RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN COVID-19 EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO

Marzo de 2021

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

SETH
Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

CETLAM
Grupo cooperativo de estudio y tratamiento de las leucemias agudas y mielodisplasias

Eritro Patología

geHGG
Grupo Español de Hemoglobinopatías

GELLC
Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica

GELTAM

Gercfin

GETOC
Grupo Español de Terapia Celular y Criobiología

clmast
sescam

GE LMC

GEMAST
Grupo Español de Mastocitosis Sistémica Avanzada

GESMD

GETH
Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular

FUNDACIÓN PETHEMA
Para el tratamiento de la Leucemia y el Linfoma

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH):
Ramón García Sanz y José Ángel Hernández Rivas.

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH):
Santiago Bonanad y Ramón Lecumberri.

Grupo Español CAR (GECAR)/Grupo Español de Terapia Celular y Criobiología (GETCC):
José Antonio Pérez Simón y Pere Barba

Grupo Español de Eritropatología: Ana Villegas, Mirian Vara y Rafael del Orbe.

Grupo Español de Hematogeriatría: M.ª Cristina de Barrenetxea y Mª Belén Íñigo.

Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC):
Pau Abrisqueta y Francesc Bosch.

Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC)/Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas (GEMFIN):
Valentín García Gutiérrez y Alberto Álvarez Larrán.

Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO):
Juan Manuel Sancho y Alejandro Martín.

Grupo Español de Mastocitosis Sistémica Avanzada (GEMAST)/Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha (CLMast):
Iván Álvarez-Twose.

Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD):
Mar Tormo y María Díez Campelo.

Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH):
José Luis Piñana, Lourdes Vázquez, Rodrigo Martino, Rafael de la Cámara y Anna Sureda.

GETH-Insuficiencias medulares:
Lucrecia Yáñez.

PETHEMA-Grupo Español de Mieloma (GEM):
María Victoria Mateos y Javier de la Rubia.

PETHEMA-Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL):
José María Ribera y Anna Torrent.

PETHEMA-Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA)/Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplásicas (CETLAM):
Rebeca Rodríguez, Ana Garrido y Jorge Sierra.

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona: Isabel Ruiz Camps

Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico Universitario de Valencia:
David Navarro Ortega.

NOTA IMPORTANTE: Estas recomendaciones van dirigidas a los gestores del programa de vacunación, hematólogos y pacientes, y están sujetas a revisión y actualización continua en función de las nuevas evidencias.

SUMARIO

01 JUSTIFICACIÓN 4

02 GENERALIDADES 4

03 CONSIDERACIONES DESTACABLES ANTES Y DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN 6

04 GUÍAS INTERNACIONALES DE VACUNACIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER 6

05 RECOMENDACIONES GENERALES 7

06 ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS NO MALIGNAS 8

6.1. Aplasia medular y hemoglobinuria paroxística nocturna 8
6.2. Mastocitosis 9
6.3. Pacientes anticoagulados o con diátesis hemorrágica 11
6.4. Eritropatología 12

07 CÁNCER HEMATOLÓGICO 14

7.1. Receptor de la terapia CAR-T 14
7.2. Leucemia aguda mieloblástica (LAM) 14
7.3. Leucemia aguda linfoblástica (LAL) 16
7.4. Leucemia linfática crónica (LLC) 17
7.5. Mieloma múltiple y gammapatía 18
7.6. Síndromes mielodisplásicos 19
7.7. Neoplasias linfoproliferativas 20
7.8. Neoplasias mieloproliferativas 21
7.9. Hematogeriatría 21

08 TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS 23

09 BIBLIOGRAFÍA 24

10 ANEXO 1 32

01 JUSTIFICACIÓN

Dada la emergencia de la situación actual de pandemia por el SARS-CoV-2, declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020, y la reciente disponibilidad de vacuna frente al SARS-CoV-2, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), en colaboración con la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y 13 grupos cooperativos de investigación, ponen a disposición de las autoridades sanitarias, hematólogos y pacientes, las siguientes recomendaciones de vacunación en los pacientes onco-hematológicos y/o inmunodeprimidos.

La enfermedad producida por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) presenta una elevada mortalidad, en torno al 30%, en pacientes con enfermedades onco-hematológicas[1-4] y en torno al 20-30% en pacientes receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)[1,4]. Esta mortalidad es llamativamente más elevada que en la población general (< 2 %)[5] y que en pacientes con tumores sólidos (11-23 %)[6,7]. Los pacientes con hemopatías más vulnerables son aquellos con edad avanzada (> 60-70 años), estado general debilitado (ECOG >2), neutropenia, enfermedad activa, tratamiento activo con anticuerpos monoclonales y leucemia mieloblástica aguda o neoplasias linfoproliferativas[1-4]. Por ello, se debe considerar a los pacientes con enfermedades onco-hematológicas una población altamente vulnerable frente a la COVID-19.

Coincidiendo con el primer aniversario de la declaración de pandemia por parte de la OMS, la Comisión de Salud Pública, en la que se encuentran representadas todas las comunidades y ciudades autónomas de España y el Ministerio de Sanidad, ha aprobado los grupos de alto riesgo para enfermedad grave por COVID-19 que se vacunarán de forma simultánea al grupo de edad de 70 a 79 años, donde se incluyen los trasplantados de médula ósea y pacientes onco-hematológicos, entre otros.

Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su siglas en inglés) ha aprobado las vacunas frente al SARS-CoV-2 BNT162b2[8], mRNA-1273[9] y AZD1222[10]. Es muy probable que en las próximas semanas se autoricen más vacunas. Estas autorizaciones, que están respaldadas por los Estados miembros, responden a la recomendación científica positiva de la EMA[11-13], basada en una rigurosa evaluación de la seguridad, eficacia y calidad de la vacuna.

