
3. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica (GPC): Transfusión de sangre y sus componentes, Programa Nacional de Sangre.
4. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. Alexander P. Vlaar1 et al. Intensive Care Med. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05884-8>. February 2020.
5. Ward GR: Transfusion of plasma. Br Med J 1918; 1:301.
6. Council on Pharmacy, Chemistry, AMA. Human blood plasma and serum. JAMA 1941; 117:934-935.
7. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol. 2017 Feb;176(3):365-394.
8. Hartmann M, Sucker C, Boehm O, et al. Effects of cardiac surgery on hemostasis. TransfusMed Rev 2006; 20:230-41.
9. Spiess BD, Royston D, Levy JH, et al. Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. Transfusion 2004; 44: 1143-1148.
10. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al; PATCH Investigators. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomized, openlabel, phase 3 trial. Lancet. 2016 Jun 25;387(10038):2605-2613.
11. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Platelet transfusions are not associated with increased morbidity or mortality in cardiac surgery. Can J Anaesth 2006; 53: 279-87.
12. L. Chang, Y. Yan and L. Wang, Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety, Transfusion Medicine Reviews, <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003>

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 50 de 74

13. April 2, 2020, Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Provides Updated Guidance to Address the Urgent Need for Blood During the Pandemic.

14. Cai X et al, Blood transfusion during the COVID-19 outbreak. TRANFUSION MEDICINE. 2020

5. Evaluación paciente con Síndrome hemofagocítico con infección por SARS CoV-2 / COVID 19

5.1 Antecedentes

La infección por COVID 19 tiene una mortalidad de aproximadamente 3,7%, 1 en comparación con una tasa de mortalidad de influenza inferior al 1%. Existe evidencia sobre la presencia de un síndrome de hiperinflamación con una liberación descontrolada de citoquinas inflamatorias que podría producir el fenómeno de hemofagocitosis por proliferación de macrófagos.

En adultos, la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria o síndrome hemofagocítico se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales ocurre entre 3 a 4% de los casos de sepsis.

Las características de este síndrome incluyen: fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia. La afectación pulmonar (incluido el Síndrome de distrés respiratorio) se produce en aproximadamente el 50% de los pacientes. Existe mayor estimulación de colonias de granulocitos, interleucina (IL-7), entre otras.

Los predictores de mortalidad de un reciente estudio retrospectivo, multicéntrico de 150 casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, China, incluye niveles elevados ferritina (media 1297 ng / ml en no sobrevivientes frente a 614ng / ml en sobrevivientes; $p < 0.001$) lo que podría sugerir que la mortalidad podría deberse a una hiperinflamación desencadenada por una infección viral.

Todos los pacientes con COVID-19 grave deben realizarse pruebas de detección de hiperinflamación y elementos del HScore (Tabla 1) para identificar el subgrupo de pacientes para quienes la inmunosupresión podría mejorar la mortalidad.

5.2 Solicitud de pruebas:

- ✓ Biometría hemática diariamente
- ✓ Medición de ferritina cada 48 -72 horas
- ✓ Medición de triglicéridos cada 48-72 horas
- ✓ Medición de fibrinógeno cada 48-72 horas

Tabla1. HScore

	Number of points
Temperature	
<38.4°C	0
38.4–39.4°C	33
>39.4°C	49
Organomegaly	
None	0
Hepatomegaly or splenomegaly	23
Hepatomegaly and splenomegaly	38
Number of cytopenias*	
One lineage	0
Two lineages	24
Three lineages	34
Triglycerides (mmol/L)	
<1.5 mmol/L	0
1.5–4.0 mmol/L	44
>4.0 mmol/L	64
Fibrinogen (g/L)	
>2.5 g/L	0
≤2.5 g/L	30
Ferritin ng/ml	
<2000 ng/ml	0
2000–6000 ng/ml	35
>6000 ng/ml	50
Serum aspartate aminotransferase	
<30 IU/L	0
≥30 IU/L	19
Haemophagocytosis on bone marrow aspirate	
No	0
Yes	35
Known immunosuppression†	
No	0
Yes	18
The HScore²² generates a probability for the presence of secondary HLH. HScores greater than 169 are 93% sensitive and 86% specific for HLH. Note that bone marrow haemophagocytosis is not mandatory for a diagnosis of HLH. HScores can be calculated using an online HScore calculator.¹¹ HLH=haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Defined as either haemoglobin concentration of 9.2 g/dL or less (≤5.71 mmol/L), a white blood cell count of 5000 white blood cells per mm³ or less, or platelet count of 110 000 platelets per mm³ or less, or all of these criteria combined. †HIV positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (ie, glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine).	
Table: HScore for secondary HLH, by clinical parameter	

For the HScore calculator see <http://saintantoine.aphp.fr/score/>

Submissions should be made via our electronic submission system at <http://ees.elsevier.com/thelancet/>

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 52 de 74

5.3 Aplicación Hscore:

Con un Hscore con puntaje de más de 169 se tiene una sensibilidad de 93% y 86% de especificidad para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico. No es necesaria la punción de médula ósea para el diagnóstico. Se puede acceder a : <http://saintantoine.aphp.fr/score/> para calcular.

5.4 Tratamiento:

- En caso de diagnóstico (haber obtenido un valor de más de 169 en el Hscore) las opciones terapéuticas son inicio precoz de: corticoides y tocilizumab.
- Se deberá considerar la utilización de inmunoglobulina intravenosa a dosis de 20-25 gramos diarios por 5 días.

6. Seguimiento

Se deberá hacer el seguimiento de pacientes que hayan utilizado inmunoglobulina intravenosa hasta el alta con:

- ✓ Biometría hemática diariamente
- ✓ Medición de ferritina cada 48 -72 horas
- ✓ Medición de triglicéridos cada 48-72 horas
- ✓ Medición de fibrinógeno cada 48-72 horas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Puja M et al. COVID-19 consider cytokine storm syndromes and immunosuppression Lancet. March 2020
- Wei Cao, Xiaosheng Liu, Tao Bai, Hongwei Fan, Ke Hong, Hui Song, Yang Han, Ling Lin, Lianguo Ruan, Taisheng Li, High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients with Coronavirus Disease 2019, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 7, Issue 3, March 2020, ofaa102, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102>
- National Health Commission of the People's Republic of China Chinese recommendations for diagnosis and treatment of novel coronavirus (SARS-CoV2) infection (pilot 4th version). Available at: <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/28/5472673/files/0f96c10cc09d4d36a6f9a9f0b42d972b.pdf>.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 53 de 74

6. Recomendaciones generales en Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y COVID-19

El enfoque de COVID-19 en Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) no es claro y el impacto en los posibles donantes o en los receptores de células progenitoras es desconocido. Existe un reporte de 2 casos confirmados de COVID-19 en pacientes jóvenes con antecedentes de TCPH con resultados fatales, cuyos autores sugieren que los resultados de una infección por SARS-CoV2 podrían ser peores de lo esperado. ⁽¹⁾

Se ha detectado SARS-CoV y MERS-CoV en la sangre, aunque no ha habido informe alguno de transmisión de donante a receptor ni en transfusión de productos sanguíneos ni en terapias celulares.

