



**RECOMENDACIONES POR EL NUEVO CORONAVIRUS SARS-COV2 EN PACIENTES
CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y
ONCOHEMATOLÓGICOS
VERSIÓN 1. 22-03-2020**

El 31 de diciembre de 2019, se reportaron 27 casos de síndrome respiratorio agudo de etiología desconocida en Wuhan (China), el 7 de enero de 2020 un nuevo coronavirus (COVID-19) fue identificado como etiología posible. Se ha establecido la amenaza para la salud de la infección COVID-19 (causada por el nuevo coronavirus zoonótico SARS-CoV-2).

Es necesario considerar en forma urgente el impacto único que esto puede tener en los pacientes de oncohematológicos y las medidas prácticas que se pueden tomar para reducir su riesgo durante la atención continua.

Deberá tenerse en cuenta que la definición de Caso es dinámica y puede variar según la situación epidemiológica.

RECOMENDACIONES PARA PREVENIR INFECCIONES POR EL NUEVO CORONAVIRUS SARS-COV2 EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y ONCOHEMATOLÓGICOS.

Si usted se encuentra dentro de los siguientes grupos, está inmunodeprimido por lo tanto le recomendamos seguir las medidas de prevención que más adelante se enumerarán.

Dado que se trata de un nuevo Coronavirus, hay muchos aspectos aún no conocidos.

GRUPOS DE PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS

1. Enfermedad oncológica, oncohematológica en tratamiento con quimioterapia en los últimos 6-12 meses, radioterapia, corticoides crónicos y otros tratamientos inmunosupresores (anticuerpos monoclonales, tratamientos antilinfocitarios y agentes biológicos).

2. Neutropenia secundaria a enfermedad oncohematológica o tratamientos inmunosupresores.

3. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Se considera paciente de riesgo a aquellos pacientes que recibieron:

-trasplante autólogo hematopoyético dentro de los **dos primeros años**.

-trasplante alogénico hematopoyético dentro de los **tres primeros años o si se encuentra a menos de un año de suspendida la inmunosupresión**.

4. Disminución severa de las gammaglobulinas.

5. alguna otra enfermedad que provoque una depresión severa de su sistema inmunológico



Medidas recomendadas

1. Le recomendamos minimizar la concurrencia de los pacientes a la Institución, muchas de las consultas por controles periódicos podrán ser reprogramadas para el futuro o bien hacerlo vía telemedicina.

Estimar el stock de medicación mensual para evitar circulación innecesaria, del paciente y/o sus familiares. Esto es a criterio de cada profesional, y condición clínica del paciente.

2. Reforzar las recomendaciones de prevención de infecciones respiratorias:

- **Higiene de manos:** lavarse frecuentemente con agua y jabón o utilizar geles alcohólicos. Especialmente en los siguientes momentos:
 - Antes y después de cada contacto que se tenga con alguna persona.
 - Luego de tocar alguna superficie altamente tocada: teléfonos, teclados, picaportes, puertas y botones de ascensores, etc.
 - Después de toser o estornudar.
 - Después de manipular pañuelos.
 - Antes de comer.
 - Después de realizar la limpieza de cualquier elemento o superficie.
- Cubrirse la nariz y la boca con el pliegue interno del codo o con un pañuelo descartable al estornudar o toser. Luego de desechar el pañuelo, realizar higiene de manos.
- Evitar en lo posible tocarse los ojos, nariz o boca.
- Evitar tocar con la mano superficies de alto contacto, como botones de ascensores, picaportes, puertas, barandas, etc. Cuando eso no pueda evitarse, se interpondrá un pañuelo descartable.
- Ventilar los ambientes varias veces al día.
- Limpiar frecuentemente las superficies y los objetos que se usan diariamente (mesas, llaves y grifos, teléfonos, teclados, tablas de inodoros, picaportes) con alcohol al 70% o solución de lavandina (10 ml de lavandina en 1 litro de agua).
- Actualmente dada la situación epidemiológica se recomienda la permanencia en su domicilio restringiendo las salidas sólo para la atención médica.