02 GENERALIDADES

La alta vulnerabilidad a la COVID-19 de los pacientes con enfermedades onco-hematológicas y receptores de TPH, junto con la larga duración de la excreción del virus con potencial infectivo una vez infectados[14], hace que en este grupo de pacientes sea prioritaria la vacunación frente al SARS-CoV-2[15], así como en sus convivientes/cuidadores adultos. Las

enfermedades onco-hematológicas difieren enormemente en sus características, tratamientos, grado de inmunodepresión humoral y celular y en el riesgo de morbimortalidad de las diversas complicaciones infecciosas. Por este motivo, no se pueden hacer recomendaciones generales de vacunación frente al SARS-CoV-2 u otros agentes infecciosos prevenibles mediante vacunas específicas en los pacientes con hemopatías[16], lo que hace necesario elaborar recomendaciones individualizadas para cada grupo. Además, el momento de la vacunación según el estado de la enfermedad y su tratamiento parecen sumamente importantes de cara a obtener una respuesta humoral adecuada[17].

2.1. Respuesta humoral a vacunas en pacientes con hemopatías

Los estudios disponibles sobre la respuesta humoral en pacientes con hemopatías vacunados de la gripe, neumococo, *Haemophilus influenza* y/o del virus de la hepatitis B (VHB) demuestran una seroconversión tras la vacunación muy variable, del 0 al 85% según la enfermedad y el momento de la administración[18-21]. La eficacia puede mejorar mediante la revacunación al finalizar el tratamiento[22,23]. Así, es probable que en el paciente con una hemopatía maligna la seroconversión frente al SARS-CoV-2 sea inferior a la de la población general. Sin embargo, la falta de respuesta humoral no implica que no haya respuesta celular T protectora.

Las primeras vacunas en ser autorizadas están compuestas por mRNA completo de la proteína S del SARS-CoV-2. Esta técnica es novedosa: se trata de la primera vacuna de este tipo que va a ser administrada masivamente a la población general. Entre las diferentes vacunas frente al SARS-CoV-2 autorizadas o en desarrollo se encuentran las compuestas por mRNA, por el virus SARS-CoV-2 inactivado, por glicoproteína recombinante del SARS-CoV-2 y por adenovirus vivo atenuado (serotipo 5 o 26) o adenovirus como vector de proteínas del SARS-CoV-2 **(Anexo 1, Tabla 1)**. Como norma general, las vacunas vivas atenuadas con virus replicantes (*live-attenuated replicant vaccines* –LARV–) tienen el riesgo de inducir enfermedad, que puede ser potencialmente peligrosa en pacientes inmunodeprimidos[24]. Solo en circunstancias específicas, cuando no existan alternativas inactivadas, podrían considerarse cuando los beneficios esperados superen el riesgo.

2.2. Efectos secundarios esperables de las vacunas frente al SARS-CoV-2

La frecuencia de eventos adversos (EA) en pacientes hematológicos se desconoce. Ello hace que sea de especial interés la vigilancia prospectiva de cualquier EA identificado en esta población. Los EA agudos comunes, asociados a las vacunas candidatas del SARS-CoV-2 incluyen febrícula, mialgias, cefalea, náuseas, fatiga y dolor y/o enrojecimiento en el lugar de la inyección, en particular tras la segunda dosis. Además, con el inicio de la vacunación masiva se han comenzado a comunicar reacciones alérgicas y anafilácticas **(Anexo1, Tabla 2)**, aunque con una incidencia muy baja (2-10 casos por cada 1.000.000 de dosis administradas). El sistema de farmacovigilancia será el responsable del seguimiento nacional para notificar los EA relacionados con la vacuna.

2.3. Carácter voluntario de la vacunación

La vacunación frente a SARS-CoV-2 es de carácter voluntario. Pese a la falta de evidencia científica en inmunodeprimidos, el riesgo de sufrir COVID-19 grave supera los riesgos potenciales de la vacunación. Por lo tanto, la SEHH recomienda la vacunación frente a SARS-CoV-2 en los pacientes onco-hematológicos, siguiendo las directrices de administración y consentimiento de las autoridades sanitarias.

03 CONSIDERACIONES DESTACABLES ANTES Y DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN

Dada la escasa información disponible, se recomienda realizar alguna prueba analítica previa a la administración de la vacuna contra el SARS-CoV-2 en un paciente inmunodeprimido, como un hemograma completo, una cuantificación de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) o los títulos de anticuerpos frente al tétanos y al neumococo en los pacientes que estuvieran vacunados, para determinar si es probable que un paciente genere una respuesta inmunitaria protectora. Sin embargo, esta recomendación no es imprescindible en la práctica clínica habitual.

A criterio de cada clínico, la realización de serologías prevacunación y posvacunación podría ser de utilidad de cara a plantear una revacunación en ausencia de respuesta. Las determinaciones a las 3 semanas, a los 3 meses, 6 meses y al año de haber completado el esquema de vacunación se podrían considerar dentro de estudios de investigación.

Es recomendable determinar la seroconversión mediante técnicas serológicas estandarizadas de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) o quimioluminiscencia (*chemiluminescent immunoassay* –CLIA–) que detecten anticuerpos (preferiblemente IgG o IgG/IgM o IgG/IgM/IgA) contra la proteína S, S1 o RBD de S (receptor *binding domain*), en los laboratorios de cada centro. Estas pruebas son semicuantitativas y se correlacionan de forma moderada o alta con los títulos séricos de anticuerpos neutralizantes[25]. En individuos vacunados con sospecha de infección tras la misma, aparte de la PCR, la serología debe evaluar los anticuerpos IgM/IgG frente a la proteína de la nucleocápside (N).

04 GUÍAS INTERNACIONALES DE VACUNACIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER

Diversas sociedades científicas han elaborado recomendaciones de vacunación en pacientes con cáncer, inmunodeprimidos y receptores de TPH[26-31]. La guía de la Sociedad Americana de Hematología (ASH, por sus siglas en inglés)[26] considera en el paciente inmunodeprimido que el riesgo/beneficio de recibir una vacuna frente al SARS-CoV-2 debe

establecerse caso a caso, teniendo en cuenta la incidencia de infección en la comunidad. Esta decisión dependerá de la formulación de la vacuna disponible y del grado y la profundidad de la inmunodepresión (por ejemplo, tratamiento antineoplásico o trasplante). Si finalmente se decide vacunar, se recomienda hacerlo al menos 2-4 semanas antes de iniciar el tratamiento. Por otra parte, en los pacientes que reciban tratamiento altamente inmunodepresor, se debe valorar vacunar al menos 6 meses después de finalizar la terapia para aumentar la probabilidad de desarrollar inmunidad. El hecho de que un paciente haya padecido una infección por el virus SARS-CoV-2 no debe afectar a la decisión de vacunar a partir de los 3 meses posteriores a la infección. Estas recomendaciones podrían cambiar a la luz de las nuevas evidencias.