Por lo anotado arriba, estos pacientes son un grupo de especial interés dado su grado de inmunosupresión intrínseca como por la toma de medicamentos inmunosupresores, así como a la hora de valorar el riesgo de postergar un trasplante de un posible candidato o alterar los planes de tratamiento, contra el riesgo de recaída de la enfermedad de base.

Desde la Sociedad Europea de trasplante de medula ósea y sangre (EBMT), se han generado recomendaciones en el TCPH que las resumimos a continuación ⁽²⁾.

6.1 De los centros de trasplante:

- Las visitas están restringidas en la manera de lo posible. El personal con síntomas respiratorios debe quedarse en casa. Las pruebas del personal deben realizarse de acuerdo con las directrices nacionales y locales.
- Las consultas médicas a clínicas que no son críticas deben diferirse o sustituirse con visitas de telemedicina si se considera apropiado y factible.

6.2 De la programación de procedimientos de trasplante.

- Los trasplantes no urgentes deben diferirse tanto como sea posible.
- Debido a la situación que puede ser muy cambiante, el acceso a un donante de células madre podría estar restringido ya sea por la infección del donante, por razones logísticas en los centros de recolección en medio de un sistema de atención de la salud colapsado o por restricciones del producto por limitaciones de vuelos internacionales. Por lo tanto, se recomienda mantener al producto de células madre criopreservadas antes del inicio del acondicionamiento y en situaciones en que esto no sea posible, tener un donante alternativo como respaldo.

6.3 De los candidatos a trasplante:

- Los pacientes que serán admitidos para un trasplante deben tratar de minimizar el riesgo mediante confinamiento domiciliario 14 días antes del inicio del proceso de acondicionamiento.
- Se deben evitar las consultas médicas no necesarias.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 54 de 74

- Todos los pacientes deben hacerse la prueba de SARS-CoV-2 independientemente de si hay o no síntomas. Los resultados de la prueba deben ser negativos antes de comenzar el acondicionamiento,
- Si un candidato es diagnosticado con COVID-19, se diferirá el trasplante por al menos tres meses. Sin embargo, esto no siempre es posible debido al riesgo de la enfermedad subyacente. Por lo tanto, en pacientes con enfermedad de alto riesgo, el TCPH debe diferirse hasta que el paciente esté asintomático y tenga dos pruebas de PCR negativas con al menos una semana de diferencia (aplazamiento de 14 días como mínimo). En pacientes con enfermedad de bajo riesgo se recomienda un aplazamiento del TCPH de tres meses.
- En caso de contacto cercano con una persona diagnosticada con COVID-19, ningún procedimiento del trasplante (movilización de células madres de sangre periférica, recolección de medula ósea, acondicionamiento) se realizará dentro de al menos 14 días y preferiblemente 21 días desde el último contacto. El paciente debe ser evaluado de cerca, y para poder realizar algún procedimiento relacionado con el trasplante se deberá realizar una prueba de PCR antes.

De los donantes:

- En caso de diagnóstico de COVID-19, el donante debe ser excluido de la donación. En este momento no es posible dar recomendaciones cuando se puede autorizar la donación de tal individuo, pero se puede considerar un aplazamiento de al menos tres meses a menos que la necesidad del TCPH sea urgente.
- En caso de contacto cercano con una persona diagnosticada con SARS-CoV-2, el donante será excluido de la donación durante al menos 28 días. El donante deberá ser evaluado de cerca.
- Si la necesidad de trasplante para el paciente es urgente, el donante está asintomático, tiene una prueba negativa para SARS-CoV-2 y no hay otros donantes alternativos, la recolección puede considerarse, sujeta a una evaluación cuidadosa de los riesgos.

Del proceso de TCPH:

- Los pacientes trasplantados deben mantener medidas de aislamiento social estrictas, así como medidas de prevención adecuadas incluido el lavado y el uso de alcohol con desinfectantes para manos.
- Los pacientes trasplantados deben abstenerse de viajar de acuerdo con las pautas nacionales y si es posible, viajar en automóvil privado en lugar de tren, autobús o avión.
- Las pruebas para diagnóstico de SARS-CoV2 deben estar de acuerdo con las pautas nacionales. Los pacientes que residen en un área con alto riesgo de transmisión de SARS CoV-2 o que han estado en contacto cercano con una persona en dichas áreas deben hacerse la prueba. Es importante tener en cuenta que una prueba para SARS-CoV-2 puede tener un resultado falso negativo y debe repetirse si existe una fuerte sospecha de COVID-19, como en el caso de neumonía o estar enfermo grave. También es importante realizar pruebas para detectar otros virus respiratorios, incluida la influenza y el VSR.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 55 de 74

- Todos los pacientes positivos para SARS-CoV-2 en una muestra del tracto respiratorio superior deben someterse a imágenes de tórax, preferiblemente mediante TC y se vigilare de forma estrecha un deterioro de la oxigenación.
- El lavado broncoalveolar de rutina no se recomienda si el paciente dio positivo con SARS-CoV-2 dado el riesgo de transmisión para los trabajadores de la salud, a menos que se sospeche una coinfección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Huang J, Lin H, Wu Y, Fang Y, Kumar R, Chen G, et al. COVID-19 in posttransplant patients—report of 2 cases. Am J Transplant [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2020 Apr 19]; ajt.15896. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.15896>
2. Transplantation ES for B and M. Coronavirus Disease Covid-19: Ebmt Recommendations Update March 16, 2020. 2020; 2019:1–4. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311->

7. Recomendaciones en los pacientes Onco – hematológicos

7.1 Antecedentes:

El coronavirus pandémico, denominado SARS-CoV-2, causa una enfermedad respiratoria llamada enfermedad COVID-19, que a menudo es grave o pone en peligro la vida. Los pacientes con cáncer pueden tener inmunidad comprometida debido a su enfermedad o su tratamiento, y los primeros informes sugieren que el cáncer es un factor de riesgo para la enfermedad grave por COVID-19.

La información actual sugiere que el paciente oncohematológico, así como con otras patologías asociadas a inmunosupresión (Inmunodeficiencias congénitas, trasplantes de órganos sólidos o células madre hematopoyéticas, patologías autoinmunes en el tratamiento inmunosupresor, etc.) pudiera tener mayor riesgo de infección y de complicaciones serias asociadas, con mayor letalidad. Los datos son muy limitados, pero, dentro de este grupo de pacientes, un factor de riesgo adicional pudiera estar representado por haber recibido quimioterapia y / o tratamientos quirúrgicos en el mes anterior a la infección.

Se recomienda no detener la terapia oncológica, biológica o inmunosupresora crítica. El principal tratamiento oncológico asociado a inmunosupresión es la quimioterapia, por lo que en los pacientes en tratamiento activo deberán extremarse las precauciones para evitar el contagio y valorar la relación entre el beneficio y riesgo de continuar su administración durante este periodo de expansión del virus.

Para pacientes sin infección conocida por COVID-19, en la mayoría de las circunstancias, es más importante iniciar o continuar el tratamiento sistémico que retardarlo o interrumpirlo debido a la preocupación por potencial infección por COVID-19. Sin embargo, las decisiones deberían ser individualizadas después de considerar el objetivo o meta del tratamiento, la actividad de la

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 56 de 74

enfermedad, la tolerancia al tratamiento y la condición médica general.