- En lo posible le recomendamos evitar el transporte público. En caso de no poder hacerlo, elegir horarios y transportes sin aglomeración de personas, mantenerse alejados de las personas que tosan y lavarse las manos luego de tocar asientos, manijas y barandas.
- Evitar el saludo con besos, abrazos y con la mano.
- No compartir mate ni otros utensilios que tengan contacto con la boca.
- Utilizar barbijo quirúrgico (triple capa cuando asista a salas de espera dentro del hospital).
- Recibir la vacuna antigripal usted y sus contactos convivientes, y el esquema contra el neumococo: consulta con tu médico.
- Evitar la automedicación.
- Evitar el contacto con personas provenientes de países con transmisión viral.
- Evitar el contacto con personas con síntomas respiratorios y/o fiebre.
- Minimizar las visitas al domicilio
- Mantener una distancia social de al menos un metro con las demás personas



RECOMENDACIONES SOBRE COVID-19 EN TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

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

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

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

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

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

La PCR para SARS Cov2 se realiza actualmente en forma centralizada en el Laboratorio Nacional de Referencia "*Instituto Carlos G. Malbrán*". El 20 de marzo se ha decidido la descentralización y se encuentra en etapa de capacitación de los diferentes laboratorios designados.

PERÍODO DE EVALUACIÓN PARA TRASPLANTE

Durante el período de evaluación para un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico el donante tendrá que seguir todas las medidas



recomendadas para reducir la posibilidad de infección por Coronavirus, ya que si esto ocurre, el trasplante deberá posponerse.

CONSIDERACIONES PARA LA EVALUACIÓN PREVIA AL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Hay datos limitados del impacto del COVID 19 en los candidatos a trasplante, en los donantes y en receptores de terapias celulares, pero sabemos que podrían tener impacto significativo en la evolución el postrasplante.

Estas recomendaciones deben considerarse evaluando que podrían retrasar o alterar los planes de tratamiento con el riesgo de progresión de la enfermedad de base.

A. CANDIDATOS A TCPH Y TERAPIA CELULAR

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

a) **Si es negativo** debe quedar en aislamiento social (cuarentena) por 14 días y repetir PCR para SARs-CoV- 2.0 entre 7-14 posteriores al inicio de los síntomas. En caso de ser ambas negativas y el paciente estar asintomático entonces podrá ser candidato a TCHP y terapia celular.

b) **Si se detecta SARS- CoV- 2** en muestras respiratorias: el trasplante o la terapia celular deberán diferirse hasta que el paciente este asintomático y por lo menos 2 estudios por PCR sean negativos tomados con una semana de diferencia (idealmente 28 días desde el inicio de los síntomas).

En pacientes con enfermedad con alto riesgo de progresión, la movilización, recolección CPH y el acondicionamiento deben diferirse hasta que el paciente este asintomático y por lo menos 2 estudios por PCR sean negativos tomados con una semana de diferencia, según criterio médico.



2- En candidatos a TCPH o terapias celulares que han tenido **contacto estrecho con personas infectadas** con SARS-CoV- 2 la movilización, recolección de CPH y el acondicionamiento deberán **diferirse por al menos 21 días** desde el último contacto o según criterio médico en enfermedad hematológica de alto riesgo.

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

3- Se contraindica a los candidatos a TCPH y candidatos a terapia celular viajar a áreas de transmisión local de SARS- CoV- 2 referidas por la OMS y por CDC. Si el candidato a TCPH o terapia celular **viajó a áreas de riesgo** de transmisión de SARS-CoV- 2 o ha estado en **contacto estrecho con personas que viajaron a esas áreas** los procedimientos que incluyen movilización, recolección de CPH y el acondicionamiento deberán **diferirse por al menos 21 días** desde el último contacto o según criterio médico en enfermedad hematológica de alto riesgo.

Los pacientes deben ser monitorizados de cerca para evaluar el desarrollo de síntomas de infección.

Aunque se encuentren asintomáticos el candidato a TCPH debe tener por lo menos 2 PCR consecutivas negativas separadas por una semana.

4- Si hay **circulación viral comunitaria** todos los candidatos a TCPH y terapias celulares deben hacer testeados para SARS-CoV-2 con PCR en muestras respiratorias al momento de la evaluación inicial y dos días previo al régimen de acondicionamiento independientemente de la presencia de síntomas.