Las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO,por sus siglas en inglés)[27] recomiendan la vacunación prioritaria de los pacientes con cáncer con independencia de que tengan o no otros factores de riesgo. La eficacia y la duración de la inmunidad en pacientes con cáncer es aún desconocida y, por ello, se sugiere su monitorización en registros o ensayos clínicos específicos. Con el fin de priorizar subgrupos de pacientes con cáncer para la vacunación anti-SARS-CoV-2, proponen 4 pasos:

a | Considerar la fase de la enfermedad y el tratamiento: cáncer activo, enfermedad crónica tras el tratamiento o los supervivientes.

b | Considerar el estado funcional y las comorbilidades como factores de riesgo, especialmente: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad respiratoria, cardiaca o renal.

c | Considerar las posibles interacciones de la vacuna con el tratamiento y con el tumor.

d | Realizar una toma de decisiones consensuada con el paciente y obtener el consentimiento informado.

05 RECOMENDACIONES GENERALES

- Estas recomendaciones están basadas en los datos preliminares disponibles de los que todavía no hay información específica sobre la respuesta a la vacuna frente al SARS-CoV-2 en pacientes con inmunodepresión asociada.

- Si se tiene en cuenta la elevada mortalidad de la infección por SARS-CoV-2 en estos pacientes, la mayoría de los expertos abogan por la vacunación, aunque el grado de inmunización y protección sea inferior al de la población general, habida cuenta de la seguridad de las vacunas inactivadas.

- Los pacientes onco-hematológicos se encuentran entre los que deberían tener una relación beneficio/riesgo más alta con respecto a la vacunación. Es importante explicar este mensaje a los pacientes y a sus familiares.

- Se debe sopesar en cada caso y para cada enfermedad el beneficio de una protección inmediata frente a retrasar la vacunación para mejorar la probabilidad de respuesta.

- Los pacientes pueden ser vacunados con cualquiera de las vacunas disponibles, a excepción de las vacunas vivas atenuadas frente al SARS-CoV-2 o las vacunas vectorizadas por agentes virales replicantes (vectorizadas por adenovirus, sarampión, virus de la estomatitis vesicular o virus de la influenza, por ejemplo), dado que estas presentan riesgo de enfermedad inducida por la vacuna, que puede ser potencialmente peligrosa para los pacientes inmunodeprimidos.

- Se desconoce la duración de la protección, pero es posible que sea más corta en pacientes inmunodeprimidos que en individuos sanos, como se ha demostrado con otras vacunas. Por tanto, las dosis de refuerzo serán probablemente necesarias, aunque no está claro cuándo deben administrarse. Se recomiendan estudios de seguridad, eficacia e inmunogenicidad de las vacunas frente a SARS-CoV-2 en esta población de pacientes.

- Dado que los pacientes con enfermedades onco-hematológicas podrían tener una menor tasa de respuesta a la vacunación, es importante que los cuidadores y/o convivientes reciban la vacuna.

- Aunque la vacuna sea efectiva, se recomienda seguir utilizando mascarilla, mantener la distancia física y el lavado frecuente de manos o el uso de geles hidroalcohólicos.

06 ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS NO MALIGNAS

6.1. Aplasia medular y hemoglobinuria paroxística nocturna

No se disponen de datos sobre el efecto de la COVID-19 en pacientes con aplasia medular (AM) ni hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

1. Pacientes con AM en tratamiento inmunodepresor

Dado el estado inmunitario de los pacientes con AM que han recibido un ciclo de ciclosporina asociado a ATG en los 6 meses previos a la recepción de la vacuna[32], es poco probable que se observe una respuesta inmunológica satisfactoria tras la vacunación. Aquellos pacientes en los que hayan transcurrido más de 6 meses desde la administración de ATG y se encuentren en mantenimiento con ciclosporina es probable que generen una respuesta inmune tras la vacunación.

2. Pacientes con HPN

En principio, no existen contraindicaciones para la vacunación frente a la COVID-19 en pacientes con HPN, si bien se recomienda vigilar los datos clínicos de hemólisis, fundamentalmente en aquellos pacientes que no están recibiendo tratamiento con inhibidores del complemento[33].

6.2. Mastocitosis

Actualmente no existe información suficiente sobre la seguridad y el riesgo de anafilaxia de las vacunas frente al SARS-CoV-2 en pacientes con mastocitosis y/o con síndrome de activación mastocitaria (SAM). De acuerdo con la experiencia de la Red Española de Mastocitosis (REMA), aunque las vacunas convencionales pueden producir ocasionalmente reacciones en algunos pacientes con mastocitosis, estas ocurren casi exclusivamente en niños, especialmente en aquellos que presentan afectación cutánea extensa, y casi siempre son reacciones no graves[34,35]. Tampoco existe evidencia de una mayor sensibilización frente a excipientes potencialmente implicados en reacciones alérgicas con estas vacunas, como polietilenglicol (PEG) o trometamina en pacientes con mastocitosis o SAM con respecto a la población general. Además, la mayor parte de los pacientes diagnosticados de mastocitosis y SAM reciben de forma crónica tratamiento antimediador (por ejemplo, cromoglicato disódico oral, antihistamínicos, antileucotrienos), que podrían proteger frente a un potencial episodio de anafilaxia.

A pesar de todas estas consideraciones, la buena experiencia de la REMA con la aplicación de protocolos de prevención en procedimientos de riesgo bien conocidos como anestesias o contrastes[36], hace razonable adoptar las medidas preventivas que se detallan a continuación de cara a la campaña de vacunación frente al SARS-CoV-2 en pacientes con mastocitosis y SAM.