Se recomienda implementar una educación en el uso de las medidas adecuadas de protección del personal que labora en la unidad de hematología oncológica.

Se recomienda reducir las visitas innecesarias de los pacientes con cáncer a los hospitales o centros de salud y que se establezcan circuitos que minimicen la potencial exposición del paciente y del personal.

Si la consulta debe llevarse a cabo, se recomienda limitar el número de acompañantes dentro de la Unidad.

Se recomienda llamar al paciente previo a la consulta para evaluar si ha habido posibilidad de exposición o si hay síntomas compatibles con COVID-19.

Se recomienda posponer las consultas médicas de rutina en pacientes sin enfermedad activa o llevarlas a cabo a distancia (contacto telefónico, whatsapp, e mail, etc)

Podría considerarse en los pacientes en remisión quienes reciben terapia de mantenimiento, omitirla temporalmente.

Considerar el cambio de quimioterapia intravenosa a terapia oral, si aplicase, lo que podría reducir la frecuencia de las visitas al consultorio.

El uso de factores estimulantes de colonias profilácticos en regímenes de quimioterapia de alto riesgo, así como antibióticos profilácticos, puede tener un valor potencial en mantener el estado de salud del paciente y hacerlo menos vulnerable a las complicaciones asociadas a infección potencial por COVID-19.

Considerar el tratamiento domiciliario con quimioterapia, si es factible para el paciente, equipo médico, personal de enfermería y cuidadores.

Si la transmisión local del virus afecta a su centro de tratamiento del cáncer en particular, posponer la quimioterapia por dos semanas o planificar tratamiento en otro centro no afectado o implementar otras vías alternas de aplicación (domiciliario, por ej) pueden ser opciones razonables.

Para pacientes que están en tratamiento activo con infección por COVID-19 diagnosticada, seguir las pautas de manejo estándar para retardo o modificación del tratamiento oncológico en un paciente con infección activa.

7.2 Recomendaciones linfomas No Hodgkin:

Este grupo proporciona apenas algunas recomendaciones respecto del tratamiento y control de los pacientes con diagnóstico de procesos linfoproliferativos, las mismas sólo tienen un carácter orientador y en ningún caso reemplazan al criterio médico, el cual resulta ineludible en la evaluación riesgo vs beneficio.

Recomendaciones:

Postergar los controles clínicos y de imágenes de los pacientes que se encuentren en respuesta y en período de vigilancia. Se sugiere la comunicación bajo modalidad virtual para aclarar dudas, teniendo en cuenta la repercusión emocional de dichas postergaciones en los pacientes y en el contexto de esta pandemia.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 57 de 74

7.2.1 LINFOMAS AGRESIVOS B y LINFOMAS T:

R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, Prednisona) continúa siendo el estándar de atención para el linfoma difuso de células B grandes, con DA-EPOCH-R (etoposide, prednisona, vincristina, cyclofosfamida, doxorubicina y rituximab)

- indicado solo para linfomas de células B mediastínicas primarias y de doble HIT. Mientras que DA-EPOCH-R supone mayor mielosupresión con aumento de la dosis hasta que haya neutropenia y / o trombocitopenia, es necesariamente en la mayoría de las instituciones hospitalización. Los centros con capacidad para administrar esta terapia de forma ambulatoria están alentando ese enfoque. Otros están evaluando los beneficios y riesgos para el paciente individual con doble Hit, o células B mediastínicas primarias. R-CHOP (o R CHOP-14) +/- radioterapia consolidada para algunos pacientes de este tipo de linfoma constituye una alternativa.
- Para pacientes mayores, se recomienda R-mini-CHOP con soporte de factores de crecimiento de colonias.
- Para aquellos que tienen un alto riesgo de afectación del sistema nervioso central, se recomiendan dos ciclos de dosis altas de Metotrexato, cuyo tiempo debe ser individualizado. El número óptimo de ciclos es desconocido.
- Para la enfermedad en estadio limitado, se recomienda R-CHOP X 4 en lugar de la terapia de modalidad combinada.
- Para aquellos que toleran la primera dosis de Rituximab administrada por vía intravenosa, la administración subcutánea es una opción en el futuro que reduce el tiempo que pasan en la clínica.
- Optimizar el uso de factores estimulantes de colonias a fin de evitar períodos de neutropenia durante la QT.
- Realizar las consolidaciones con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), en los casos que esté indicado.
- No realizar o tratar de retrasar los trasplantes alogénicos.

7.2.2 LINFOMA REFRACTARIO / RECAIDA

La mayoría de los expertos continúan ofreciendo quimioterapia de segunda línea y auto-trasplante para pacientes con enfermedad recidivante / resistente al tratamiento. Los regímenes ambulatorios se prefieren cuando es posible y también son una alternativa para pacientes elegibles sin trasplante. Las opciones de ensayos clínicos son limitadas o inexistentes. La terapia basada en Lenalidomida con Bendamustina son alternativas para algunos pacientes.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 58 de 74

- La admisión para auto-trasplante puede retrasarse en muchos casos si se puede administrar otro ciclo de quimioterapia ambulatoria.

7.2.3 LINFOMAS INDOLENTES

- Evaluar la necesidad verdadera de inicio de tratamiento considerando los riesgos, 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 quimioterapia.
- 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 y mantenerlo en los que lo hayan iniciado en respuesta parcial luego de la inmuno quimioterapia 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.
- Valorar en cada caso en el que esté indicado, la conveniencia o no de realización del TAMO.
- No realizar trasplante Alogénico de medula ósea.

7.2.4 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 quimioterapia.
- 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.
- 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 inmunoquimioterapia 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).
- No realizar trasplante alogénico.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 59 de 74

7.2.5 LINFOMA HODGKIN

Existe la preocupación de que la toxicidad pulmonar por Bleomicina pudiera ser especialmente problemática durante la pandemia, y que las estrategias para reducir el riesgo de neumonitis por Bleomicina debían priorizarse en todas las etapas de la enfermedad y los grupos de edad.

En general, el enfoque de tratamiento para el linfoma de Hodgkin aún no se ha visto afectado significativamente en el contexto de primera línea. Sin embargo, hay casos en los que existen múltiples alternativas de tratamiento con diferentes perfiles de toxicidad o requisitos para visitas al hospital.

ENFERMEDAD EN ESTADIO TEMPRANO, CON FACTORES FAVORABLES

Para la enfermedad favorable temprana, dos ciclos de doxorubicina, dacarbazina, vinblastina, bleomicina (ABVD) y radioterapia limitada (20 Gy) siguen siendo una opción, pero requieren múltiples visitas para radioterapia, más que la alternativa de ABVD X 4 con una tomografía corporal total con emisión de positrones (PET / TC). Sin embargo, recientemente se han publicado modificaciones en la dosis y el horario de radioterapia para la emergencia de COVID-19. Muchos centros ya han pasado a omitir la Bleomicina en pacientes en etapa temprana después de un PET interino negativo, reduciendo así el riesgo. La disponibilidad de PET / CT se está volviendo problemática en algunos de nuestros centros y su pérdida requerirá modificaciones en nuestros enfoques de tratamiento.

