

## Vacunas COVID-19 en Paciente Hematológico

**Cátedra de Hematología. Facultad de Medicina. UdelaR**

**Mariana Stevenazzi, Sofía Grille, Eloísa Riva, Mariana Lorenzo, Matilde Boada, Gimena Dos Santos, María Noel Spangenberg, Cecilia Guillermo**

**Sociedad de Hematología del Uruguay**

**Patricia Kollar, Virginia Bradvica, Carolina Córdoba, Silvia Pierri**

**Participantes: Cátedra de Hemoterapia y Medicina Transfusional**

**Maximiliano Berro, Ismael Rodríguez**

**REVISORES: Lilian Díaz, Raúl Gabús, Pablo Muxi**

### Contenido

Introducción.....	2
Leucemias Agudas.....	3
Leucemia aguda mieloblástica.....	3
Leucemia Aguda Linfoblástica.....	4
Vacunación contra SARS-COV2 para pacientes con Síndromes Mielodisplásicos.....	5
Vacunación contra SARS-COV2 para pacientes con Linfomas.....	7
Vacunas COVID 19 en Leucemia Linfocítica Crónica.....	8
Vacunación anti COVID-19 en paciente con Mieloma Múltiple (MM), Amiloidosis AL y otras discrasias plasmocitarias.....	10
Vacunas COVID-19 en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica (LMC).....	12
Vacunas COVID-19 en pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas no LMC.....	13
Vacunas en TPH o terapia celular (CarT):.....	14
Vacunación en el paciente anticoagulado y otras diátesis hemorrágicas.....	17
Vacunación en el paciente anticoagulado.....	17
Vacunación en pacientes con trastornos congénitos de la coagulación.....	18
Vacunas COVID-19 en pacientes con Inmunodeficiencias Primarias (IDP).....	20
Vacunación SARS_COV_2 en pacientes que reciben corticoides por patología hematológica benigna.....	21
Vacunación en esplenectomizados o asplenia funcional:.....	22
ANEXO 1: Hematólogos que asisten pacientes embarazadas.....	27
Vacunas COVID-19 en la mujer embarazada y en el período de lactancia.....	27
ANEXO 2: VACUNAS CON RESULTADOS PUBLICADOS A DICIEMBRE 2020 <a href="https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/vaccines-table-12-10-20.pdf">https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/vaccines-table-12-10-20.pdf</a> .....	29

**Estas guías están actualizadas al 23 de febrero de 2021. Debido al surgimiento continuo de nuevas evidencias en este campo y a pesar del esfuerzo por mantenerlas actualizadas, se deberá consultar en cada caso los posibles cambios publicados en el momento de su lectura, así como la situación epidemiológica del país y la condición particular de cada paciente. Las decisiones deberán ser consensuadas con el paciente.**

## Introducción.

Los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas tienen alteraciones tanto en la inmunidad celular como humoral, ya sea como consecuencia de la propia enfermedad o de sus tratamientos quimio o radioterápicos (QT y/o RT). Por este motivo, tienen más riesgo de presentar enfermedades infecciosas y de que éstas sean más severas. En estos pacientes la respuesta inmune y la efectividad de la vacunación puede ser menor. Las vacunas a microorganismos vivos atenuados NO deben ser administradas si hay enfermedad activa, si se está recibiendo tratamiento inmunosupresor, o si existe una enfermedad de injerto contra huésped activa. (1)

Las vacunas COVID 19 se han desarrollado, testeado y aprobado con una rapidez sin precedentes en vistas de controlar la pandemia. Actualmente hay dos vacunas aprobadas por la FDA para su uso en USA (Lab Moderna y Pfizer) ambas basadas en tecnología de mRNA. La EMA ha aprobado la de Pfizer/BioNtech el 21/12/20 y Moderna (NHI) el 6/1/21. Las autoridades británicas han aprobado la de Pfizer, la de Moderna y la de Astra-Zeneca para el uso en el Reino Unido.

En la actualidad hay varias vacunas en estudios fase 3, las cuales son en base a diferentes tecnologías, como mRNA, vectores adenovirales, proteínas, o virus inactivados (antígenos). Si bien hubieron reportes de reacciones anafilácticas, estas fueron considerados como raras, y en la mayoría de los casos en pacientes con antecedentes de anafilaxia.

-Pfizer: los resultados del estudio fase 3 de la vacuna Pfizer incluyeron 43.500 personas (2). Este trabajo mostró una protección de un 94,6% luego de la segunda dosis, con 3 semanas de diferencia, según los rangos de edad la eficacia fue del 94,6% entre los 18-65 años y de un 92,9% en adultos > de 65 años. Con un buen perfil de seguridad. La FDA (3) y CDC (4) han presentado advertencias para el uso de la vacuna, pero es recomendada para pacientes inmunosuprimidos aunque no hay datos específicos (5). Es reconocido que la eficacia protectora puede ser menor en individuos inmunocomprometidos.

-Moderna: según los resultados del estudio fase 3 (6) doble ciego que incluyó a 30.400 personas, la eficacia protectora fue de 94,1% (en pacientes de 18 a 65 años 94,1% y en mayores de 65 de 86,4%).

-Astra-Zeneca: según los resultados del estudio randomizado (7) la vacuna está basada en una tecnología por vector de adenovirus que contiene el gen de la proteína del SARS-CoV-2. Todos los pacientes recibieron 2 dosis con 28 días de separación. Incluyeron a 11600 personas con una eficacia obtenida de un 70,4% (en caso de recibir una sola dosis de 62,1% y de recibir las dos dosis fue de un 90%).

-Gam-COVID-Vac (Sputnik V) Gamaleya Research Institute: la misma se basa en vector de adenovirus heterólogo recombinante (rAd), la cual ha mostrado un buen perfil de seguridad, induciendo una fuerte respuesta inmune. Según los resultados del estudio publicado (8) en febrero 2021, estudio fase 3 doble ciego donde se randomizaron 16501 personas para recibir la vacuna y 5476 en el grupo placebo, 19866 recibieron 2 dosis cada 21 días, mostrando una eficacia de un 91,6% (95% CI 85·6–95·2) y un buen perfil de seguridad y tolerancia.

-Otras, por ejemplo, de China, con escasa información disponible a la fecha. Una de estas está basada en una replicación viral deficiente y la otra por partículas virales inactivadas. Por tanto, es de importancia contar con buena información para la indicación de estas, y guías nacionales para la priorización de los grupos de personas que deberán ser vacunados, y qué tipo de vacunas deberían ser utilizadas. (2)

De acuerdo con las Guías Españolas, las vacunas vivas atenuadas con virus replicantes (live-attenuated replicant vaccines –LARV–) tendrían riesgo de inducir enfermedad, que puede ser potencialmente peligrosa en estos pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, solo en caso de que no existan alternativas, podrían considerarse las vacunas de vector. (9)

Se recomienda la consulta a la publicación del Grupo Asesor Científico Honorario recientemente publicada. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/vacunas-contrasars-cov-2-covid-19-aportes-para-consideracion-su-uso-uruguay>

1. Guía Nacional de Vacunación en situaciones especiales. Ministerio de Salud Pública División Epidemiología. Unidad de Inmunizaciones. 1a Edición-Junio 2018  
[http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/Vacunaci%C3%B3n\\_en\\_situaciones\\_especiales\\_junio\\_2018.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Vacunaci%C3%B3n_en_situaciones_especiales_junio_2018.pdf)
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020.
3. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
4. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
5. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
6. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(50):1922- 1924.
7. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2020. 6
8. Logunov. D et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online February 2, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234)
9. Recomendaciones vacuna COVID-19 en paciente hematológico. <https://www.sehh.es/covid-19/vacunacion/124452-recomendaciones-vacuna-covid-19-en-paciente-hematologico>.

## **Leucemias Agudas**

El advenimiento de la pandemia de COVID19 ha representado un reto especial en el manejo de los pacientes con Leucemias Agudas (LA). Estos pacientes se encuentran en una situación de inmunodepresión profunda vinculada a la propia patología, así como a los tratamientos administrados. Esto ha determinado que diferentes sociedades internacionales realizaran recomendaciones especiales sobre el manejo de estas patologías en el contexto epidemiológico actual que incluyeron cambios en la terapia de soporte así como modificaciones en los esquemas e intensidad de la quimioterapia<sup>1,2</sup>.

## **Leucemia aguda mieloblástica**

En la Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) existe una gran inmunodepresión desde el diagnóstico de la enfermedad vinculada a la existencia de neutropenia funcional que luego se combina con una aplasia prolongada secundaria a quimioterapia de inducción especialmente en aquellos pacientes candidatos a tratamiento intensivo. El tratamiento incluye series consecutivas de quimioterapia a fin de consolidar la respuesta obtenida que someten nuevamente al paciente a períodos de neutropenia profunda en cada ciclo con el riesgo infeccioso que ello conlleva.

La mortalidad vinculada a infecciones en el período de neutropenia constituye la principal causa de mortalidad temprana en estos pacientes. Si bien los datos disponibles sobre la incidencia de COVID19 en pacientes con LAM son escasos, una serie italiana mostró que la infección por Sars-COV2 en estos pacientes se asoció a incremento de la mortalidad así como a modificaciones mayores del tratamiento oncoespecífico<sup>3</sup>. Por otra parte se ha logrado demostrar que pacientes con

LAM son capaces de montar una respuesta inmune humoral frente a Sars-COV2 con producción de anticuerpos específicos<sup>4</sup>.

Respecto a la vacunación de pacientes con LAM, si bien estos no fueron incluidos en los estudios fase III que llevaron a la aprobación de las vacunas disponibles, se han realizado diferentes recomendaciones basadas principalmente en el balance riesgo beneficio y en donde se destaca que la efectividad de la vacuna puede verse disminuida en estos subgrupos de pacientes<sup>5-8</sup>.