Si la circulación de COVID-19 se presume que va a ser alta en la comunidad, para determinadas condiciones podría diferirse el TCPH (ej. mieloma múltiple, tumor de células germinales, trasplante consolidativo).



CONSULTA ANTE LA APARICIÓN DE SÍNTOMAS DE SOSPECHA DE CORONAVIRUS

Si el paciente presentara fiebre y/o síntomas respiratorios (tos, dolor de garganta o dificultad respiratoria) deberá realizar una consulta inmediata.

Paciente Sintomático. Consideraciones Diagnósticas.

Si hay **transmisión en la comunidad** o existe antecedente de **viaje a países con transmisión comunitaria** o han estado **expuestos a un caso sospechoso o confirmado de COVID-19**:

- 1) Considerar **Caso Sospechoso** y seguir con las recomendaciones del MSN para efectuar diagnóstico realizando: hisopado nasofaríngeo con panel virus respiratorio por PCR y PCR para coronavirus (SARS- CoV-2) e imagen pulmonar (preferentemente TC tórax sin contraste).

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

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

- a) Si la TC de tórax es normal y el paciente tiene mínimos síntomas (rinorrea, odinofagia, etc), no se recomienda tratamiento, pero considerarlo si los síntomas progresan.
- b) Si la imagen de tórax es anormal y/o hay síntomas del tracto respiratorio inferior considerar tratamiento.
- c) Si se detecta en BAL SARS-Cov-2, considerar tratamiento.

- 2) **Tratamiento:** no existen drogas aprobadas para el tratamiento, pero se han realizado estudios con drogas durante brotes por otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) que han demostrado cierto beneficio, si bien no hay datos concluyentes. Varias drogas han sido evaluadas como lopinavir/ritonavir,



ribavirina, hydroxychloroquina, darunavir/cobistat, interferon alpha y beta, tocilizumab. Otras drogas están en fase III de investigación como remdesivir,

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

B. DONANTES

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

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

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

- b. Si el donante tuvo contacto estrecho con personas con COVID-19, este donante se debe **excluir de la donación por 28 días**.

En circunstancias especiales podrá considerarse como donante si las muestras respiratorias son negativas para SARS-CoV-2 debiendo contar con 2 PCR separadas por una semana y si el donante se encuentra asintomático. El donante debe ser monitoreado para la aparición de síntomas.



c. Si el donante ha viajado a áreas de riesgo de COVID-19 definidas por la autoridad sanitaria o ha tenido contacto estrecho con personas que viajaron a dichas áreas el donante debe ser **excluido para la donación por 28 días**. En circunstancias individuales el donante puede ser considerado elegible si las muestras respiratorias son negativas para SARS-CoV- 2 por PCR y el donante esta asintomático. El donante debe ser vigilado para la aparición de síntomas de COVID-19.

d. Las recomendaciones para los donantes no relacionados

Considerar la historia en los 28 días previos a la donación. Dado que no se conoce el significado de la detección de SARS- CoV-2 en sangre, el NMDP fuertemente recomienda la criopreservación de los productos del donante tan lejos como se pueda del inicio del régimen de acondicionamiento dictaminado por la situación clínica del paciente.

En este momento no se puede determinar cuál es el mejor momento entre la recolección y la criopreservación y la iniciación del régimen de acondicionamiento. Se calcula que el riesgo de trasmisión viral vía donación de medula ósea o stem cells periféricas es muy baja, la FDA continúa reportando que no hay informes o sospecha de casos de COVID-19 por transfusiones.

Tabla 1- Recomendaciones para COVID-19 y TCHP (BMJ 2020).

RECEPTOR		
ESCENARIOS	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
Diagnóstico confirmado	Diferir 3 meses	Diferir hasta que esté asintomático y 2 PCR para para SARS- CoV-2 negativas separadas por al menos 1 semana.
Síntomas del TRS	PCR para virus respiratorio PCR para SARS- CoV-2 Diferir	PCR para virus respiratorio PCR para SARS- CoV-2 Diferir



Contacto estrecho con caso de COVID-19	PCR para SARS- CoV-2 Diferir por 21 días.	PCR para para SARS- CoV-2 Diferir según juicio médico
Viajó a área de riesgo	PCR para SARS- CoV-2 Diferir 21 días	PCR para para SARS- CoV-2 Diferir según juicio médico