ENFERMEDAD TEMPRANA CON FACTORES DESFAVORABLES

ABVD X 4-6 con un PET / CT provisional o ABVD X 4 con radioterapia, prefiriéndose el primero debido al menor número de visitas. Nuevamente, se recomienda omitir la Bleomicina después de una PET / TC negativa. El uso juicioso del factor de crecimiento y los antibióticos profilácticos también limitarán las toxicidades y la necesidad de visitas al hospital y admisiones.

ENFERMEDAD AVANZADA

ABVD con una PET / TC para permitir la eliminación de Bleomicina en los ciclos 3-6 según el ensayo RATHL continúa como el estándar de atención en la mayoría de los centros. Para los pacientes con una PET / TC positiva, los expertos son conservadores acerca de la escalada de la terapia (consulte las pautas de NCCN). En los EE. UU., Una alternativa a la terapia adaptada a PET con ABVD en el estadio III / IV es AAVD por Echelon-1, reemplazando la Bleomicina con Brentuximab vedotina.

ENFERMEDAD REFRACTARIA/RECAIDA

Los regímenes ambulatorios de segunda línea, como el tratamiento basado en Gemcitabina, se

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 60 de 74

usan con más frecuencia en lugar de los regímenes que requieren hospitalización. Algunos centros recomiendan Brentuximab vedotina (administrados cada 4 semanas para reducir las visitas) cuando sea posible en lugar de quimioterapia y considerarán consolidar las respuestas a la terapia de segunda línea con radioterapia en lugar de un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, especialmente en recaídas tardías. El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas no se usa comúnmente en el linfoma de Hodgkin.

7.3 Leucemia linfocítica crónica (LLC)

En general, los pacientes con LLC se consideran de alto riesgo de infecciones, principalmente la familia de virus bacterianos y de herpes (HSV, VZV, CMV, EBV) debido a la inmunodeficiencia subyacente y la respuesta inmune inadecuada a las infecciones. Sin embargo, en este momento, no hay evidencia que indique una incidencia desproporcionadamente mayor de COVID-19 grave en pacientes con LLC en comparación con pacientes con otras neoplasias malignas.

Es recomendable posponer el inicio del tratamiento si es posible. Cuando hay más de una opción, se debe dar preferencia a los tratamientos que se pueden proporcionar en el entorno ambulatorio y que requieren menos visitas clínicas y evaluaciones de laboratorio. Tratamos de evitar u omitir el tratamiento con anticuerpos monoclonales (Rituximab, Obinutuzumab) especialmente cuando se administra en combinación con agentes específicos.

- Cuando es posible, tratamos de minimizar el número de visitas para aquellos que están estables y que están bien. Cuando es necesario un seguimiento, se recomienda utilizar laboratorios más cercanos a casa y usar telemedicina.
- En pacientes sin COVID-19, solo continuamos los tratamientos con inmunoglobulina endovenosa para pacientes altamente seleccionados con antecedentes de hipogammaglobulinemia e infecciones graves activas o recurrentes donde los beneficios potenciales se ven compensados por los riesgos. Incluso en estos casos, se deben considerar infusiones menos frecuentes cuando sea posible (por ejemplo, cada 6-8 semanas) con un nivel de IgG de 400-500 mg / dl.
- En pacientes con LLC con COVID-19, se puede continuar con inmunoglobulina endovenosa. Dado el mayor riesgo de eventos tromboembólico con COVID-19, recomendamos la evaluación de los riesgos frente a los beneficios en cada paciente y una estrecha monitorización de los síntomas de tromboembolismo.
- La realización de la prueba de SARS-CoV-2 en pacientes con LLC levemente sintomáticos depende de la accesibilidad de las pruebas, la disponibilidad de tratamiento para COVID u otras infecciones, y la necesidad de aislar a un paciente COVID + de otros. Algunos recomiendan solo a aquellos cuyos síntomas justifican una intervención médica. Otros realizan paneles virales de SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios a pesar de los síntomas leves debido al riesgo de otros patógenos y el deseo de aislar a cualquier persona con un virus respiratorio transmisible.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 61 de 74

- Todos los pacientes con síntomas más graves deben hacerse la prueba.
- Para pacientes ambulatorios con síntomas leves, no se debe modificar la terapia. Una decisión con respecto a la modificación del tratamiento en pacientes con síntomas más severos depende de la evaluación de la agresividad de la LLC, y un historial de infecciones frecuentes versus el riesgo teórico de complicaciones COVID más graves. Actualmente, no hay evidencia suficiente para sugerir que el enfoque debería ser diferente para clases específicas de medicamentos dirigidos contra la LLC y las decisiones sobre la retención o la continuación de los tratamientos se deben tomar caso por caso.
- Si el paciente está tomando un inhibidor de señalización del receptor de célula B (ibrutinib, acalabrutinib, idelalisib, duvelisib), la interrupción a veces puede provocar un brote de LLC y la liberación de citocinas que pueden imitar algunos de los síntomas de COVID-19.

7.4 Recomendaciones para el manejo de pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas (NMP) durante emergencia sanitaria por virus SARS-CoV-2.

El objetivo de estas recomendaciones es el de intentar reducir la exposición al virus SARS-CoV-2 de la población derivada por sospecha de NMP, y de los pacientes con diagnóstico confirmado de dichas entidades que se encuentran bajo seguimiento y/o tratamiento, y estar mejor preparados ante las futuras infecciones en dichos pacientes.

La primera recomendación general es intentar realizar, dentro de lo posible, consultas a distancia, vía telefónica y/o modalidad de Telemedicina. Se recomienda organizar la estructura asistencial a fin de poder disponer de dichos medios, organizar y garantizar el retiro de recetas, pudiendo éstas ser retiradas por familiar, a fin de reducir al mínimo la exposición del paciente.

Hasta la fecha, se sabe muy poco sobre el curso de las personas con NMP que adquieren COVID-19. Se cree que es probable que los pacientes con mielofibrosis de riesgo intermedio o alto, o mielofibrosis con inhibidores de JAK, tengan un riesgo mayor si se infectan con COVID19. Además, algunos tratamientos para las NMP o trastornos cardiovasculares, trombóticos o hematológicos pueden colocar a los pacientes en mayor riesgo de contraer infecciones o tener menos capacidad para recuperarse de las infecciones.

Pacientes derivados por sospecha de NMP (Trombocitosis, Poliglobulia, Leucocitosis, Esplenomegalia) y diagnósticos recientes:

Se recomienda postergar estudios diagnósticos anatomopatológicos y moleculares en pacientes asintomáticos y con valores no extremos, sin leucocitosis, en quienes no cambiaría en forma inmediata la conducta terapéutica.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 62 de 74

Se recomienda estudio molecular BCR-ABL en pacientes con alta sospecha diagnóstica de LMC. En pacientes con sospecha de Policitemia Vera se recomienda iniciar bajas dosis de AAS, y demorar el inicio de flebotomías o citorreducción, considerando un Hematocrito objetivo de 50%, salvo en pacientes con criterios de alto riesgo trombótico.

En pacientes con sospecha de trombocitemia Esencial se recomienda iniciar bajas dosis de ácido acetilsalicílico, e iniciar tratamiento citorreductor solo en pacientes con criterios estrictos de alto riesgo trombótico y / o recuento de plaquetas > 1,500,000/mm3.