1. Indicaciones

Todos los pacientes con mastocitosis y SAM, excepto los casos especificados en el apartado de contraindicaciones, pueden recibir la vacuna.

2. Contraindicaciones

- Aquellos pacientes que hayan presentado una reacción alérgica a la primera dosis de la vacuna no deben recibir la segunda dosis.

- Historia o alta sospecha de alergia a alguno de los componentes de la vacuna. Fundamentalmente, se debe prestar atención a los antecedentes de alergia al PEG, y hay que tener en cuenta la posibilidad de reacciones cruzadas en pacientes alérgicos a polisorbatos, Cremophor® y medicamentos pegilados. Además, con la vacuna de Moderna se debe valorar también un posible antecedente de alergia a trometamina (trometamol), en especial en los pacientes con historia de reacciones alérgicas a contras-

tes radiológicos, dexketoprofeno y fosfomicina intravenosos, en quienes se debería facilitar la administración de una vacuna que no contenga trometamina como la de Pfizer-BioNTech.

3. Consideraciones en mastocitosis sistémica avanzada

De igual forma que para otras enfermedades mieloproliferativas, el diagnóstico de mastocitosis sistémica agresiva (MSA), leucemia de mastocitos (LM) o mastocitosis sistémica asociada a neoplasia hematológica (MS-ANH) no debería ser un criterio para excluir de la vacunación frente al SARS-CoV-2. En el caso concreto de MS-ANH, no existe contraindicación para la vacunación por la mastocitosis, pero se deberán seguir las recomendaciones específicas de los correspondientes grupos de expertos de la SEHH para las diferentes hemopatías, de acuerdo al tipo concreto de neoplasia hematológica asociada que presente el paciente.

4. Lugar de administración

La vacuna debe administrarse en un ambiente sanitario, con capacidad para la detección y el tratamiento de las posibles reacciones adversas que se pudieran presentar, incluidas las reacciones alérgicas y/o anafilaxias. El lugar debe contar con medios para la administración de manera inmediata de un tratamiento de emergencia para las reacciones alérgicas, como dexclorfeniramina maleato, glucocorticoides y adrenalina y con personal entrenado en el manejo de este tipo de complicaciones **(Anexo 1, Tabla 3)**.

5. Premedicación

Todos los pacientes deberán tomar un antihistamínico tipo 1 por vía oral 1 hora antes de la vacuna. Si el paciente ya toma un antihistamínico tipo 1 oral a diario, el día de la vacunación deberá adecuar la toma del antihistamínico para que esta sea 1 hora antes de la misma.

Si no toma ningún antihistamínico tipo 1, se recomienda alguno de los que no contienen PEG: dexclorfeniramina 6 mg, loratadina 10 mg, bilastina 20 mg o rupatadina 10 mg.

En los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves, es recomendable contactar con una unidad de mastocitosis de referencia para la evaluación individualizada del riesgo/beneficio. Si se decide vacunar, además del antiH1, el paciente tomará un antiH2 (famotidina 40 mg) 1 hora antes, y montelukast sódico (10 mg) 24 horas antes y 1 hora antes de la vacuna.

6. Tiempo de observación tras la administración de la vacuna

En consonancia con las recomendaciones de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), se considera razonable permanecer en observación en el hospital o centro sanitario durante 45 minutos tras la administración de la vacuna, que es la ventana de tiempo en la que han ocurrido la mayoría de las reacciones anafilácticas comunicadas con las vacunas disponibles en España actualmente **(Anexo 1, Tabla 1)**.

6.3. Pacientes anticoagulados o con diátesis hemorrágica

1 | Las fichas de autorización de las vacunas no contraindican su uso en personas con alteraciones de la coagulación.

- El texto que figura en la ficha de autorización de la vacuna Comirnaty®[37] (Pfizer-BioNTech) indica que debe ser administrada en el músculo deltoides en 2 dosis separadas por 21 días, y no puede ser administrada por vía subcutánea. La única contraindicación para su uso es la hipersensibilidad al producto. En el caso de los pacientes con trombocitopenia y trastornos de la coagulación (tratamiento anticoagulante o enfermedades, como la hemofilia) se recomienda su uso con precaución debido al riesgo de producir hemorragia o formación de hematomas por la administración intramuscular.
- La ficha técnica de la vacuna de Moderna también recomienda únicamente la vía intramuscular para 2 dosis separadas 28 días, y tiene idénticas contraindicaciones y recomendaciones en los pacientes con alteraciones de la hemostasia[38].

2 | El beneficio de la vacunación en la prevención del desarrollo de la COVID-19 supera ampliamente los posibles riesgos en relación con la administración intramuscular de esta vacuna.

3 | Las precauciones por la vía de administración intramuscular en los pacientes anticoagulados son conocidas desde hace tiempo para otras medicaciones y vacunas, como la de la gripe, que son administradas habitualmente con total normalidad[39].

4 | Los pacientes con terapia anticoagulante o con un trastorno hemorrágico pueden recibir vacunas por vía intramuscular siguiendo las recomendaciones de precaución que ya se emplean con otras medicaciones y vacunas[39].

- En los pacientes anticoagulados con fármacos antivitamina K (como acenocumarol o warfarina), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, bemiparina, tinzaparina, dalteparina o nadroparina) o con anticoagulantes de acción directa como dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, no debe suspenderse el tratamiento para administrar la vacuna[40].

  a | En los pacientes que están recibiendo fármacos antivitamina K, es conveniente confirmar que se encuentran dentro de su rango terapéutico de INR al administrarse la vacuna.

  b | 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. En pacientes con trombocitopenia persistente:

- Si el recuento de plaquetas es > 50 × 10^9/L no se precisan medidas especiales.
- Si el recuento de plaquetas es de 25-50 × 10^9/L, se recomienda comprimir la zona de punción (sin frotar) durante al menos 3 minutos (calibre máximo de la aguja 23G).
- En caso de recuento de plaquetas < 25 × 10^9/L se recomienda realizar una valoración individualizada previa por el especialista en hematología. En los casos en los que se requiera una transfusión de plaquetas previa, se indicará el tiempo máximo entre transfusión y vacunación. Se recomienda comprimir la zona de punción (sin frotar) durante al menos 3 minutos (calibre máximo de la aguja 23G).