Pacientes recibiendo tratamiento intensivo:

- Se recomienda vacunar una vez obtenida la recuperación de neutrófilos.
- En pacientes en remisión completa recibiendo ciclos de consolidación se puede justificar el uso de G-CSF para obtener la recuperación de neutrófilos en menor tiempo y así permitir la vacunación.
- En las vacunas que requieren 2 dosis las mismas pueden ser administradas entre los ciclos de quimioterapia en el período de recuperación hematológica.

Pacientes candidatos a recibir tratamiento de menor intensidad (hipometilantes, bajas dosis de ARA-C):

- La vacunación podría realizarse previo al inicio del tratamiento onco específico en caso de poderse diferir el mismo hasta completada la vacunación o luego de obtenida la respuesta, requiriendo en este caso la interrupción del tratamiento por el tiempo que requiera la administración de las dosis necesarias.

Pacientes en remisión sin tratamiento activo

- Se recomienda la vacunación salvo contraindicaciones específicas vinculadas a factores del paciente.

### **Leucemia Aguda Linfoblástica**

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una enfermedad que afecta predominantemente a pacientes en edad pediátrica en donde constituye la LA más frecuente mientras que en adultos representa solo un 20-25% de los casos de LA. Para los fines de esta publicación nos referiremos a la LAL del adulto.

El tratamiento de la LAL incluye múltiples ciclos de tratamiento poliquimioterápico combinado con corticoides lo que expone al paciente a sucesivos períodos de inmunodepresión. Los escasos datos de infección por COVID19 en pacientes con LAL muestran una mortalidad del orden del 30% para adultos<sup>7</sup>. Se ha sugerido una menor incidencia de COVID19 para los casos de LAL philadelphia + que podría estar vinculado al uso de inhibidores de tirosin kinasa<sup>9</sup>.

En referencia a la respuesta inmunológica se ha demostrado producción de anticuerpos anti Sars-COV2 en pacientes con LAL bajo tratamiento<sup>4</sup>.

Si bien como ocurre en LAM, estos pacientes no han sido incluidos en los estudios fase III de ninguna de las vacunas aprobadas se han realizado recomendaciones referentes a la vacunación.

Pacientes bajo tratamiento quimioterápico Inducción / consolidación:

- Se recomienda la vacunación una vez obtenida la respuesta completa idealmente entre ciclos de consolidación con recuperación de neutrófilos.

Pacientes en mantenimiento:

- Podrán ser vacunados durante el mismo sin necesidad de interrupción.

Pacientes en remisión sin tratamiento activo

- Se recomienda la vacunación salvo contraindicaciones específicas vinculadas a factores del paciente.

\*Pacientes que reciben Anticuerpos Monoclonales dentro del esquema terapéutico (Rituximab, Blinatumomab): si bien como se comentó previamente la respuesta a la vacuna puede ser menor en todos los pacientes con LA, se espera una respuesta humoral aún menor en estos pacientes en particular. No se contraindica la vacunación.

Referencias

1. Zeidan AM, Boddu PC, Patnaik MM, et al. Special considerations in the management of adult patients with acute leukaemias and myeloid neoplasms in the COVID-19 era: recommendations from a panel of international experts. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e601–e612.
2. Brissot E, Labopin M, Baron F, et al. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020;
3. Ferrara F, Zappasodi P, Roncoroni E, Borlenghi E, Rossi G. Impact of Covid-19 on the treatment of acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;1–3.
4. O’Nions J, Muir L, Zheng J, et al. SARS-CoV-2 antibody responses in patients with acute leukaemia. *Leukemia.* 2021;35(1):289–292.
5. COVID-19 Vaccine & Patients with Cancer. ASCO. 2020;
6. COVID-19\_Vaccination\_Guidance\_V1.0.pdf.
7. Recomendaciones vacuna COVID-19 en paciente hematológico.
8. ASH-ASTCT COVID-19 and Vaccines: Frequently Asked Questions - Hematology.org.
9. Foà R, Bonifacio M, Chiaretti S, et al. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in Italy during the COVID-19 pandemic: a Campus ALL study. *Br. J. Haematol.* 2020;190(1):e3–e5.

## Vacunación contra SARS-COV2 para pacientes con Síndromes Mielodisplásicos

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas con riesgo infeccioso variable según el grupo de riesgo y la citopenia involucrada (por ej. neutropenia profunda). Asimismo, son en general pacientes de edad avanzada, con comorbilidades y frágiles lo que los hace una población especialmente vulnerable a las infecciones. Las infecciones son una de las principales causas de muerte en los pacientes con SMD (alrededor de un 30%), especialmente pero no únicamente en pacientes de alto riesgo según R-IPSS<sup>1,2</sup>. No hay datos que evidencien una mayor susceptibilidad de los pacientes de SMD a infectarse con SARS-COV2. Escasos datos existen acerca de la morbi-mortalidad por SARS-COV2 en estos pacientes. Una reciente publicación de 50 centros de Italia que siguieron 5326 pacientes con SMD reportaron una tasa de casos positivos para SARS-COV2 de 1.18% (63/5326). Reportaron una mortalidad de 24% en

general y de 28.9% en el grupo etario de 70-79 años, superior a la reportada en la población general para dicho grupo etario<sup>3</sup>. Similares resultados han sido reportados en USA y China mostrando mayor mortalidad en neoplasias mieloides por COVID-19 que en la población general<sup>4-7</sup>. No hay datos, por el momento, acerca de la generación de inmunidad humoral o celular, efectividad o efectos adversos con estas vacunas en la población específica de pacientes con SMD. Se estima que los pacientes con SMD podrían tener una menor tasa de respuesta a la vacunación. La vacunación frente a SARS-CoV-2 será voluntaria. A pesar de la falta de evidencia científica en pacientes con SMD, se deduce que el riesgo de COVID-19 en esta población es francamente mayor a los efectos adversos de la vacunación por lo que se recomienda la misma. Dicha recomendación debe ser evaluada caso a caso por el hematólogo tratante. Existen a nivel internacional recomendaciones basadas en opiniones expertos con pequeñas diferencias.

*Recomendaciones generales para pacientes con SMD son:*

1. **No se recomienda la vacunación con vacunas a microorganismos vivos** atenuados o vacunas vectorizadas por agentes virales replicantes.
2. Se deben seguir las mismas recomendaciones que en la población general para pacientes alérgicos.
3. Se recomienda la vacunación en pacientes en seguimiento (watch and wait) sin tratamiento específico para la enfermedad con la vacuna que se disponga en el país.
4. En pacientes tratados con agentes hipometilantes (5-azacitidina o decitabina) se recomienda la vacunación, de preferencia en el medio de ambos ciclos luego del nadir de neutrófilos con la vacuna que se disponga en el país. Si el paciente aún no inició el tratamiento se recomienda vacunar 2 a 4 semanas previo al inicio de este. Si el paciente tiene neutropenia se recomienda de todas formas la vacunación.
5. No se recomienda la vacunación en pacientes durante la terapia inmunosupresora con timoglobulina (ATG) ± ciclosporina A y hasta 6 meses luego de finalizado el tratamiento.
6. Para pacientes en tratamiento con quimioterapia intensiva (tipo Leucemia Aguda Mieloblástica) ver recomendaciones de Leucemia Aguda Mieloblástica.
7. En pacientes que se planea un Trasplante alogénico ver recomendaciones de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.
8. En pacientes en los que se recomienda la vacunación y haya presentado infección por SARS-CoV-2, se sugiere vacunar a partir de los 3 meses posteriores a la infección.
9. Se recomienda la vacunación de los adultos convivientes con pacientes con SMD de no presentar contraindicaciones.

## Referencias

1. Latagliata R, Niscola P, Fianchi L, et al. Pulmonary infections in patients with myelodysplastic syndromes receiving frontline azacytidine treatment. *Hematol. Oncol.* 2020;38(2):189–196.
2. Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, et al. Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann. Hematol.* 2016;95(6):937–944.
3. Mossuto S, Attardi E, Alesiani F, et al. SARS-CoV-2 in Myelodysplastic Syndromes: A Snapshot From Early Italian Experience. *HemaSphere.* 2020;4(5):e483.
4. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York Hospital system. *Cancer Discov.* 2020;10(7):935–941.
5. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335–337.
6. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):e181.

7. Borah P, Mirgh S, Sharma SK, et al. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells, Mol. Dis.* 2021;87:102525.

## Vacunación contra SARS-COV2 para pacientes con Linfomas

Los pacientes con Linfomas constituyen una de las subpoblaciones más numerosas dentro de los pacientes hematoncológicos.

Varios factores contribuyen a la inmunosupresión en estos pacientes: hipogammaglobulinemia, neutropenia y linfopenia, tratamiento del linfoma, quimioterapia (QT) y/o inmunoterapia. Dentro de los regímenes QT, la Bendamustina es un potente inductor de la inmunodeficiencia de células T.

Los anticuerpos monoclonales anti-CD20, como Rituximab u Obinutuzumab, inducen una rápida depleción de más del 95% de células B maduras CD20 positivas. Esto altera la generación de respuesta de anticuerpos memoria a nuevos patógenos, lo que aumenta la incidencia de infecciones.

Los datos sobre el impacto de Covid-19 en pacientes con linfoma son escasos.

Un estudio retrospectivo francés, que incluyó 89 pacientes con Linfoma con COVID 19, internados en 12 centros, evidenció una probabilidad de supervivencia global a los 30 días del 71%.

En este estudio, la edad > 70 años, la presencia de linfoma en recaída/refractario y el uso de Bendamustina se asociaron a una mayor mortalidad.

Esta tasa de mortalidad elevada justifica la necesidad de vacunación prioritaria de estos pacientes frente al SARS-CoV2.