Actualmente, no se disponen de datos que sugieran que los medicamentos no inmunosupresores (hidroxiurea, IFNa, anagrelida) aumentan el riesgo de infección por COVID-19 o enfermedad grave. Por lo tanto, no recomendamos ningún ajuste a estas terapias.

Los pacientes que se mantienen en flebotomía por policitemia vera (PV) pueden omitir o disminuir la frecuencia durante un período corto si son estables, aunque se recomienda una mayor ingesta de líquidos si se tolera para reducir la viscosidad de la sangre.

En 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.

No. El efecto de los inhibidores de JAK en el empeoramiento de COVID19 es desconocido y, de hecho, se ha sugerido como una posible terapia para HLH secundaria y tormenta de citoquinas en pacientes con COVID19 gravemente enfermos. El cese abrupto de inhibidores de JAK en pacientes con NMP controlados con éxito puede provocar debilitamiento, esplenomegalia progresiva o raramente tormenta de citoquinas, todo lo cual podría empeorar el curso clínico de COVID-19. Por lo tanto, en este momento recomendaríamos diferir la terapia con inhibidor de JAK si la situación clínica lo permite hasta después de que el pico de la pandemia haya disminuido.

Pacientes con diagnósticos de Neoplasias Mieloproliferativas en seguimiento

Se recomienda NO discontinuar los tratamientos citorreductores con hidroxiurea o interferón iniciados, e intentar aumentar el lapso entre los controles de hemograma en pacientes que se encuentren estables 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.

En pacientes que comienzan a tomar medicamentos dirigidos por coronavirus y están tomando

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 63 de 74

ruxolitinib, se puede considerar una modificación de la dosis de ruxolitinib (en particular si se toma lopinavir / ritonavir), pero se debe evitar el cese abrupto de ruxolitinib, de lo contrario existe un riesgo del empeoramiento repentino de la reacción de las citocinas por mielofibrosis y por la infección por COVID-19.

La terapia citorreductora (hidroxiurea, anagrelide, interferón) no necesita ser ajustada empíricamente en alguien con COVID-19.

Pacientes con NMP que requieran anticoagulación

Estas recomendaciones son realizadas en contexto de pandemia y se reevaluarán en base a futuros ensayos randomizados. Actualmente no existen trabajos que avalen el uso de DOACS en primera línea de tratamiento en este contexto.

- 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. Es importante remarcar que no hagan cambios en la dieta, no agreguen ninguna medicación por indicación propia (antibióticos) y no olvidarse de la toma diaria y a horario.
- En pacientes que requieran internación para manejo de anticoagulación:

1.- 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.

2.-Trombosis venosa en sitios inusuales (senos venosos cerebrales, esplénica sin hipertensión portal); 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 de acción directa respetando dosis y las contraindicaciones en cada caso.

- Pacientes con TVP /TEP de bajo riesgo con manejo ambulatorio: Iniciar anticoagulantes orales de acción directa 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.
-

Otras recomendaciones generales:

- Indicar inhibidores de la bomba de protones para disminuir riesgo de sangrado digestivo.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 64 de 74

7.5 Recomendaciones para el manejo de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica durante emergencia sanitaria por virus SARS-COV-2.

En el contexto de la pandemia por Coronavirus COVID-19 y teniendo en cuenta la escasez de evidencia científica, este grupo sugiere:

Ni la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica ni los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) BCR-ABL inducen un estado de supresión inmune clínicamente significativa y no hay datos que sugieran que los pacientes con LMC en fase crónica puedan tener un mayor riesgo de infección por el nuevo coronavirus que la población general.

En la LMC recién diagnosticada, no se recomienda la introducción tardía de la terapia con ITK (inhibidor de Tirosin Kinasa), ya que:

1. *La leucocitosis no controlada puede empeorar el daño pulmonar / los intercambios de gases en caso de enfermedad grave por COVID-19.*
2. *La introducción tardía de TKI puede aumentar el riesgo de progresión de CML a fases avanzadas.*

Sin embargo, se recomienda precaución extrema durante los primeros 3 meses de tratamiento con ITK, ya que puede producirse citopenia grave, lo que aumenta el riesgo de enfermedad grave por COVID-19. La prueba sistemática de infección en el momento del diagnóstico de LMC en ausencia de síntomas puede ser ideal, pero debe discutirse caso por caso, dependiendo de la disponibilidad de la prueba, la política del centro / país.

- No se recomienda la interrupción profiláctica de ITK, ya que puede conducir a la pérdida de respuesta y la recaída / progresión de la LMC, especialmente si el contexto epidémico altera el acceso a la monitorización regular de los recuentos de leucocitos y las transcripciones de BCR-ABL. En pacientes que enfrentan resistencia o intolerancia al ITK actual, no se recomienda retrasar un cambio en la terapia ya que el resultado puede estar en peligro.
- Se recomienda a los pacientes con LMC que descontinuaron la terapia con ITK durante menos de 6 a 12 meses y que no tienen acceso a un monitoreo regular de los recuentos de leucocitos y las transcripciones de BCR-ABL en un contexto epidémico alterado que discutan rápidamente con su hematólogo la posibilidad de reiniciar la ITK tratamiento y posponer la interrupción de ITK al final de la nueva epidemia de coronavirus.
- En la actualidad, no podemos suponer que los pacientes con LMC en fase crónica en tratamiento con ITK tienen un mayor riesgo de formas graves de la enfermedad viral que la población general. Las excepciones a esta última declaración pueden residir en:
 1. Inicio de citopenia severa en la terapia con ITK durante las primeras etapas del tratamiento
 2. Neumonitis por hipersensibilidad activa inducida por ITK u otras formas de daño pulmonar iatrogénico.
- En presencia de COVID-19 confirmado no grave o síntomas compatibles con COVID-19 no grave, no se recomienda la interrupción sistemática del tratamiento con ITK. En caso

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 65 de 74

de COVID-19 grave, la interrupción de ITK debe discutirse caso por caso. Cabe destacar que no sabemos si la duración de la eliminación viral en pacientes con LMC tratados con ITK difiere de la observada en la población general.

Todos los ITK tienen la capacidad de prolongar el intervalo QT e interactuar fuertemente con medicamentos como la Cloroquina y la Azitromicina, 2 medicamentos que actualmente se evalúan contra COVID-19. La combinación de estos medicamentos con ITK en ausencia de prescripción médica y supervisión puede conducir a una torsade de pointe fatal.

7.6 Recomendaciones para el manejo de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple durante emergencia sanitaria por virus SARS-COV-2.

Recomendaciones generales:

- Aislamiento social e higiene de manos
- Medidas higiénicas adecuadas en casa.
- Si tiene sintomatología como fiebre, tos, disnea, seguir el protocolo nacional para diagnosticar posibles casos de COVID-19
- Si hay necesidad de realizar pruebas de laboratorio, hacerlo en domicilio de ser posible.
- Eliminar todas las visitas presenciales de seguimiento que no sean indispensables y realizar consultas de seguimiento telefónicas o por videoconferencia.