5 | En los pacientes con coagulopatías (por ejemplo, hemofilias) tampoco hay contraindicación para la administración de vacunas intramusculares, si esta se realiza de forma cuidadosa bajo supervisión en sus centros de tratamiento.

6 | Se recomienda la administración de la vacuna con aguja fina y presionar de forma continuada y fija sobre el punto de punción durante al menos 3 minutos.

7 | Debe vigilarse la aparición precoz de complicaciones hemorrágicas tras la administración de las vacunas.

6.4. Eritropatología

No se dispone de datos sobre la eficacia y los efectos secundarios de las vacunas COVID-19 en pacientes con enfermedades hematológicas no malignas y, por tanto, la mayoría de las recomendaciones actuales no están basadas en la evidencia científica.

Es necesario recordar que en pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas graves se valorará específicamente el riesgo-beneficio.

Hemoglobinopatías: talasemia, transfusión dependiente y anemia de células falciformes

Es esencial recordar que muchos pacientes con talasemia son esplenectomizados, requieren transfusiones periódicas, presentan hemólisis crónica, sobrecarga de Fe, etc., lo que implica enfermedad de base (cardiopulmonar....), es decir, son pacientes jóvenes con riesgo de complicaciones y más vulnerables ante una infección viral. Por todo ello, son pacientes de riesgo para la infección por la COVID-19.

Los pacientes con enfermedad falciforme se caracterizan por anemia hemolítica crónica y crisis vasooclusivas recurrentes que provocan afectación multiorgánica y asplenia en la mayoría de los casos. Los cuadros agudos se desencadenan por hipoxia e infecciones, considerándose de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones en la infección por la COVID-19. Además, es conocida la alta incidencia de complicaciones tromboembólicas en la infección por la COVID-19 y la trombofilia inherente a la enfermedad falciforme.

Los pacientes con trastornos de las hemoglobinas se encuentran entre las poblaciones de pacientes más vulnerables a las complicaciones de la infección por SARS-CoV-2, por lo que deben recibir la vacuna con prioridad. Por tanto, todos los pacientes adultos con anemia de células falciformes, talasemia con sobrecarga grave de hierro, esplenectomizados y, en particular, aquellos con una o más comorbilidades subyacentes, deben recibir la vacuna contra la COVID-19 (TIF, EHA)[41,42].

A pesar de las diferentes tasas de eficacia de las distintas vacunas autorizadas actualmente contra el virus SARS-CoV-2, los pacientes con talasemia y anemia falciforme deben vacunarse con cualquier vacuna disponible aprobada. Todas las vacunas autorizadas por la EMA hasta la fecha: Pfizer, BioNTech, Moderna y AstraZeneca son seguras y protectoras[43-45]. Las preocupaciones existentes sobre la eficacia de la vacuna de AstraZeneca en personas mayores de 60 años no deberían afectar a la comunidad mundial de pacientes con talasemia, ya que la mayoría de las personas están muy por debajo de este límite de edad[41].

Anemia hemolítica autoinmune

Se han encontrado autoanticuerpos dirigidos a la membrana de los glóbulos rojos en la infección por SARS-CoV-2 y ha habido varios informes que describen la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y la anemia hemolítica autoinmune (AHAI). Un estudio de Algassim *et al.*[46] reveló que los pacientes con COVID-19 con AHAI están relacionados con un mal pronóstico y una estancia hospitalaria más prolongada, principalmente cuando su nivel de hemoglobina es inferior a 12 g/dl. Dado que las personas afectadas con AHAI podrían tener una forma de empeoramiento de la enfermedad, recomendamos que estos pacientes reciban la vacuna contra a COVID-19. Sin embargo, no hay estudios sobre el posible papel de la vacunación en el agravamiento de la AHAI crónica.

Anemia hemolítica congénita

No existen datos publicados en relación con anemias por déficit de G-6PD u otro tipo de anemias hemolíticas congénitas e infección por la COVID-19.

Los enfermos con anemias hemolíticas congénitas, fundamentalmente enzimáticas, deben ser vacunados vigilando mediante datos clínicos y analíticos la posible exacerbación de la hemólisis crónica tras la vacunación.

07 CÁNCER HEMATOLÓGICO

7.1 Receptor de terapia CAR-T

La terapia con linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T) tiene aprobación en el momento actual para algunos subtipos de linfoma B agresivo y para la LAL de células B en pacientes pediátricos y adultos jóvenes.

Debido a la novedad de esta terapia (los primeros pacientes infundidos en el mundo tienen menos de 10 años de seguimiento), no existe evidencia sólida sobre el uso de vacunas en general ni, lógicamente, contra el SARS-CoV-2, ya que estos pacientes estaban excluidos de los ensayos clínicos de las diferentes vacunas contra la COVID-19[47-49].

Al tener en cuenta estos aspectos, se recomienda:

1 | En los pacientes candidatos a terapia CAR-T que no reciban quimioterapia durante 4-6 semanas antes de la terapia podría indicarse la vacunación antes del tratamiento. Sin embargo, esta situación es improbable y afectará a una minoría de los pacientes.

2 | Seguir las guías generales de vacunación en estos pacientes[50,51]. La mayoría de estas guías recomiendan el uso de vacunas inactivadas a partir de los 6 meses de tratamiento con CAR-T. Una administración más precoz podría comportar una menor eficacia aunque, desde un punto de vista teórico, no debería asociarse con un mayor número o gravedad de los efectos adversos. Se podría contemplar en casos de tasas de transmisión comunitaria elevadas.