### **Recomendaciones:**

- 1) Los pacientes con linfomas deben recibir vacunación, especialmente aquellos con enfermedad o tratamiento activo o en remisión de < 5 años de duración.
- 2) Los pacientes en remisión de su enfermedad y sin tratamiento activo deben vacunarse en cuanto sea posible.
- 3) En pacientes con enfermedad activa, si se va a proceder a la vacunación, se recomienda intentar realizarla de 3 a 6 semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor, como podría ser el caso de los pacientes con linfomas indolentes.
- 4) En pacientes en los que no sea posible demorar el tratamiento (como en la mayor parte de los linfomas agresivos), se debe realizar la vacunación al finalizar el tratamiento.
- 5) Si dicho tratamiento incluye anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anti-CD20, anti-CD19), hay que valorar en cada caso posponer la vacunación hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento con el objetivo de asegurar una correcta inmunización.
- 6) Pacientes con terapias en mantenimiento (Rituximab por ej) pueden tener respuesta atenuada, pero no se excluyen del plan de vacunación.
- 7) En pacientes que reciben check point inhibitors, no hay datos de riesgo exacerbado de reacciones inmunes frente a la administración de la vacuna.
- 8) Los contactos cercanos, incluso si están vacunados, deben continuar usando tapabocas, mantener las pautas de distanciamiento social y seguir otras recomendaciones para la prevención de COVID- 19

## Bibliografía:

- 1) NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination Version 1.0 1/22/2021
- 2) Recomendaciones vacuna COVID-19 en paciente hematológico.  
<https://www.sehh.es/covid-19/vacunacion/124452-recomendaciones-vacuna-covid-19-en-paciente-hematologico>
- 3) ASH-ASTCT COVID-19 and Vaccines: Frequently Asked Questions - Hematology.org.
- 4) Lamure S, Duléry R, Di Blasi R, Chauchet A, Laureana C, Deau-Fischer B, et al. Determinants of outcome in Covid-19 hospitalized patients with lymphoma: a retrospective multicentric cohort study. Eclinical Medicine. 2020 Oct;27:100549.
- 5) Regalado I, Jiménez-Ubieto A, Hernández-Rivas JA, Navarro B, Núñez L, Alaez C, et al. Risk factors and mortality of COVID-19 in patients with lymphoma: a multicenter study. HemaSphere. 2021. In press

## Vacunas COVID 19 en Leucemia Linfocítica Crónica

Los pacientes con LLC presentan mayor predisposición a padecer infecciones graves, particularmente de etiología viral, incluso en fases precoces de la enfermedad. Si bien hay pocos estudios, varios evidencian tasas de mortalidad superiores al 30% en pacientes hospitalizados por COVID 19.

La respuesta humoral de este grupo de pacientes frente a la vacunación es muy variable, dependiendo de las características de la enfermedad y el tratamiento recibido. Si bien hasta el momento la evidencia es escasa, se ha reportado que el desarrollo de una respuesta serológica adecuada luego de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con LLC es baja, en donde solo un tercio de los pacientes desarrolla IgG detectables luego de una media de aproximadamente dos meses de la infección. (1)

Así, es probable que la seroconversión frente a la vacunación por COVID 19 sea inferior a la de la población general.

Sin embargo, la baja respuesta humoral no significa que no haya respuesta, y sumado al alto riesgo de infección grave, este grupo de pacientes igual debe ser prioritariamente vacunado.

El uso de tratamientos como Fludarabina, Bendamustina y Anticuerpos monoclonales antiCD20 pueden provocar una linfopenia intensa que también comprometa la eficacia de la vacunación, especialmente durante los primeros 6 meses del tratamiento.

Dado el avance en los tratamientos en los últimos años, varios pacientes ya han sido expuestos a tratamientos como inhibidores de BTK, PI3 y anti BCL2, drogas que afectan directamente el sistema inmune. Trabajos realizados en vacunación anti gripal han demostrado que la seroconversión en pacientes recibiendo Ibrutinib es baja, 7-26%.

Otro trabajo que estudió la respuesta a la vacuna recombinante de hepatitis B y Herpes Zoster en paciente con LLC vírgenes de tratamiento vs mantenimiento con inhibidores de BTK evidenció una diferencia significativa en la seroconversión para la vacuna contra hepatitis B, 28% vs 3,8% para pacientes vírgenes de tratamiento y bajo Inhibidores BTK respectivamente. Sin embargo para la vacuna del Herpes Zoster no hubo diferencias significativas, 59 vs 41% respectivamente. Son



necesarios más trabajos para determinar la respuesta inmunológica a la vacunación en este grupo de pacientes. (2)

Se desconoce la duración de la protección, pero es posible que sea más corta como se ha demostrado con otras vacunas, por lo que probablemente las dosis de refuerzo sean necesarias. Pero no está claro aun cuando deben administrarse.

Como normal general, al igual que para otras patologías hematológicas, las vacunas vivas atenuadas y las vectorizadas por agentes virales replicantes tienen riesgo de inducir enfermedad, que puede ser potencialmente peligrosa en pacientes inmunodeprimidos. Por lo que dentro de la variedad de tipos de vacunas frente a COVID 19, las de este tipo son las que se desaconsejan para este grupo de pacientes.

Las características de los eventos adversos de la vacuna en pacientes hemato oncológicos se desconoce hasta el momento. Por lo que esto debe ser discutido individualmente con cada paciente en el consultorio.

Si bien se ha demostrado que la vacunación disminuye la incidencia de COVID 19 y sus complicaciones, no está claro aún que prevenga la infección y su consecuente transmisión. Es así como aún en pacientes vacunados se debe continuar con las medidas de distanciamiento social, uso de tapabocas e higiene de manos.

#### Recomendaciones

Los pacientes con LLC deben considerarse población prioritaria de vacunación contra COVID 19 debido a su alto riesgo de desarrollar una infección grave.

Son prioridad incluso aquellos pacientes en etapas precoces de la enfermedad y que no tienen indicación aún de tratamiento onco específico.

Siempre que sea posible, la vacunación debe realizarse 1 a 2 meses antes de iniciar el tratamiento para la LLC. Donde la respuesta inmune a la vacuna puede ser más adecuada.

En aquellos pacientes bajo tratamiento de mantenimiento (ej inhibidores de BTK) deben recibir la vacuna una vez que la misma esté disponible sin posponer ni suspender el tratamiento

En los pacientes bajo tratamiento activo, realizar la vacunación luego de finalizado el mismo. Si dicho tratamiento incluyó anticuerpos monoclonales valorar en cada caso y posponer la vacunación hasta 6 meses, sobre todo si la prevalencia de COVID 19 es baja.

En aquellos pacientes que recibieron tratamientos que pueden limitar la eficacia de la vacunación, como anticuerpos antiCD20 o inhibidores de BTK, sería aconsejable de ser posible monitorizar la respuesta inmune, no siendo esto una limitante.

Las vacunas a virus vivos atenuados y las vectorizadas por agentes virales replicantes se desaconsejan en este grupo de pacientes.

Aun luego de vacunados, se debe continuar con las medidas de distanciamiento social, uso de tapabocas e higiene de manos.

Se aconseja la vacunación de los convivientes y/o cuidadores de los pacientes con LLC.

Se debe recordar que estas guías son dinámicas y pueden ir cambiando a medida que se cuente con más información.

## Bibliografía

- 1) Roeker LE, Knorr DA, Pessin MS, Ramanathan LV, Thompson MC, Leslie LA, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody response in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. noviembre de 2020;34(11):3047-9.
- 2) Shadman M, Ujjani C. Vaccinations in CLL: implications for COVID-19. *Blood*. 14 de enero de 2021;137(2):144-6.
- 3) NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination Version 1.0 1/22/2021
- 4) Recomendaciones vacuna COVID-19 en paciente hematológico. <https://www.sehh.es/covid-19/vacunacion/124452-recomendaciones-vacuna-covid-19-en-paciente-hematologico>
- 5) ASH-ASTCT COVID-19 and Vaccines: Frequently Asked Questions - Hematology.org.

## **Vacunación anti COVID-19 en paciente con Mieloma Múltiple (MM), Amiloidosis AL y otras discrasias plasmocitarias**

### **1. Quiénes deben vacunarse?**

- La información disponible sobre infección COVID-19 indica que los pacientes con MM tienen riesgo aumentado de desarrollar infección severa y mayor mortalidad.
- Las recomendaciones internacionales sugieren que todos los pacientes con MM, amiloidosis AL y gammapatías monoclonales de significado clínico sean vacunados.
- La respuesta inmune a la vacunación puede ser inferior a la de los pacientes sanos, pero se estima que la vacunación podría reducir la tasa de infecciones y su severidad.

### **2. Prioridad de vacunación**

- Los pacientes con MM se han considerado prioritarios luego de los pacientes o trabajadores de residenciales, trabajadores de la salud, trabajadores sociales y mayores de 75 a.
- No hay recomendaciones consensuadas de priorizar a familiares de pacientes con estas enfermedades. Naturalmente, la vacunación se recomienda para todo el entorno familiar en cuanto esté disponible.

### 3. Tipo de vacunas

- No se deben administrar vacunas a virus vivos en pacientes con MM, amiloidosis AL y otras gamopatías monoclonales de significado clínico.
- Las agencias FDA y EMEA han aprobado las vacunas basadas en mRNA, que han mostrado ser seguras en pacientes con MM.
- Otros tipos de vacunas ya han sido utilizadas en el mundo en pacientes con MM y se estima que existe una seguridad razonable para su administración, comparado con el riesgo de contraer la infección COVID.