Recomendaciones particulares

- No suspender el Tratamiento
- Se debe garantizar el inicio y la continuidad de un tratamiento óptimo a los pacientes con Mieloma Múltiple de reciente diagnóstico valorando siempre riesgo/beneficio.
- Se recomienda no comenzar tratamiento en pacientes con mieloma múltiple indolente cualquiera sea su riesgo.
- Los pacientes que realizan regímenes con bortezomib realizarlos en forma subcutáneo, semanal y dosis reducida de dexametasona de ser posible 6-8 ciclos y posteriormente terapia de mantenimiento oral
- 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.
- 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 Mieloma Múltiple de riesgo estandar 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.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 66 de 74

- Queda a criterio del médico tratante suspender el tratamiento de mantenimiento en pacientes que hayan recibido al menos 2 años de o que tengan enfermedad mínima residual negativa.
- Pacientes NO candidatos a Trasplante, se sugieren combinaciones de esquemas orales triples con drogas disponibles en nuestro medio, talidomida, lenalidomida, ixazomib, melfalán, corticoides

Pacientes frágiles: Esquemas dobles y de forma oral. Evaluar riesgo /beneficio

- **Pacientes en recaída**

- **Bioquímica:** Se sugiere siempre diferir el inicio de tratamiento a la presencia de progresión clínica.
- **Clínica:** Se sugiere inicio de tratamiento inmediato. De preferencia, optar por los esquemas menos inmunosupresores y priorizar los de vía oral.

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.

5.3 Tratamiento de soporte (Pamidronato /Acido Zoledrónico)

Se sugiere la interrupción temporal del tratamiento de soporte en Mieloma Múltiple 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.

5.4 Vacunación

Recomendar la vacunación antigripal y antineumococcica y corroborar esquema de vacunación pos-trasplante de progenitores hematopoyéticos

7.7 Recomendaciones para el manejo de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda durante emergencia sanitaria por virus SARS-COV-2.

7.7.1 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

CONSIDERACIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO

- Independientemente de los síntomas, se recomienda realizar pruebas de detección de SARS-CoV-2 antes de iniciar la quimioterapia.
- Si los pacientes son positivos para SARS-CoV-2, se puede retrasar el tratamiento sistémico hasta superar la infección, y administrar quimioterapia intratecal existieran síntomas de infiltración.
- Si no existe disponibilidad de pruebas, realizar una detección cuidadosa de los síntomas y una tomografía computarizada de tórax.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 67 de 74

TRATAMIENTO

LLA Ph- (philadelphia)

- Proceder con la terapia de inducción curativa estándar.
- Considerar reducción de la dosis de Daunorrubicina (50%).
- Una vez concluida la quimioterapia iniciar factores estimulantes de colonias de granulocitos.

LLA Ph +

- Evitar la sobre exposición a corticoides.
- Inducción con quimioterapia con múltiples agentes evitando la hospitalización prolongada.

MANTENIMIENTO

- Considerar mantener un recuento absoluto de neutrófilos; 1000 durante el mantenimiento.
- Algunos sugieren una reducción de la dosis del 50% de los glucocorticoides.
- En caso de tener un resultado para COVID +, diferir la terapia de mantenimiento.
- Minimizar las visitas, procurar uso de telemedicina y extracción de muestras de laboratorio a domicilio.

7.7.2 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

- Analizar a todos los pacientes para detectar COVID-19 antes del inicio de la inducción.
- Considerar la posibilidad de retrasar el tratamiento si es posible para pacientes que dan positivo para COVID-19.
- Idealmente, todos los pacientes deben volverse a evaluar antes de cada ciclo de tratamiento, incluso si no tienen síntomas. Sin embargo, la capacidad de prueba y la disponibilidad de las pruebas depende del país. Al menos los pacientes con síntomas deben tener una prueba adicional.
- En caso de tener un resultado positivo, el aplazamiento del tratamiento durante 7 a 14 días no empeora el pronóstico. El tratamiento puede posponerse hasta que se alcance la negatividad del RT-PCR de SARS-COV-2.
- Si se necesita tratamiento inmediato, la terapia estándar debe realizarse en un entorno COVID-19 positivo.

INDUCCIÓN

- Debe ofrecerse quimioterapia de inducción con esquema 7 + 3 o similares en pacientes elegibles.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 68 de 74

- En caso de requerirse terapias de baja intensidad, los agentes hipometilantes +/- venetoclax se consideran una opción.
- Las visitas de seguimiento se pueden realizar por videoconferencia cuando sea posible.
- Los antimicrobianos profilácticos para pacientes con neutropenia prolongada deben incluir levofloxacina, posaconazol y aciclovir.

CONSOLIDACIÓN

- La terapia de consolidación / post-remisión con citarabina en dosis altas debe continuar ofreciéndose a los pacientes en remisión completa.
- Considerar disminuir el número de ciclos a 3 en lugar de 4 y / o reducir la dosis de citarabina a 1.5 g / m² en lugar de 3 g / m².

RECAÍDA

- Considerar las reinducciones intensivas de salvamento, pero el beneficio potencia debe sopesarse frente a las dificultades para los pacientes dados la estancia hospitalaria prolongada, restricción de visitas así como la posible escasez de productos sanguíneos en las próximas semanas.
- Para los pacientes sin enfermedad proliferativa o dependencia de transfusión significativa, la terapia puede posponerse temporalmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. EHA recommendations for specific hematologic malignancies. available from <https://ehaweb.org/covid-19/covid-19-recommendations/recommendations-for-specific-hematologic-malignancies/>
2. Recomendaciones del Grupo Argentino de Mieloma Múltiple (GAMM/SAH) para el manejo de los pacientes con Mieloma Múltiple durante la pandemia por el virus SARS- Cov2. marzo 26, 2020. Available from: <http://www.sah.org.ar/n29.asp>
3. Recomendaciones SAH-SC para el manejo de los pacientes con linfoma durante la pandemia Covid-19. marzo 25, 2020. Available from: <http://www.sah.org.ar/n29.asp>
4. Recomendaciones SAH-SC para el manejo de pacientes con LLC durante la pandemia por el virus SARS- Cov2. marzo 24, 2020. Available from: <http://www.sah.org.ar/n29.asp>
5. Recomendaciones para el manejo de los pacientes con LMC durante la pandemia por el virus SARS- Cov2. marzo 26, 2020. Available from: <http://www.sah.org.ar/n29.asp>
6. ASH Frequently Asked Clinical Question MALIGNANT TOPICS. COVID-19 and Aggressive Non Hodgkin Lymphoma (Version 2.0; last updated April 13, 2020). Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19>

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	MTT2- NACIONAL
	MTT2-PRT-0022	Página 69 de 74