7.2. Leucemia aguda mieloblástica

Se dispone de muy escasos datos sobre el impacto del SARS-CoV-2 en pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM). Una serie italiana incluyó 10 pacientes cuya mediana de edad fue de 60 años y la mortalidad fue del 50%[52]. Otra serie de 536 pacientes con neoplasias hematológicas e infección confirmada por el SARS-CoV-2, describió en global una mortalidad del 37%. En dicho estudio, el diagnóstico de LAM se asoció a peor supervivencia[53]. Sobre la respuesta inmune en pacientes con leucemia aguda tras la infección con el SARS-CoV-2, un estudio realizado en 9 pacientes evidenció que la mayoría de los pacientes pueden desarrollar una respuesta con anticuerpos[54].

La estrategia de vacunación actual requiere de dos dosis con un intervalo de 21 o 28 días y se espera su efectividad a partir de los 10-15 días tras la segunda dosis. El tiempo de tratamiento inicial de la LAM es habitualmente de 21 a 35 días en cada inducción y de alrededor de 4 semanas en cada consolidación. En estas fases existen citopenias prolongadas y no se conoce con exactitud el grado de inmunodepresión linfoide ni la capacidad de producción de anticuerpos. Estos pacientes no suelen recibir glucocorticoides ni otros agentes

dirigidos a la inmunodepresión humoral. Por todo ello, la logística de vacunación en esta población supone un reto.

Con la información disponible, la vacunación no debe interferir ni en el diagnóstico, ni el tratamiento de la LAM, sea con terapia convencional, con nuevos agentes o con trasplante. En los pacientes que se puedan beneficiar de ensayos clínicos, nuestra opinión es que no se considere en el momento actual evitar su inclusión en los mismos por la posibilidad de vacunarlos.

Recomendaciones sobre la vacunación contra el SARS-CoV-2

1 | Los pacientes que estén únicamente bajo tratamiento de soporte, deberán recibir la vacuna si su situación global así lo indica.

2 | En los pacientes tributarios de tratamiento intensivo: sin poder hacer una recomendación generalizada, la fase en la que la secuencia de dosis puede ser más aplicable sería:

- Periodo de consolidación en los pacientes en remisión completa. En esta fase, la administración de factores estimulantes granulopoyéticos (G-CSF) puede ser útil para acortar el tiempo hasta la recuperación hemoperiférica y hacer que se pueda seguir la secuencia de vacunación recomendada.
- En la fase de terapia de mantenimiento de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva, no tributarios de trasplante alogénico,
- En los pacientes que han finalizado el tratamiento, en remisión y sin tratamiento inmunodepresor activo.

3 | En los pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva: dado que en algunos casos puede demorarse el inicio del tratamiento 3-4 semanas, cabe plantearse la vacunación con anterioridad al inicio del tratamiento de baja/media intensidad. Si se prefiere no demorar el inicio del tratamiento o no es posible hacerlo, otra estrategia para administrar la vacuna podría ser esperar a que el paciente alcance una respuesta, idealmente una respuesta completa. En ese caso, se administraría la vacuna entre ciclos de tratamiento, aunque ello implique retrasar hasta 4 semanas el tratamiento de baja/media intensidad.

4 | En el caso de la leucemia promielocítica aguda (LPA) se recomienda seguir las mismas indicaciones que en el caso de la LAM en tratamiento intensivo.

7.3. Leucemia aguda linfoblástica

La infección por el SARS-CoV-2 ha impactado de forma especial en pacientes con hemopatías malignas, entre ellas la leucemia aguda linfoblástica (LAL). La letalidad en los niños es inferior a la observada en los adultos, aunque está por ver si en un futuro la infección por el SARS-CoV-2 puede actuar como *second hit* para el desarrollo de LAL en la población pediátrica[55]. Un estudio italiano constató una frecuencia especialmente baja de COVID-19 en pacientes con LAL con cromosoma Filadelfia y con leucemia mieloide crónica (LMC), lo que sugirió un efecto protector de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITK)[56,57]. En el estudio epidemiológico efectuado por los grupos PETHEMA y GETH se identificaron 28 pacientes adultos con LAL. Se constató que la COVID-19 se dio sobre todo en adultos de edad avanzada y revistió especial gravedad, con requerimiento de soporte en unidades de cuidados intensivos en el 25% de los pacientes y una mortalidad del 33%[58].

Partiendo de esta base y de los conocimientos sobre inmunización en niños con LAL, podrían efectuarse algunas recomendaciones:

1 | Pacientes receptores de quimioterapia convencional. En niños con LAL se han constatado bajos títulos de anticuerpos frente a serotipos de neumococo, tétanos, *Bordetella pertussis* y varicela[59], por lo que la vacunación frente a la COVID-19 podría tener menos eficacia que en la población normal. Sin embargo, la alta letalidad de la infección hace necesaria la vacunación frente a la COVID-19, sobre todo en adultos y en cualquier momento del tratamiento de la LAL. Los pacientes de nuevo diagnóstico deberían vacunarse idealmente una vez obtenida la respuesta completa, entre los ciclos de consolidación, mientras que la vacuna puede administrarse en cualquier momento durante el mantenimiento[15].

2 | Pacientes tratados con anticuerpos monoclonales (AcMo).

- Anti-CD20. Teóricamente puede considerarse que estos AcMo pueden eliminar o disminuir la eficacia de las vacunas frente al SARS-CoV-2[60]. Dado que estos tratamientos están indicados en la LAL B madura (tipo Burkitt) y también son útiles en las LAL de precursores B CD20+, es plausible que se deba efectuar esta vacunación en situación de remisión completa, aun a riesgo de que su eficacia sea menor.
- Anticuerpos monoclonales biespecíficos. El blinatumomab produce depleción de linfocitos B, lo que anticipa una menor respuesta a la vacunación. Sin embargo, los pacientes tratados con blinatumomab son especialmente vulnerables, al tener una LAL refractaria o en recaída, por lo que la vacunación estaría igualmente indicada (procurando no coincidir con la infusión continua de blinatumomab), aun a riesgo de que sea menos eficaz.

- Anticuerpos monoclonales inmunoconjugados. Hay escasa evidencia sobre el efecto del inotuzumab sobre los linfocitos B normales, aunque la especial vulnerabilidad de los pacientes tratados con este fármaco los hace igualmente candidatos a recibir la vacuna de forma prioritaria, entre ciclos.