### 3. Oportunidad de la vacunación

- En cuanto la vacuna esté disponible.
- Haber tenido una infección previa por COVID-19 no contraindica la vacunación y no es un factor seguro de protección contra la infección. Si el paciente cursó una infección COVID-19 reciente es posible diferir la vacunación por 3 meses, si bien el grado de respuesta inmune desarrollada post infección es variable.
- La alergia a cualquier componente de la vacuna es una contraindicación formal para recibirla.
- No hay evidencia de que la vacuna afecte la eficacia del tratamiento antiMM
- El paciente debe tener neutrófilos > 1000/uL.
- Si el MM se encuentra activo, no se debe suspender el tratamiento antiMM para la administración de la vacuna.
- Si el paciente se encuentra estable y la suspensión transitoria del tratamiento es razonable, se recomienda suspender el tratamiento 7 días antes de la primera dosis de la vacuna y hasta 7 días luego de la segunda dosis. Esto implica un intervalo sin tratamiento de 5-6 semanas.

Si no fuera posible mantener un intervalo tan prolongado sin tratamiento, se sugiere que, por lo menos, la primera dosis se administre luego de 2-7 días de la última dosis de tratamiento anti-MM y que éste se reinstale por lo menos 10 días luego de la vacuna. La segunda dosis se administrará según pauta usual.

Se recomienda que los corticoides se suspendan 7 días antes de la primera dosis y hasta 7 días luego de la segunda, de ser posible.

- **Mantenimiento:** para pacientes en mantenimiento con Lenalidomida, continuar sin cambios y vacunar según esquema usual. Para pacientes en mantenimiento con otros planes, se sugiere el intervalo previamente mencionado (suspensión 7 días previo a primera dosis y hasta 7 días luego de la segunda). Si el plan de mantenimiento incluye corticoides, estos deben ser suspendidos como descrito anteriormente.

**Inmunoglobulina:** para pacientes recibiendo IgIV se recomienda un intervalo libre de IgIV de 2-3 semanas previo a la primera dosis de vacuna y hasta 2 semanas luego de la segunda dosis.

#### **4. Trasplante y terapia celular (ver capítulo correspondiente)**

#### **5. Medición de la respuesta inmune.**

- El beneficio de la vacunación en pacientes con MM aún no está determinado. La respuesta a la vacunación se observa, en general, luego de 10 días de la dosis inicial. La cinética de aparición de anticuerpos en pacientes con MM aún no se conoce.
- Dado que la respuesta inmune a las vacunas puede ser inferiores a las de pacientes sanos, se recomienda mantener todas las medidas de protección (mascarilla, distancia social).
- No se recomienda la medición de respuesta inmune luego de la vacunación.
- No obstante, en caso de decidir monitorizarla, se recomienda su realización antes de la primera dosis y entre 7-21 días luego de la segunda dosis. Podría determinarse, adicionalmente, una medición previa a la segunda dosis. Estas mediciones deben ser cuantitativas.
- No hay planes de revacunación establecidos si la respuesta es inadecuada.

Referencias:

-Recommendations for anti-Covid-19 vaccination in patients with multiple myeloma (MM) and related conditions, AL amyloidosis and other monoclonal gammopathies of clinical significance. International Myeloma Society Guidelines.

#### **Vacunas COVID-19 en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica (LMC)**

Con la información que tenemos disponible hasta el momento, la vacunación contra el COVID-19 se recomienda en los pacientes portadores de LMC. <sup>(1)(2)(3)(4)(5)</sup>

Las únicas vacunas que se deberían evitar son las de virus vivos atenuados, específicamente desaconsejadas en la ficha técnica del Imatinib. <sup>(6)</sup>

No se espera un riesgo excesivo de efectos adversos ni preocupación por la efectividad para los pacientes con LMC. La ausencia de inmunodepresión grave en la mayoría de estos pacientes se

podría traducir en una eficacia similar a la observada en la población general de la misma edad.<sup>(2)(3)</sup>

Diferentes estrategias de vacunas, incluidas las nuevas vacunas de ARNm de Pfizer-BioNTech y Moderna, junto con la vacuna Oxford / AstraZeneca, parecen seguras y efectivas y no hay ninguna preferencia por el momento.<sup>(1)</sup>

Debe considerarse siempre otras condiciones de salud e historiales médicos individuales (incluidas las reacciones a vacunas anteriores) que pueden afectar el asesoramiento, la idoneidad y el momento de la vacunación.

#### BIBLIOGRAFIA:

(1) COVID-19 and CML: Frequently Asked Questions. ASH. Version 2.0; last updated January 4, 2021).

(2) Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. WHO. 8 January 2021.

(3) Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19. WHO. 25 January 2021.

(4) NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination. Version 1.0 1/22/2021

(5) Recomendaciones vacuna covid-19 en paciente hematológico. SEIMC. SEHH. SETH

(6) Bettoni da Cunha-Riehm C, Hildebrand V, Nathrath M, Metzler M, Suttorp M. Vaccination With Live Attenuated Vaccines in Four Children With Chronic Myeloid Leukemia While on Imatinib Treatment. Front Immunol. 2020 Apr 17;11:628.

#### **Vacunas COVID-19 en pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas no LMC.**

Los pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) no LMC tienen un espectro de función inmune que va desde pacientes que no están inmunodeprimidos o mínimamente inmunodeprimidos (Trombocitemia esencial, Policitemia vera) hasta aquellos que podrían estar significativamente inmunodeprimidos (Mielofibrosis primaria o secundaria avanzada).<sup>(1)</sup>

Actualmente, los datos disponibles son insuficientes para evaluar la eficacia de las vacunas o los riesgos asociados a éstas en personas inmunodeprimidas. Es posible que la respuesta inmune a las vacunas se reduzca, lo que puede alterar su eficacia. Mientras tanto, dado que las mismas no son a virus vivo, la vacunación está recomendada.<sup>(1)(2)(3)(4)(5)</sup>

No existen hasta el momento recomendaciones específicas asociadas a los medicamentos comúnmente utilizados ya sea ruxolitinib, interferón o citorreductores.

Debe considerarse siempre otras condiciones de salud e historiales médicos individuales (incluidas las reacciones a vacunas anteriores) que pueden afectar el asesoramiento, la idoneidad y el momento de la vacunación.

Es de destacar que las fichas de autorización de las vacunas disponibles no contraindican su uso en personas en tratamiento con antiagregantes ni anticoagulantes.<sup>(5)</sup>

#### BIBLIOGRAFIA:

(1) COVID-19 and Myeloproliferative Neoplasms: Frequently Asked Questions. ASH. Version 6.0; last updated January 25, 2021

(2) Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. WHO. 8 January 2021.

(3) Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19. WHO. 25 January 2021.

(4) NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination. Version 1.0 1/22/2021.

(5) Recomendaciones vacuna covid-19 en paciente hematológico. SEIMC. SEHH. SETH

### **Vacunas en TPH o terapia celular (CarT):**

No hay datos presentados de eficacia ni de seguridad para cualquiera de las vacunas en este escenario. Ninguna de las vacunas de tipo mRNA o basadas en vector han sido utilizadas previamente en TPH por lo que es difícil deducir si una tecnología pudiera ser más probable de producir una respuesta inmune en los pacientes inmunosuprimidos o que pudiera tener diferentes perfiles de seguridad.

Actualmente las vacunas mRNA han sido consideradas seguras para su uso por el CDC/FDA/EMA en pacientes inmunocomprometidos. Las vacunas de vector aún están en fase de aprobación para este tipo de pacientes. A modo general las vacunas a virus vivos atenuados o por vectores estarían contraindicadas en TPH. La mayoría de estas vacunas se encuentran en fase 1-2. La priorización de los pacientes en el contexto del TPH para recibir vacunas COVID-19 deberá ser planteada por las autoridades sanitarias de cada país.

Los pacientes en post TPH reciente o inmunosuprimidos, y aquellos con compromiso pulmonar deberían ser un grupo prioritario, junto con el personal de salud que cuida a este tipo de pacientes.

El uso de vacunas para el SARS-CoV-2 modifica la interpretación de las pruebas serológicas. Las vacunas Pfizer y Moderna inducen anticuerpos contra glicoproteínas, por lo que para poder evaluar a un individuo vacunado debería utilizarse una prueba específica de IgM/IgG de la proteína nucleocápside. Teniendo en cuenta que la inmunidad para el SARS-CoV-2 disminuye con el tiempo y que pueden ocurrir posibles reinfecciones la vacuna deberá ser ofrecida a las personas independientemente de si tuvieron infección COVID19 sintomática o asintomática confirmadas. En la población general la reinfección es poco frecuente dentro de los 90 días de la infección inicial. Por tanto, en las personas con infección SARS-CoV-2 documentada y dentro de los 90 días se deberá retrasar la vacunación hasta finalizar dicho periodo.

No hay datos actuales de la duración de la protección luego de resuelta la infección por SARS-CoV-2 en inmunocomprometidos, se plantea que este periodo pudiera ser más corto que en los inmunocompetentes. Por tanto, sería razonable no posponer la vacunación en aquellos con infección reciente resuelta.

**Recomendaciones: (9,10,11,12)**

**1-**los pacientes de TPH podrían ser vacunados contra el SARS-CoV-2. Se recomiendan las vacunas que NO sean a virus vivos atenuados, o que contengan vectores virales. Considerando los resultados de los estudios fase 3 en personas sanas se puede asumir que los pacientes de TPH serian un grupo beneficiado al recibir la vacuna.

**2-**se deberá informar correctamente a los pacientes y familiares todo lo concerniente al tema.

**3-**en el caso de que la transmisión del virus en la sociedad sea elevada la vacunación podría realizarse a los 3 meses postTPH, pero sin certeza del efecto protector obtenido. En caso en que la transmisión del virus este controlada podría esperarse a la vacunación para COVID19 a los 6 meses postTPH.

**4-**la vacunación contra el COVID19 deberá ser prioritaria a otros tipos de vacunas incluidas en el programa de vacunación general. Siendo prudente evitar la vacuna anti-influenza y anti neumocócica dentro de los 14 días, y dentro de los 28 días de cualquier otra vacuna, antes y luego de la administración de vacunas COVID19. Dado que se utilizan 2 dosis de la vacuna COVID19 se deberán posponer las otras vacunas en aproximadamente 6-8 semanas.