7. ASH Frequently Asked Clinical Question MALIGNANT TOPICS. COVID-19 and Acute Lymphoblastic Leukemia - Adult (Version 1.1; last reviewed April 17, 2020). Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19>
8. ASH Frequently Asked Clinical Question MALIGNANT TOPICS. COVID-19 and Acute Lymphoblastic Leukemia - Pediatric (Version 1.0; last updated April 17, 2020). Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19>
9. ASH Frequently Asked Clinical Question MALIGNANT TOPICS. COVID-19 and Acute Myeloid Leukemia (Version 1.0; last updated April 7, 2020). Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19>
10. ASH Frequently Asked Clinical Question MALIGNANT TOPICS. COVID-19 and Chronic Lymphocytic Leukemia (Version 1.2; last reviewed April 14, 2020). Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19>
11. ASH Frequently Asked Clinical Question MALIGNANT TOPICS. COVID-19 and Chronic Myeloid Leukemia (Version 1.0; last updated April 7, 2020). Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19>
12. ASH Frequently Asked Clinical Question MALIGNANT TOPICS. COVID-19 and Hodgkin Lymphoma (Version 2.1; last updated April 13, 2020). Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19>
13. ASH Frequently Asked Clinical Question MALIGNANT TOPICS. COVID-19 and Indolent Lymphomas (Version 2.0; last updated April 13, 2020). Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19>
14. ASH Frequently Asked Clinical Question MALIGNANT TOPICS. COVID-19 and Myeloproliferative Neoplasms (Version 1.0; last reviewed April 10, 2020). Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19>
15. ASH Frequently Asked Clinical Question MALIGNANT TOPICS. COVID-19 and Multiple Myeloma (Version 1.0; last reviewed April 7, 2020). Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19>

D. CONCLUSIONES

Las anormalidades de laboratorio comunes encontradas en pacientes con COVID-19, linfopenia, elevación de la LDH y marcadores inflamatorios tales como proteína C reactiva, dímero D, ferritina e IL-6, trombocitopenia o trombocitosis, así como las alteraciones vistas en el frotis de sangre periférica son de suma importancia; tanto como para establecer el grado de inflamación y por lo tanto el riesgo de eventos severos como para poder entender y aprender sobre esta enfermedad.

	CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID1 MTT2-PRT-0022	MTT2- NACIONAL
		Página 70 de 74

El uso de trombopprofilaxis debe considerar como una de las piedras angulares en el cuidado de pacientes COVID-19 y frente a un paciente con muchas limitaciones a la hora de poder documentar eventos de TEV, la sospecha clínica de los mismos será fundamental a la hora de gatillar el inicio de enoxaparina a dosis anticoagulantes, siempre apoyado con el cálculo de escores (SIC y CID Score) que permitan fundamentar mejor la decisión.

El plasma convaleciente y su efecto neutralizante del virus, en el contexto de una herramienta con mucha experiencia ganada a lo largo del tiempo en otras enfermedades emergentes; intervención que se encontraría cascada arriba del precepto infección/inflamación/SDRA/trombosis/muerte, lo convierten quizás en unas de las alternativas de mayor validez entre las escasas opciones terapéuticas que se dispone para COVID-19.

Posterior a la revisión de la literatura médica para la redacción de este documento consideramos que dado que los resultados de ensayos controlados sobre la inmunomodulación no estarán disponibles durante meses y hasta entonces, no hay justificación basada en la evidencia disponible y en la ética profesional para negar categóricamente el uso de inmunomoduladores en una enfermedad con un franco estado inflamatorio y más aún frente a la posibilidad de presentarse en algunos casos una asociación con síndrome hemofagocítico secundario a SARS-CoV2.

Se espera que la infección por SARS-CoV-2, sea devastadora en pacientes con cáncer hematológico activo, por lo que deberá modificarse la atención estándar (evaluación inicial, tratamiento, seguimiento), mermando lo menos posible sus posibilidades de un adecuado control de su enfermedad, primando la seguridad del paciente y del personal de salud.

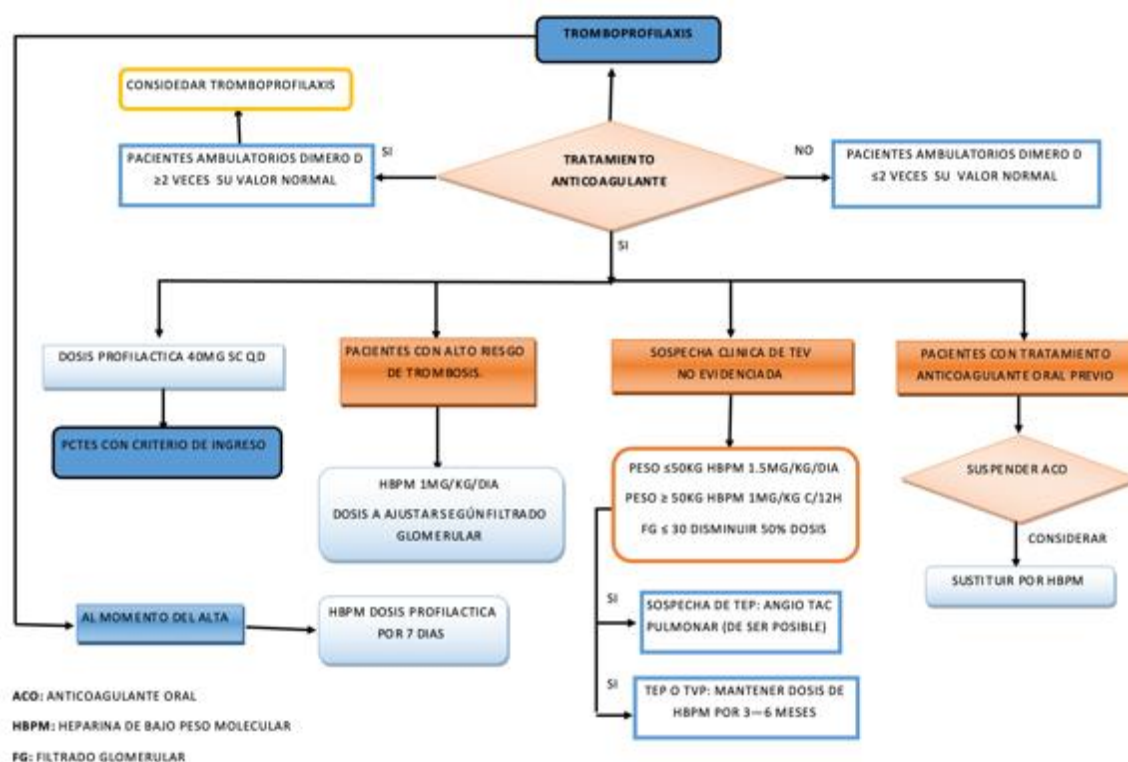
Se deberá asegurar la atención (telemedicina, vía telefónica) y prestar las facilidades para mantener la disponibilidad de medicación crónica de forma continua, en los pacientes hematológicos, esto ayudará a controlar el daño colateral (patología aguda) que podría generar el confinamiento.