3 | Pacientes tratados con ITK. El efecto protector de los ITK sobre la COVID-19 en pacientes con LAL ha sido sugerido en un estudio italiano[56]. Por otra parte, el efecto de los ITK sobre la respuesta inmune es poco llamativo (excepto para dasatinib)[61], por lo que parece claro que los pacientes con LAL Ph-positiva deberían seguir las mismas recomendaciones que el resto de los pacientes con LAL.

4 | Pacientes en remisión de su enfermedad y sin tratamiento activo. Deben vacunarse en cuanto sea posible.

7.4. Leucemia linfática crónica

Los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) presentan mayor predisposición a padecer infecciones graves, particularmente de etiología viral, incluso en fases precoces de la enfermedad[62]. Por ello, diversas guías de consenso recomiendan la vacunación estacional para la gripe y la vacunación antineumocócica[62]. El uso de tratamientos como fludarabina, bendamustina y anticuerpos monoclonales anti-CD20 puede provocar una linfopenia intensa que comprometa la eficacia de la vacunación, especialmente durante los primeros 6 meses del tratamiento[63]. Este hecho también se ha evidenciado en pacientes con LLC tratados con inhibidores de la BTK[64-67].

Hasta la fecha, 3 grandes series con un seguimiento limitado han aportado información sobre cómo la infección por el SARS-CoV-2 afecta a los pacientes con LLC[68-70]. Estos estudios describen tasas de mortalidad superiores al 30% en los pacientes hospitalizados por la COVID-19, más elevadas que las observadas en la población general. Por ello, los pacientes con LLC parecen ser un grupo especialmente vulnerable para presentar mayor gravedad por la infección por el SARS-CoV-2[71].

En función de lo anteriormente expuesto y con los datos disponibles, nuestras recomendaciones son:

1 | Los pacientes con LLC, debido a su disfunción inmune tanto intrínseca como secundaria a los tratamientos utilizados, son pacientes de alto riesgo para desarrollar una infección grave por el SARS-CoV-2. Por ello, deberían considerarse una población prioritaria para su vacunación, incluso en fases precoces de la enfermedad y, siempre que sea posible, 1-2 meses antes de iniciar el tratamiento frente a la LLC, momento en el que la respuesta inmune a la vacuna puede ser más adecuada.

2 | Tras la administración de tratamientos que podrían limitar la eficacia de la vacunación para el SARS-CoV-2, y en función de lo observado en el contexto de otras vacunas, como podrían ser los anticuerpos anti-CD20 o en los pacientes en tratamientos continuos con terapias dirigidas, fundamentalmente inhibidores de la BTK, sería aconsejable monitorizar la respuesta inmune a la vacunación.

7.5. Mieloma múltiple y gammapatía

Los estudios realizados por el Grupo Español de Mieloma (GEM)[72] y la *International Myeloma Society* (IMS)[73] han demostrado que los pacientes con mieloma múltiple (MM) y COVID-19 presentan un riesgo de mortalidad superior a la población general. Al ser una de las poblaciones de mayor riesgo de mortalidad deberían considerarse prioritarios en los programas de vacunación.

1. Momento de la vacunación

- Se debe realizar tan pronto como sea posible.
- La infección previa por el SARS-CoV-2 no es una contraindicación, aunque si la infección ocurrió en los 3 meses previos a la vacunación, podría diferirse la misma si existiera limitación de vacunas, por la inmunidad natural esperada.
- Conviene posponer la vacunación si el paciente presenta neutropenia grave (neutrófilos < 0,5 x 10^9/L). En caso de trombocitopenia (< 50 × 10^9/L) o tratamiento anticoagulante se deben seguir las indicaciones propuestas en la sección 17 del documento.

2. Consideraciones en función del tratamiento

- Si la enfermedad está activa bajo tratamiento, este no debe suspenderse por la vacunación y debería administrarse aprovechando el periodo de descanso entre ciclos, si existe.
- Si la enfermedad está bajo control y es posible suspender temporalmente el tratamiento, la situación ideal sería suspenderlo 7 días antes de la primera dosis y hasta 7 días después de la segunda dosis. La excepción serían los pacientes que estén recibiendo un tratamiento de mantenimiento con lenalidomida como medicamento único, fármaco que se recomienda no suspender durante la vacunación por su potencial efecto positivo sobre la respuesta a la vacunación[74].
- Suspender temporalmente los glucocorticoides, si es posible.
- Las inmunoglobulinas deben evitarse al menos 1 mes antes de la vacunación y hasta al menos 14 días tras la segunda dosis, si es posible.

- Los pacientes incluidos en ensayos clínicos seguirán las mismas recomendaciones anteriores, previa aprobación por parte del promotor.

7.6. Síndromes mielodisplásicos

Los pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) se caracterizan por ser de edad avanzada y presentar comorbilidades. La neutropenia y los defectos funcionales de los neutrófilos pueden aumentar el riesgo de sobreinfecciones bacterianas y fúngicas durante la COVID-19.

En un estudio del Grupo Español de SMD (GESMD) se comunicaron los resultados de 105 pacientes con SMD y COVID-19[75]. La mediana de edad de los pacientes fue de 80 años y la mayoría de ellos (66%) pertenecían al grupo de riesgo bajo o muy bajo según el Índice Pronóstico Internacional Revisado (IPSS-R, por sus siglas en inglés). Lo más significativo de este estudio fue el alto porcentaje de hospitalizaciones (82,7%) y la elevada mortalidad (43,8%), lo que demuestra la alta vulnerabilidad de este grupo de pacientes.

Por otra parte, otros tipos de vacunas inactivadas o de virus muertos, como son la vacuna de la gripe o la del neumococo, se utilizan de manera habitual en pacientes con SMD y son altamente recomendables para este tipo de pacientes según la Sociedad Española de Medicina Preventiva[76,77].

Actualmente, nuestras recomendaciones son:

1 | Los pacientes con SMD que no reciben tratamiento con agentes modificadores de la enfermedad (quimioterapia, azacitidina, trasplante alogénico de progenitores hematopoyético) deberían ser vacunados con cualquier vacuna disponible (excepto LARV).