**5-**estudios con otras vacunas con buena inmunogenicidad potencial han mostrado eficacia en aquellos pacientes con enfermedad injerto contra huésped (EICH) moderada a severa sin riesgo de empeoramiento, por lo que no deberían ser excluidos.

**6-** no hay datos que sugieran una activación inmune de condiciones subyacentes y que estas vacunas puedan exacerbar una EICH.

**7-**pacientes bajo tratamiento con fármacos depletors de células B podrían ser vacunados para COVID19 de ser posible previo al tratamiento, o al menos 2 semanas luego de la segunda dosis de la vacuna para favorecer la formación de linfocitos T memoria.

**8-**no hay datos disponibles para pacientes en mantenimiento con lenalidomida o ITKs (inhibidores de tirosin kinasa) luego del TPH. Estos casos deberán ser analizados individualmente.

**8-**estudios de seguridad, eficacia e inmunogenicidad para vacunas COVID19 son recomendados, pero el testeo de anticuerpos no equivale a protección clínica, y las medidas generales de protección deberán mantenerse. El rol de los tests serológicos post vacunación en los pacientes de TPH no está claro, por lo que no se recomienda el testeo de forma rutinaria.

**9-**los trabajadores de la salud deberán vacunarse para proteger a los pacientes.

**10-**los adultos que sean convivientes con los pacientes deberán ser vacunados, sobre todo cuando el TPH fue reciente o si está bajo tratamiento inmunosupresor, o que la vacunación COVID19 de los pacientes tenga una probabilidad de baja respuesta.

**11-**la duración de la protección es desconocida, pero es posible que sea menor en los inmunocomprometidos en relación con las personas sanas, por lo que el dar una dosis extra o booster podría ser necesaria, pero es desconocido en qué momento.

**12-**a la fecha el CDC plantea No retardar la vacunación en pacientes de TPH que reciben gammaglobulina (IGIV).

13-en caso de pacientes que se infecten por COVID19 entre la primera y segunda dosis de la vacuna mRNA, se les podrá ofrecer la segunda dosis una vez resueltos los síntomas y finalizada la fase de aislamiento.

14- Se les debería ofrecer la vacuna COVID19 en la etapa pre TPH a los candidatos si aún no se ha realizado la cosecha

15-a los donantes de TPH no se les deberá ofrecer la vacuna previa a la donación con el único propósito de beneficiar al receptor. En caso de que el donante haya sido vacunado es deseable esperar 2 semanas para la segunda dosis de vacuna previo a la donación, por si esto pudiese proveer algún efecto protector al recipiente.

16-está fuertemente recomendado mantener la vacunación contra influenza y evaluar el estatus de vacunación antineumocócica en los pacientes trasplantados. Teniendo en cuenta las consideraciones previamente mencionadas.

17- criterios razonables para posponer la vacuna COVID19 serian:

a. GVHD grado III-IV severa y no controlada,

b. tratamiento reciente con ATG,

c. niños menores de 16 años, dado que no hay datos en este grupo etario. La vacuna Pfizer incluyó individuos > de 16 años y Moderna a >18 años.

### **Referencias bibliográficas.**

1. Guía Nacional de Vacunación en situaciones especiales. Ministerio de Salud Pública División Epidemiología. Unidad de Inmunizaciones. 1a Edición-Junio 2018

[http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/Vacunaci%C3%B3n\\_en\\_situaciones\\_especiales\\_junio\\_2018.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Vacunaci%C3%B3n_en_situaciones_especiales_junio_2018.pdf)

2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020.

3. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

4. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)

5. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

6. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(50):1922- 1924.

7. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2020. 6

8. Logunov. D et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online February 2, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234)

9. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-01/COVID%20vaccines%20version%203.04%20with%20table.pdf.pdf>

10. NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination Version 1.0 1/22/2021

11. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients#.YBSMwV99dh9>.



12. Recomendaciones vacuna COVID-19 en paciente hematológico. <https://www.sehh.es/covid-19/vacunacion/124452-recomendaciones-vacuna-covid-19-en-paciente-hematologico>.

### **Vacunación en el paciente anticoagulado y otras diátesis hemorrágicas.**

#### **Vacunación en el paciente anticoagulado.**

Las precauciones en la vacunación por vía intramuscular (i/m) en los pacientes anticoagulados son conocidas desde hace tiempo para otras medicaciones y vacunas. Varios estudios han demostrado que la administración de vacunas por vía i/m, por personal entrenado, no acarrea mayores efectos adversos locales en comparación a la vía subcutánea (s/c). Dicha información se obtuvo evaluando sobre todo la vacunación antigripal, y dado los hallazgos, la misma se hace regularmente y sin complicaciones en este subgrupo de pacientes <sup>(1, 2, 3)</sup>

Una correcta técnica de administración incluye: utilizar una aguja fina (23-25 g) y aplicar correcta presión en el sitio de inyección por unos minutos, sin frotar. Se debe informar al paciente del riesgo potencial de hematoma <sup>(4,5)</sup>

Cabe destacar que en el contexto de la pandemia se considera que el beneficio de la vacunación en prevención del desarrollo de COVID-19 supera ampliamente los posibles riesgos en relación con la administración i/m de esta vacuna. <sup>(1)</sup>

En cuanto a las vacunas disponibles frente al COVID-19, ninguna contraindica su uso en el paciente anticoagulado:

En el caso de la vacuna COMIRNATY81 (Pfi-zer®-BioNTech®) se especifica que debe ser administrada en músculo deltoides en dos dosis separadas por 21 días, y no puede ser administrada por vía s/c. La única contraindicación para su uso es la hipersensibilidad al producto. En el caso de pacientes con trombocitopenia y/o trastornos de la coagulación (donde se incluye el tratamiento anticoagulante) se recomienda su uso con precaución debido al riesgo de producir hemorragia o hematomas <sup>(6)</sup>

La ficha técnica de la vacuna de Moderna también recomienda únicamente la vía i/m para dos dosis separadas 28 días, y tiene idénticas contraindicaciones y recomendaciones en pacientes con alteraciones de la hemostasia <sup>(7)</sup>

En el caso de la vacuna AstraZeneca también se recomienda i/m, 2 dosis separadas por 4 a 12 semanas, se desaconseja la vía s/c. Las recomendaciones en cuanto al paciente anticoagulado son las mismas que se mencionaron anteriormente, no constituyendo una contraindicación a la misma <sup>(8)</sup>

#### **Recomendaciones:**

- 1) La anticoagulación no es una contraindicación para la vacunación
- 2) En los pacientes anticoagulados con fármacos anti-vitamina K (como warfarina), heparinas de bajo peso molecular (como enoxaparina) o anticoagulantes de acción directa (como dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán) , no debe suspenderse el tratamiento para administrar la vacuna <sup>(1,2,3)</sup>

- 3) En los pacientes que están recibiendo fármacos anti-vitamina K, es conveniente confirmar que se encuentran dentro de su rango terapéutico de INR al en las 72 hs previas a la administración de la vacuna <sup>(1)</sup> Podría administrarse con seguridad en pacientes con adecuados controles, INR estables, con un último control en rango terapéutico. <sup>(4)</sup>
- 4) En los pacientes en tratamiento con heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes orales de acción directa se debe de evitar el momento de pico plasmático máximo del fármaco al programar la vacunación (idealmente justo antes de la siguiente dosis) <sup>(1)</sup>
- 5) Con respecto a pacientes con plaquetopenia:
  - Con recuentos plaquetarios > 50.000/mm<sup>3</sup> vacunar sin problemas
  - Con recuentos 25.000-50.000/mm<sup>3</sup> tomar medidas (aguja fina, compresión firme por 3-5 minutos)
  - Con recuentos < 25.000/mm<sup>3</sup> considerar transfusión plaquetaria previa

### Vacunación en pacientes con trastornos congénitos de la coagulación

Los pacientes con trastornos congénitos de la coagulación deberían comunicarse con su médico tratante para informarse acerca de las precauciones a tomar antes de recibir la vacuna contra la COVID-19.

En los pacientes con coagulopatías congénitas la vacuna puede administrarse por vía intramuscular. De ser posible, debería utilizarse la aguja con el calibre más pequeño disponible (calibre 25-27).

Debería aplicarse presión en el sitio de la inyección durante por lo menos 10 minutos después de la misma para reducir el sangrado. Asimismo, se recomienda la autoinspección/palpación del sitio de la inyección hasta 2 a 4 horas después de la inyección, con el propósito de asegurarse de que no haya hematoma.

En el caso de pacientes con hemofilia severa/moderada, la vacuna debería administrarse después de una inyección de factor VIII (FVIII) o factor IX (FIX). Para pacientes con un nivel basal de FVIII o FIX arriba del 10% no se requieren precauciones hemostáticas.

Los pacientes (con o sin inhibidores) que reciben emicizumab pueden vacunarse con una inyección intramuscular en cualquier momento, sin precauciones hemostáticas y sin recibir FVIII.

Los pacientes con enfermedad de Von Willebrand (EVW) tipo 1 o 2, dependiendo de sus niveles de actividad basal de factor Von Willebrand (FVW)/cofactor de ristocetina, deberían usar terapias hemostáticas (desmopresina, ácido tranexámico), en consulta con su centro de tratamiento. Los pacientes con EVW tipo 3 deberían recibir una inyección de factor que contenga FVW.

Todos los pacientes con trastornos de la coagulación poco comunes (incluso trombocitopenia y/o trastornos de la función plaquetaria) deberían ser vacunados. Previamente deberán consultar con su médico tratante para planificar la vacunación.

#### Recomendaciones:

- 1) Los pacientes con trastornos congénitos de la coagulación deben recibir la vacuna contra la COVID-19 y comunicarse con su médico tratante para informarse acerca de las precauciones a tomar antes de administrársela. (9,10)

- 2) La vacuna puede administrarse por vía intramuscular utilizando la aguja con el calibre más pequeño disponible.
  