Debe ser mandatorio la colaboración multidisciplinaria para tener mejores resultados con estas pacientes, a lo que deberá sumarse el llevar registros y bases datos que permitan sacar conclusiones de los manejos establecidos en este documento

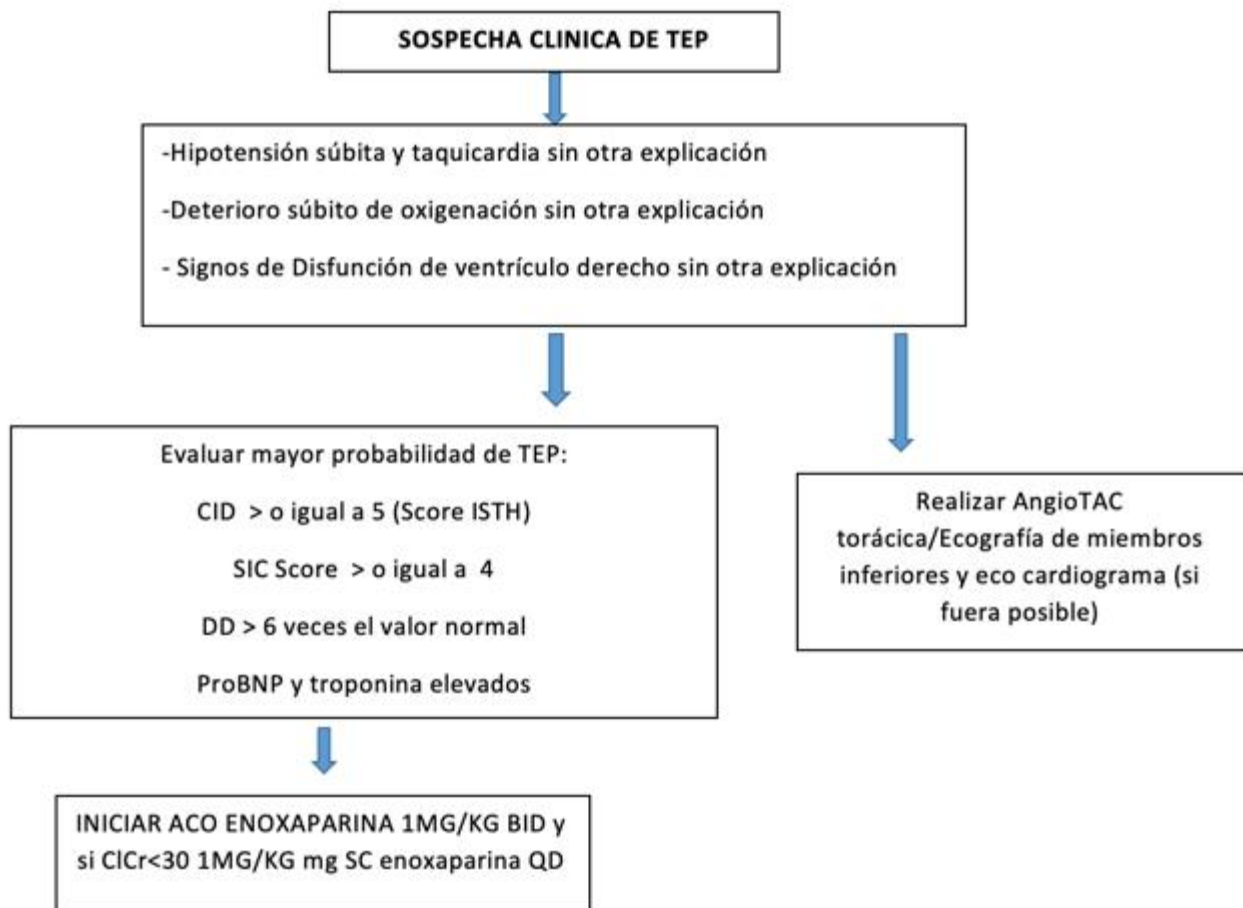
Para finalizar, este evento se ha convertido en el desafío de atención médica de nuestra generación, sin duda que vamos a prevalecer y cuando la pandemia termine, todos estaremos orgullosos de lo que hicimos por nuestros pacientes y entre nosotros y de la forma que enfrentamos este momento crítico para el ECUADOR y la humanidad.

E. ANEXOS

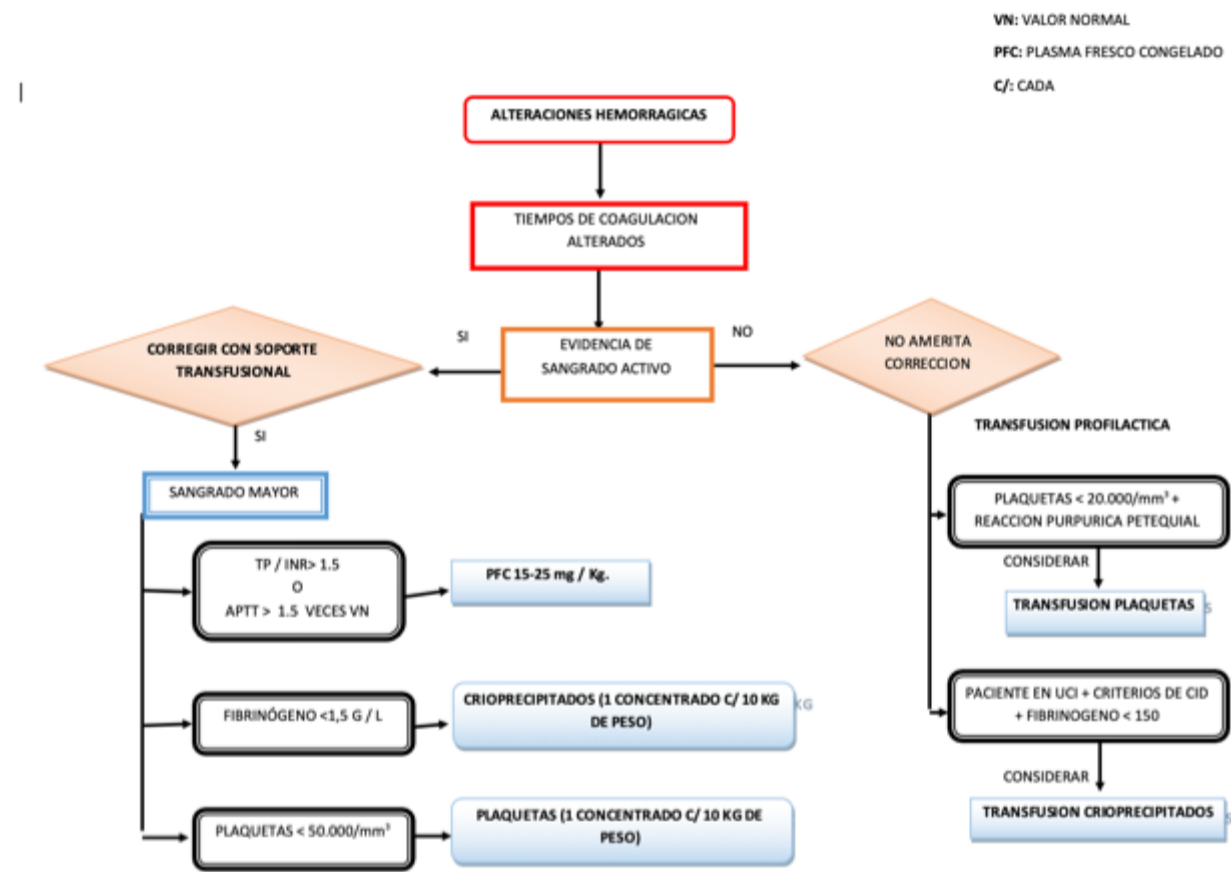
ALGORITMO 1: Tratamiento anticoagulante



ALGORITMO 2: MANEJO ANTE LA SOSPECHA DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR



ALGORITMO 3: MANEJO DE ALTERACIONES HEMORRÁGICAS



ALGORITMO 4: ADMINISTRACIÓN DE PLASMA DE DONANTE CONVALECIENTE