DONANTE			
ESCENARIOS	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO	COMENTARIOS
Diagnóstico confirmado	Excluir de donación	Poco claro fecha de donación a futuro	
Contacto estrecho con caso de COVID-19	Excluir de la donación por 28 días, monitoreo de síntomas	Seguir guías locales de testeo y aislamiento**	
Viajo a área de riesgo	Excluir de la donación por 28 días, monitoreo de síntomas	Seguir guías locales de testeo y aislamiento**	

** <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/equipos-salud>

REFERENCIAS

1. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020. Epub 2020/02/19. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. PubMed PMID: 32066541. [SEP]2. Centers for Disease Control. Evaluating and Reporting Persons Under Investigation. March 4, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>.
3. Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, Zhang M, Wang Z, Xing L, Wei J, Peng L, Wong G, Zheng H, Liao M, Feng K, Li J, Yang Q, Zhao J, Zhang Z, Liu L, Liu Y. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections 2020:2020.02.11.20021493. doi: 10.1101/2020.02.11.20021493 %. *J med Rxiv.*
4. Boonyaratanakornkit J, Vivek M, Xie H, Pergam SA, Cheng GS, Mielcarek M, Hill JA, Jerome KR, Limaye AP, Leisenring W, Boeckh MJ, Waghmare A. Predictive Value of



Respiratory Viral Detection in the Upper Respiratory Tract for Infection of the Lower Respiratory Tract With Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Infect Dis.* 2020;221(3):379-88. Epub 2019/09/22.doi: 10.1093/infdis/jiz470. PubMed PMID: 31541573.

5. Clinicaltrials.gov. Adaptive COVID-19 Treatment Trial. March 6, 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>.

6. Styczynski J, Mikulska M, Ljungman P. EBMT recommendation on: CORONAVIRUS DISEASE COVID- 19: EBMT; 2020 [updated 03/01/2020]. Available from: <http://newsletters.ebmt.org/view.php?J=sdJU2X80rmN0KWiiCSsZBg&C=WKRf763y9VzwPoB0anNGjDGA>

7. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev.* 2020. Epub 2020/02/29. doi:10.1016/j.tmr.2020.02.003. PubMed PMID: 32107119.8.

8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. Epub 2020/01/28.doi: 10.1016/S0140-6736(20)301835. PubMed PMID: 31986264.

9. American Association of Blood Banks. February 25, 2020. Update: Impact of 2019 Novel Coronavirus and Blood Safety. Available from: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>.

10. Food and Drug Administration. Important Information for Human Cell, Tissue, or Cellular or Tissue- based Product (HCT/P) Establishments Regarding the 2019 Novel Coronavirus Outbreak February 14, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-information-human-cell-tissue-or-cellular-or-tissue-based-product-hctp-establishments>.

AUTHORS: Alpana Waghmare on behalf of the American Society of Transplantation and Cellular Therapy Infectious Diseases Special Interest Group (Michael Boeckh, Roy Chemaly, Sanjeet Dadwal, Genovefa Papanicolaou, Steven Pergam). We would like to thank our colleagues for valuable input: Ella Ariza-Heredia , Paul Carpenter , Janet Englund , Stephen J. Forman , Rebecca Gardner , Terry Gernsheimer , Joshua Hill , Mini Khamboj , Michael Linenberger , Catherine Liu , Monzr Al Malki , Ryotaro Nakamura ,



Chikara Ogimi , Miguel Ángel Perales , Bipin Savani , Eileen Smith , Cameron Turtle , Masumi Ueda . Author Affiliations: Alpana Waghmare, MD Assistant Professor, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases University of Washington and

Seattle Children's Hospital Assistant Member, Vaccine and Infectious Diseases Division Fred Hutchinson Cancer Research Center, Michael Boeckh, MD PhD Professor, Department of Medicine, Division of Allergy and Infectious Diseases University of Washington Head, Infectious Disease Sciences Program and Full Member, Vaccine and Infectious Diseases Division Fred Hutchinson Cancer Research Center

11. Bhagirathbhai Dholaria and Bipin N. Savani. How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat? Brit J Hematol 2020. doi: 10.1111/bjh.16597