- 3) En el caso de pacientes con hemofilia severa/moderada, la vacuna debería administrarse después de una inyección de factor VIII (FVIII) o factor IX (FIX).
  
- 4) Los pacientes con enfermedad de Von Willebrand, dependiendo de sus niveles de actividad basal de FVW/cofactor de ristocetina, deberían usar terapias hemostáticas (FVIII/FVW, desmopresina, ácido tranexámico), en consulta con su centro de tratamiento.

#### Bibliografía:

- 1) Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia SEHH, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica EIMC, Sociedad Española de Trombosis y Hemostasis SETH. Vacunación COVID-19 en paciente hematológico, febrero 2021
- 2) Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M, Fina F, Vallès JA, Aragonès R, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multicenter randomized controlled clinical trial. BMC Blood Disord. 2008 May 29;8:1.
- 3) Delafuente JC, Davis JA, Meuleman JR, Jones RA. Influenza vaccination and warfarin anticoagulation: a comparison of subcutaneous and intramuscular routes of administration in elderly men. Pharmacotherapy. 1998 May-Jun;18(3):631-6.
- 4) Guidance COVID-19: The Green Book, chapter 14a: Coronavirus (COVID-19) vaccination information for public health professionals. Published 27 November 2020, last updated 12 February 2021, Public Health England
- 5) David K. Kim, MD; Paul Hunter, MD. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older. United States, 2019
- 6) COMIRNATY81 (Pfizer®-BioNTech®) Fact sheet for Healthcare Providers administering vaccine
- 7) Fact sheet for recipients and caregivers. Emergency use authorization (EUA) of MODERNA COVID-19 VACCINE to prevent coronavirus disease 2019 in individuals 18 years of age and older
- 8) COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Product Information as approved by the CHMP on 29 January 2021

9) Federación Mundial de Hemofilia. Guía de vacunación contra la COVID-19 para personas con trastornos de la coagulación. 22 diciembre 2020. <https://news.wfh.org/es/guia-de-vacunacion-contra-la-covid-19-para-personas-con-trastornos-de-la-coagulacion/>

10) Public Health England. COVID-19 vaccination programme. Crown. London. 2021

### **Vacunas COVID-19 en pacientes con Inmunodeficiencias Primarias (IDP)**

Actualmente, los datos disponibles son insuficientes para evaluar la eficacia de las vacunas o los riesgos asociados a las vacunas en personas inmunodeprimidas. Es posible que la respuesta inmune a la vacuna se reduzca, lo que puede alterar su eficacia. Mientras tanto, dado que las vacunas no son a virus vivo, la vacunación está recomendada. <sup>(1)(2)(3)(4)(5)</sup>

Recomendaciones específicas: <sup>(5)</sup>

- Pacientes con cualquier inmunodeficiencia excepto los de déficit selectivo de IgA y de subclases de IgG sin tratamiento de reposición con inmunoglobulinas y de factores del complemento: evitar la inmunización con vacunas de virus vivos, atenuados o vectores virales replicantes.
- Pacientes con inmunodeficiencias en tratamiento con inmunoglobulinas: recomendamos que la inmunización con la vacuna tenga lugar preferentemente entre 10 y 14 días antes de la siguiente administración de inmunoglobulinas, siempre que su frecuencia sea trisemanal o mensual. Para aquellos pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas en frecuencia bimensual recomendamos su administración a los 7 días de la última infusión. Para pacientes con esquemas de tratamiento con frecuencia inferior: semanal, cada 48 horas o diaria, no recomendamos realizar modificación alguna de su pauta de tratamiento para recibir la inmunización. Podrían recibir la vacuna en cualquier momento.

### **BIBLIOGRAFIA:**

(1) Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. WHO. 8 January 2021.

(2) Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19. WHO. 25 January 2021.

(3) Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Summary of recent changes (last updated January 21, 2021).

(4) Posicionamiento y recomendaciones de la Sociedad Española de Inmunología en relación con la campaña de vacunación frente a covid19 en pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias. 22 de diciembre de 2020.

# Vacunación SARS\_COV\_2 en pacientes que reciben corticoides por patología hematológica benigna

## Consideraciones generales:

No hay datos de eficacia y efectos adversos en este subgrupo específico de pacientes pues no fueron incluidos en los ensayos clínicos, por lo que las recomendaciones no son basadas en la evidencia. Tampoco existe evidencia que soporte la oportunidad de la vacunación. Las presentes recomendaciones se basan en sugerencias de guías o sociedades internacionales.<sup>i ii iii iv</sup>

Los pacientes inmunodeprimidos pueden tener una respuesta inmune insuficiente a las vacunas en general, por lo que las vacunas COVID19 podrían tener menor eficacia que en la población sana. No se esperan efectos adversos mayores a los considerados para la población general.

En cuanto al tipo de vacunas, la experiencia previa con vacunas a virus inactivados o vacunas proteicas ha demostrado cierta eficacia en pacientes inmunodeprimidos, sin exceso de efectos adversos<sup>v</sup>. Las vacunas a virus vivos atenuados no son recomendadas en general para este subgrupo de pacientes por la eventualidad de que se desarrolle la enfermedad. No hay datos respecto a la eficacia y seguridad de vacunas basadas en mRNA/DNA y vectores virales (generalmente adenovirus) en este tipo de pacientes, aunque pueden existir consideraciones teóricas de respuestas inflamatorias alteradas y exacerbadas.

Dado que estos pacientes están en riesgo de tener mala evolución y muerte en caso de infección por COVID-19, las vacunas están recomendadas en todos ya que disminuyen la tasa de infecciones graves.

La recomendación de vacunación no debe desplazar el análisis caso a caso de riesgos y beneficios basados en tipo de enfermedad, tipo de tratamiento, comorbilidades asociadas. Se sugiere determinar el estatus de la inmunidad de cada paciente, para definir la oportunidad de una mayor eficacia.

Los pacientes con anemia hemolítica autoinmune (AHIA) con COVID-19 pueden tener mal pronóstico e ingreso hospitalario más prolongado<sup>vi</sup>, por lo que se recomienda que reciban la vacuna.

Dado que el descenso plaquetario puede ocurrir en la infección COVID-19, los pacientes con trombocitopenia inmune (TI) podrían estar en mayor riesgo de sangrados, por lo que evitar la enfermedad con la vacuna es recomendable. Si bien el riesgo de empeorar la trombocitopenia podría ocurrir ante la administración de la vacuna, los beneficios superan los riesgos de no recibirla.

## **Recomendaciones para pacientes en tratamiento con corticoides**

- 1) Todos los pacientes que reciben corticoides sistémicos que provoquen inmunosupresión (dosis equivalente a 2 mg/kg de prednisona o 20 mg día por más de dos semanas), se benefician de recibir la vacuna COVID-19.
- 2) No es necesario suspender el tratamiento crónico para recibir la vacuna.
- 3) No se sugiere retrasar el inicio de un tratamiento corticoideo necesario para el control de la enfermedad de base para recibir la vacunación.
- 4) En caso de que el uso de corticoides pueda ser retrasado porque se considera un tratamiento no esencial, se recomienda vacunación previa 2 a 4 semanas antes del inicio, y completando las dos dosis.

- 5) En caso de haber culminado un tratamiento con corticoides, se aconseja retrasar la vacunación, al menos 2 semanas para lograr mayor eficacia.
- 6) En caso de pacientes con TI: la inyección intramuscular no tendría mayores complicaciones con plaquetas mayores a 25-30000/mm<sup>3</sup>. Con un conteo menor, se deberá analizar individualmente el riesgo de hematoma o sangrado.

<sup>1</sup> Carlo Dufour, Helen Papadaki, Alan Warren, Colm Bradley, Cristina Mecucci, Jan Palmblad, Cornelia Zeidler, Francesca Fioredda, Sam Salek, Brigitte Schlegelberger and Daniela Guardo, on behalf of the [EHA SWG on Granulocytes and Constitutional Marrow Failure Disorders](#); Carlo L. Balduini, Andreas Greinacher, Thomas Kühne and Francesco Rodeghiero, on behalf of the [EHA SWG on Thrombocytopenias and Platelet Function Disorders](#); and Ali T. Taher, Achille Iolascon and Rayan Bou-Fakhredin, on behalf of the [EHA SWG on Red Cells and Iron](#). Recommendations for COVID-19 vaccination in patients with non-malignant hematologic diseases. Disponible en: <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-non-malignant-hematologic-diseases/>

<sup>1</sup> Drs. Jeff Auletta, Roy Chemaly, Fareed Khawaja, Genovefa Papanicolaou, Josh Hill, Julie Kanter, Alpana Waghmare, Adrian Wiestner, John Wingard. COVID-19 and Vaccines for the Immunocompromised: Frequently Asked Questions

(Version 2.1; last updated December 23, 2020). Disponible en: <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>

<sup>1</sup> Principles for COVID-19 Vaccination in Musculoskeletal and Rheumatology for Clinicians. (Version 2, 27th January 2021). Disponible en: <https://arma.uk.net/covid-19-vaccination-and-msk/>

<sup>1</sup> NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination Version 1.0 1/22/2021. Preliminary Recommendations of the NCCN COVID-19 Vaccination Advisory Committee. Disponible en: [https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID-19\\_Vaccination\\_Guidance\\_V1.0.pdf](https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID-19_Vaccination_Guidance_V1.0.pdf)

<sup>1</sup> Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58:e44-100

<sup>1</sup> Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, Mohammed-Rahim OM, Alanazi AG, Aldhuwayhi NA, Alanazi MM, Almutairi MF, Aldeaillej IM, Kamli NA, Aljurf MD. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. Annals of Hematology. 2021 Jan;100(1):37-43

## Vacunación en esplenectomizados o asplenia funcional:

### Paciente inmunocomprometido:

La vacunación en los pacientes inmunocomprometidos es un área de suma importancia y aún no del todo dilucidada. Éstos acarrear un mayor riesgo de presentar formas graves de infecciones prevenibles por vacunación, tienden a ser una población sub-vacunada y, a su vez, la data vinculada a la efectividad

de la vacunación es limitada. Los ensayos previos a la habilitación de las vacunas no incluyen pacientes inmunocomprometidos, y una vez habilitadas se estudian sólo pequeños grupos y muy heterogéneos.<sup>(1)</sup>

En el caso particular de las vacunas existentes contra COVID-19, ninguno de los ensayos ha incluido aún a pacientes inmunocomprometidos, por lo cual su seguridad y eficacia no están establecidas.

Las vacunas disponibles para COVID-19 podrían agruparse en 3 grupos: las vacunas ARNm, las vacunas de subunidades proteicas y las vacunas de vectores (contiene un virus vivo atenuado o inactivado distinto del SARS-COV2, pero con material genético del mismo incorporado)<sup>(2)</sup>. Las únicas vacunas a virus SARS-COV2 están en producción en India y Turquía.<sup>(3)</sup>

Las vacunas a virus vivos están generalmente contraindicadas en estos pacientes, las otras (inactivadas) presentarían el mismo perfil de seguridad que en los inmunocompetentes, pero la respuesta inmune puede estar comprometida e incluso ausente (evidencia a este respecto muy limitada)<sup>(4)</sup>. De todos modos, se ha evidenciado una reducción significativa de diversas infecciones con la vacunación sistemática de este subgrupo de pacientes (a modo de ejemplos: se constató una reducción del 93% de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en anemia drepanocítica<sup>(5)</sup>, un estudio retrospectivo demostró una reducción de un 54% del riesgo de muerte en pacientes asplénicos que recibieron por lo menos 1 dosis de la vacuna anti-influenza, en comparación a los no vacunados)<sup>(6)</sup>

La vacunación a virus atenuados acarrea el riesgo de que los mismos se conviertan en patogénicos, sobretudo en pacientes inmunodeprimidos. Otro riesgo potencial es la eventual transmisión del virus a contactos cercanos. No está claro si estos riesgos mayores se verán con la vacunación contra COVID-19, pero en la teoría sería correcto no recomendar este tipo de vacuna a esta subpoblación de pacientes<sup>(3)</sup>

Las dudas teóricas generadas respecto a las vacunas de ARNm y de vectores virales se basan en que se ha descrito una respuesta inflamatoria exagerada evidenciada en modelos animales (no demostrado en humanos).<sup>(7)</sup> Otro efecto no deseado evidenciado en algunas plataformas de vacunación ARNm es la inducción de una respuesta interferón tipo 1 muy potente, que se ha asociado no solamente a la inflamación sino también con la autoinmunidad. Es razonable la identificación de individuos con riesgo aumentado de reacciones autoinmunes previo a la vacunación<sup>(8)</sup>

Independientemente de estas disquisiciones, se destaca que este grupo de pacientes es población de riesgo para cursar complicaciones o incluso fallecer por la infección por SARS-COV2. Están más propensos al desarrollo de infecciones intrahospitalarias, distress respiratorio, o ingresos a CTI durante la pandemia.<sup>(9)</sup> Estos factores deben tenerse en cuenta a la hora de valorar riesgo-beneficio a la hora de la vacunación.

#### *Pacientes esplenectomizados o asplenia funcional:*

El bazo cumple una función importante en la protección contra las infecciones por gérmenes capsulados, la zona marginal posee macrófagos que actúan como filtros bacterianos, por lo cual luego de eliminado el bazo (en forma quirúrgica o funcional) disminuye drásticamente la opsonización de los antígenos bacterianos y se produce la pérdida de la respuesta colinérgica a la inflamación. Luego de la esplenectomía el riesgo de infecciones por bacterias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B y *Neisseria meningitidis*), constituyen el mayor problema, ya que son responsa-

bles de la sepsis post esplenectomía, con una incidencia del 0.23 – 0.42% por año y una mortalidad del 50 – 70%.

La oportunidad óptima de vacunación en relación a la esplenectomía dependerá inicialmente de la causa de la misma. El bazo mantiene un gran número de células inmunes por lo cual la ausencia del mismo acarrea una reducción en la producción y activación de células específicas de antígenos. Si la esplenectomía es electiva o de coordinación, la vacunación debe ocurrir por lo menos 2 semanas antes de efectivizarse, para asegurarse una adecuada respuesta humoral. En las esplenectomías de urgencia la oportunidad de vacunación es debatida. Shatz y cols. midieron la concentración y funcionalidad de anticuerpos post vacunación anti-neumocócica en 59 esplenectomizados. Éstos fueron randomizados a vacunarse el día 1, 7 o 14, las concentraciones no difirieron estadísticamente pero sí su funcionalidad, demostrando mejor respuesta al vacunarse a los 14 días.<sup>(10)</sup>

Basados en el conocimiento de las funciones inmunológicas del bazo, no contamos con evidencia para determinar que la asplenia, por sí misma, sitúa al paciente en un alto riesgo para infección COVID-19 grave. Es por ello, que el grupo británico de inmunología ha estratificado a estos pacientes en grupos de riesgo, basándose sobretudo en la enfermedad de base que los condujo a la esplenectomía o asplenia funcional. Se consideran de alto riesgo:

- 1) los pacientes con enfermedad hemato-oncológica de base
- 2) trombopenia inmune o anemia hemolítica recibiendo concomitantemente tratamiento inmunosupresor:
  - a) corticoides  $\geq 20$ mg /día (0,5mg/kg) prednisolona, o equivalente > 4 semanas
  - b) corticoides  $\geq 5$ mg/día prednisolone (o equivalente) >4 semanas, más al menos otro inmunosupresor (azatioprina, micofenolato, ciclosporina), o rituximab en los 12 meses previos
  - c) La combinación de 2 inmunosupresores incluyendo rituximab en los 12 meses previos y comorbilidad asociada (edad, diabetes, enfermedad renal o pulmonar previa, cardiopatía isquémica, HTA)
- 3) Anemia drepanocítica, talasemia <sup>(11)</sup>

Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford y Moderna se aprobaron en el Reino Unido para su utilización en inmunodeprimidos. Ninguna de ellas contiene virus activos (ARNm, vector viral sin capacidad replicativa) por lo que no suponen un riesgo para el paciente.<sup>(12)</sup> El paciente esplenectomizado no figura como contraindicación en el material informativo de ninguna de estas vacunas.<sup>(13, 14)</sup>

Sinovac Life Sciences (CoronaVac) aclara que se debe mantener precaución en este subgrupo de pacientes, pero no lo considera contraindicación. Containdica la alergia a la vacuna y la inmunodeficiencia primaria<sup>(15)</sup>

Covaxin (COVAXINTM), vacuna a virus inactivado/muerto. La misma es de autorización de emergencia precoz (comenzó su producción local antes de finalizados los ensayos clínicos), y contraindica su uso en este subtipo de pacientes <sup>(16)</sup>



### Recomendaciones:

Según las recomendaciones de la CDC <sup>(17)</sup>:

Los pacientes deben recibir la vacuna de no presentar contraindicaciones

Es importante aclararle al paciente que puede no generar una respuesta óptima a la vacunación , por lo cual deberá continuar con medidas de protección personal

Se sugerirá la vacunación a cuidadores o convivientes del paciente

La vacunación debe efectuarse igual aunque el paciente ya haya presentado la infección (puede haber más efectos secundarios locales) <sup>(3)</sup>

No se recomiendan vacunas a virus vivos atenuados<sup>(1,3)</sup> (por el momento no se dispone de este tipo de vacunas para COVID-19)

Verificar indicaciones y contraindicaciones de la vacuna disponible

### Oportunidad en esplenectomía reciente:

Vacunación 2-4 semanas antes de la esplenectomía<sup>(3)</sup>

Vacunación por lo menos 2 semanas luego de la esplenectomía, si puede diferirse <sup>(1)</sup>

### Referencias:

- (1) Lorry G. Rubin, Myron J. Levin, Per Ljungman, E. Graham Davies, Robin Avery, Marcie Tomblyn, Athos Bousvaros, Shireesha Dhanireddy, Lillian Sung, Harry Keyserling, and Insoo Kang . 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host
- (2) Diferentes vacunas contra el COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Actualizado el 15 de ene. del 2021
- (3) *Input from Drs. Jeff Auletta, Roy Chemaly, Fareed Khawaja, Genovefa Papanicolaou, Josh Hill, Julie Kanter, Alpana Waghmare, Adrian Wiestner, John Wingard.* ASH-ASTCT COVID-19 and Vaccines: Frequently Asked Questions (**Version 2.1; last updated December 23, 2020**)
- (4) No authors listed. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep2011; 60:1–64.
- (5) Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis 2007; 44:1428–33.

- (6) Langley JM, Dodds L, Fell D, Langley GR. Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990–2002. *BMC Infect Dis.* 2010; 10:219.
- (7) Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a pre-fusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ Vaccines* 2020;5:91.
- (8) Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:261-79.
- (9) Dai M, Lie D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* [aacr.ent.box.com/s/2mh5713e6irjvcz6hb4c6y72bu1pljxq](https://aacr.ent.box.com/s/2mh5713e6irjvcz6hb4c6y72bu1pljxq). Published April 27, 2020. Accessed April 28, 2020.
- (10) Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB et al. Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. *J Trauma.* 1998; 44:760-6.
- (11) British Society of Haematology Guidance on shielding for Children and Adults with splenectomy or splenic dysfunction during the COVID-19 pandemic  
Ryan K, Cooper N, Eleftheriou P, Garg M, Grainger J, Hill Q, Howard J, Kesse-Adu R, Lugthart S, Laffan M, McDonald V, Misbah S, Pavord S,  
6th May 2020
- (12) [British Society for Immunology statement on COVID-19 vaccines for patients who are immunocompromised or immunosuppressed](#), Press release 19 January 2021
- (13) HOJA INFORMATIVA PARA RECEPTORES Y PROVEDORES DE CUIDADO AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) DE LA VACUNA CONTRA EL COVID-19 DE PFIZER-BIONTECH PARA PREVENIR LA ENFERMEDAD DEL CORONAVIRUS 2019 (COVID-19) EN PERSONAS DE 16 AÑOS DE EDAD Y MAYORES
- (14)  
FACT SHEET FOR RECIPIENTS AND CAREGIVERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE MODERNA COVID-19 VACCINE TO PREVENT CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) IN INDIVIDUALS 18 YEARS OF AGE AND OLDER
- (15) EUA-CoronaVac Health Care Provider Fact Sheet, Approved version date 05/02/2021, BPOM, ID EREG10040912100012
- (16) FACT SHEET FOR VACCINE RECIPIENTS AND CAREGIVERS RESTRICTED USE OF COVAXIN™ UNDER CLINICAL TRIAL MODE THE BHARAT BIOTECH COVID-19 VACCINE (COVAXIN™) TO PREVENT

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) PRIORITIZED GROUPS OF INDIVIDUALS WHO HAVE BEEN INFORMED BY THE MINISTRY OF HEALTH & FAMILY WELFARE TO ATTEND A BOOTH SPECIFIED FOR COVAXIN™ BASED VACCINATION

(17) Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Last updated February 10, 2021): Center for Disease Control and Prevention (CDC)

## **ANEXO 1: Hematólogos que asisten pacientes embarazadas.**

### **Vacunas COVID-19 en la mujer embarazada y en el período de lactancia.**

Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de sufrir infección grave por COVID-19 que las mujeres no embarazadas y además, parece existir relación entre la enfermedad y el riesgo de que se produzca un parto prematuro. <sup>(1)</sup>

Los datos disponibles hasta el momento sobre la vacunación con Moderna ARNm-1273 y Pfizer-BioNTech BNT162b2 en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar la eficacia de la vacuna o los riesgos asociados a la vacunación durante el embarazo. Sin embargo, estas vacunas no son a virus vivo, el ARNm no ingresa al núcleo de la célula y se degrada rápidamente. Los estudios de toxicología para el desarrollo y la reproducción (DART) en animales no han mostrado efectos nocivos durante el embarazo. Se prevén más estudios en mujeres embarazadas en los próximos meses. A medida que éstos estén disponibles las recomendaciones sobre vacunación se actualizarán en consecuencia. Mientras tanto, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro de prevención y control de enfermedades (CDC) y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomiendan no utilizar estas vacunas durante el embarazo, a menos que el beneficio de vacunar a una mujer embarazada supere los riesgos potenciales de la vacuna, como en el caso de los trabajadores de la salud con alto riesgo de exposición y las mujeres embarazadas con comorbilidades que las coloquen en un alto nivel de riesgo. <sup>(2)(3)(4)(5)</sup>

No se recomienda realizar pruebas de embarazo antes de la vacunación. <sup>(2)(3)(4)</sup>

No recomienda retrasar el embarazo después de la vacunación. <sup>(2)(3)(5)</sup>

La lactancia materna ofrece importantes beneficios para la salud de las mujeres lactantes y sus hijos. Se espera que la eficacia de la vacuna sea similar en mujeres lactantes que en otros adultos. Sin embargo, no existen hasta el momento datos sobre la seguridad de las vacunas COVID-19 en mujeres lactantes o sobre los efectos de las vacunas de ARNm en lactantes. Como estas vacunas no son a virus vivo y el ARNm no ingresa al núcleo de la célula y se degrada rápidamente, es biológica y clínicamente poco probable que represente un riesgo para el lactante. Sobre la base de estas consideraciones, una mujer lactante que forma parte de un grupo recomendado para la vacunación, por ejemplo los trabajadores de la salud, se les debería ofrecer la vacunación en forma equivalente. Esta recomendación es realizada tanto por la OMS, CDC y el ACOG. <sup>(2)(3)(4)(5)</sup>

La OMS no recomienda interrumpir la lactancia materna después de la vacunación. <sup>(2)(3)</sup>

#### **BIBLIOGRAFIA:**

(1) Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. EClinicalMedicine 2020; published online July 3.

(2) Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. WHO. 8 January 2021.

(3) Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19. WHO. 25 January 2021.

(4) Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Summary of recent changes (last updated January 21, 2021).

(5) Vaccinating Pregnant and Lactating Patients Against COVID-19. ACOG. Last updated February 4, 2021.

**ANEXO 2: VACUNAS CON RESULTADOS PUBLICADOS A DICIEMBRE 2020**

<https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/vaccines-table-12-10-20.pdf>



**Vaccine Candidates with Published Results from Phase 1-3 Clinical Trials**

*Last updated: December 10, 2020*

Compound Name	Sponsor	Type of Vaccine	Funding Source	Current Trial Phase	Publications
Ad5-nCoV	CanSino Biologics	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biologics	Phase 3	Phase 2 <a href="#">Zhu, August 2020</a>  Phase 1 <a href="#">Zhu, June 2020</a>
AZD1222 (formerly ChAdOx1 nCoV-19)	Oxford University, AstraZeneca, IQVIA, Serum Institute of India	Weakened adenovirus	Operation Warp Speed, UK Ministry of Health, Oxford University, BARDA	Phase 2/3	Phase 3 <a href="#">Vovsey, December 2020</a>  Phase 2/3 <a href="#">Ramasamy, November 2020</a>  Phase 1/2a <a href="#">Folegatti, August 2020</a>
BNT162	Pfizer, BioNTech	Lipid nanoparticle-formulated, nucleoside-modified mRNA	Pfizer, BioNTech	Phase 3	Phase 3 <a href="#">Polack, December 2020</a>  Phase 1/2 <a href="#">Walsh, October 2020</a> ; <a href="#">Mulligan, August 2020</a>
Coronavac (formerly PiCoVacc)	Sinovac	Inactivated SARS-CoV-2 with aluminum hydroxide adjuvant	Sinovac	Phase 3	Phase 1/2 <a href="#">Zhang, August 2020</a>
Inactivated COVID-19	Wuhan Institute of Biological Products, Sinopharm	Inactivated SARS-CoV-2	China Ministry of Science and Technology	Phase 3	Phase 1/2 <a href="#">Xia, August 2020</a>
mRNA-1273	Moderna	Lipid nanoparticle - encapsulated mRNA	Operation Warp Speed, NIAID, BARDA	Phase 3	Phase 3 <a href="#">Primary Efficacy Analysis Press Statement</a>  Phase 1/2 <a href="#">Anderson, September</a>

					<a href="#">2020; Jackson, July 2020</a>
<b>NVX-CoV2373</b>	Novavax	Recombinant SARS-CoV-2 glycoprotein nanoparticle adjuvanted with Matrix M	Novavax, CEPI, Department of Defense	Phase 2b	Phase 1/2 <a href="#">Keech, September 2020</a>
<b>Gam-COVID-Vac Lyo/ Gam-COVID-Vac</b>	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Ministry of Health	Recombinant adenovirus type 26 (rAd26) and recombinant adenovirus type 5 (rAd5) vector	Russian Ministry of Health	Phase 2	Phase 1/2 <a href="#">Logunov, September 2020</a>
<b>BBIBP-CorV</b>	Sinopharm	Inactivated SARS-CoV-2	China's National Program on Key Research, National Mega Projects for Major Infectious Diseases, National Mega Projects for New Drug Creation, Beijing Science and Technology Plan	Phase 1/2	Phase 1/2 <a href="#">Xia, October 2020</a>

<sup>i</sup> Carlo Dufour, Helen Papadaki, Alan Warren, Colm Bradley, Cristina Mecucci, Jan Palmblad, Cornelia Zeidler, Francesca Fioredda, Sam Salek, Brigitte Schlegelberger and Daniela Guardo, on behalf of the EHA SWG on Granulocytes and Constitutional Marrow Failure Disorders; Carlo L. Balduini, Andreas Greinacher, Thomas Kühne and Francesco Rodeghiero, on behalf of the EHA SWG on Thrombocytopenias and Platelet Function Disorders; and Ali T. Taher, Achille Iolascon and Rayan Bou-Fakhredin, on behalf of the EHA SWG on Red Cells and Iron. Recommendations for COVID-19 vaccination in patients with non-malignant hematologic diseases. Disponible en: <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-non-malignant-hematologic-diseases/>

<sup>ii</sup> Drs. Jeff Auletta, Roy Chemaly, Fareed Khawaja, Genovefa Papanicolaou, Josh Hill, Julie Kanter, Alpna Waghmare, Adrian Wiestner, John Wingard. COVID-19 and Vaccines for the Immunocompromised: Frequently Asked Questions (Version 2.1; last updated December 23, 2020). Disponible en: <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>

<sup>iii</sup> Principles for COVID-19 Vaccination in Musculoskeletal and Rheumatology for Clinicians. (Version 2, 27th January 2021). Disponible en: <https://arma.uk.net/covid-19-vaccination-and-msk/>

<sup>iv</sup> NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination Version 1.0 1/22/2021. Preliminary Recommendations of the NCCN COVID-19 Vaccination Advisory Committee. Disponible en: [https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID-19\\_Vaccination\\_Guidance\\_V1.0.pdf](https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID-19_Vaccination_Guidance_V1.0.pdf)

<sup>v</sup> Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58:e44-100

<sup>vi</sup> Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, Mohammed-Rahim OM, Alanazi AG, Aldhuwayhi NA, Alanazi MM, Almutairi MF, Aldeailj IM, Kamli NA, Aljurf MD. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. Annals of Hematology. 2021 Jan;100(1):37-43