2 | En los pacientes tratados con agentes hipometilantes se recomienda la vacunación independientemente de la cifra de neutrófilos y es preferible que se realice entre 1 y 2 semanas antes del inicio del ciclo de tratamiento.

3 | Los criterios de exclusión razonables de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en este grupo de pacientes, basados en nuestro conocimiento actual, son:

- Terapia reciente con ATG (6 meses previos).
- Quimioterapia intensiva durante la fase de neutropenia grave (neutrófilos $< 0{,}5 \times 10^9$/L).

7.7. Neoplasias linfoproliferativas

Los pacientes con neoplasias linfoproliferativas constituyen uno de los grupos más numerosos entre los pacientes con enfermedades hematológicas afectados por la infección del SARS-CoV-2 en las diferentes series publicadas[2,78-80]. Esto indica que los pacientes con linfoma podrían ser especialmente vulnerables a la COVID-19, tanto por la disfunción inmune provocada por el propio linfoma, como por el empleo de quimioterapia y tratamientos inmunodepresores, que pueden causar una inmunodeficiencia y desregulación inmune a largo plazo[81]. Un estudio retrospectivo francés[82], que incluyó 89 pacientes con linfoma hospitalizados a causa de la infección por el SARS-CoV-2 en 12 centros, evidenció una probabilidad de supervivencia global a los 30 días del 71%, similar a la observada en la serie del grupo GELTAMO en 212 pacientes procedentes de 27 hospitales (datos no publicados)[83]. En el estudio del grupo francés, 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-CoV-2[71].

En este contexto, parecen razonables las siguientes recomendaciones:

1 | Los pacientes con neoplasias linfoproliferativas 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 inmunodepresor, siempre que sea posible demorar este, como podría ser el caso de los pacientes con neoplasias linfoproliferativas indolentes.

4 | En pacientes en los que no sea posible demorar el tratamiento, como en la mayor parte de las neoplasias linfoproliferativas agresivas u otros casos, se debe realizar la vacunación al finalizar el tratamiento. Si dicho tratamiento incluye anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anti-CD20, anti-CD19 o contra otras dianas del linfocito B o T), hay que valorar en cada caso posponer la vacunación hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento (especialmente si la tasa de transmisión comunitaria no es elevada), con el objetivo de asegurar una correcta inmunización.

7.8. Neoplasias mieloproliferativas

En un estudio retrospectivo europeo que incluyó 175 pacientes con neoplasias mieloproliferativas (NMP) que desarrollaron la COVID-19 durante la primera ola de la pandemia se observó una mortalidad global del 29%. La mortalidad fue significativamente más alta en los pacientes con mielofibrosis que en los pacientes con policitemia vera o trombocitemia esencial (40, 20 y 25 %, respectivamente)[84]. El mayor riesgo de complicaciones trombóticas observado durante la infección por el SARS-CoV-2 genera una especial preocupación en estos pacientes. La incidencia acumulada de trombosis en pacientes con NMP tras desarrollar la COVID-19 fue del 8,5 % a los 60 días, con un mayor riesgo en los pacientes con trombocitemia esencial[85].

La ausencia de inmunodepresión grave en la mayoría de los pacientes con NMP se podría traducir en una eficacia similar a la observada en la población general de la misma edad.

Al igual que en el resto de las NMP, los pacientes LMC afectados por la COVID-19 son escasos. El estudio internacional *CANDID*, que incluyó 110 pacientes con LMC con COVID-19 en 20 países, evidenció una supervivencia global del 86%[86,87].

La eficacia de la vacuna frente al SARS-CoV-2 se espera que sea óptima en un porcentaje alto de los pacientes con LMC tratados con ITK. No obstante, hay que tener en cuenta que la ficha técnica de imatinib desaconseja el uso de vacunas de virus atenuados[88]. La respuesta inmune en pacientes con LMC tratados con ITK, evaluada tras la vacunación frente al virus de la influenza, no ha observado diferencias significativas en la respuesta de células T de memoria respecto a sujetos sanos. Sin embargo, la respuesta humoral y la población de células B de memoria fueron significativamente inferiores en aquellos que recibieron la vacuna frente a neumococo[89]. Además, datos recientes evidencian cómo los pacientes con LMC tratados con ITK presentan niveles adecuados de anticuerpos frente a patógenos que disponen de vacuna y otros sin vacunas como el citomegalovirus[90].

Recomendación

- Los pacientes con NMP y LMC deberían incluirse en el grupo prioritario de pacientes crónicos para recibir la vacunación frente al SARS-CoV-2.

7.9. Hematogeriatría

Introducción

A medida que las personas se van haciendo mayores aumenta la susceptibilidad a las infecciones, debido principalmente al envejecimiento del sistema inmunitario. La inmunosenescencia hace referencia a la disminución progresiva de la funcionalidad del sistema

inmune con el transcurso de la edad, lo que provoca una disminución de la respuesta a la infección, tanto en la inmunidad innata como adaptativa.

A esto hay que añadir la inmunosupresión provocada por la enfermedad hematológica y/o el tratamiento, las comorbilidades que presenta y, en muchos casos, la institucionalización de los pacientes mayores.

La edad y el cáncer son dos factores pronósticos adversos en la evolución de la infección por SARS-CoV-2. En un reciente estudio publicado en la cohorte COVID-19 y Cancer Consortium (CCC19), la edad media de los pacientes con cáncer y COVID-19 fue de 66 años, y una 56% tenían 65 años o más[91].

Las escalas de valoración geriátrica son particularmente útiles en la toma de decisiones. La valoración geriátrica puede ayudar a estimar la reserva fisiológica y la capacidad de adaptación, evaluar los riesgos-beneficios de proporcionar o suspender temporalmente los tratamientos y determinar las preferencias del paciente para ayudar a informar las decisiones de su tratamiento[92].

La vacunación es una de las estrategias más coste-efectivas en la prevención primaria de las enfermedades infecciosas y también es conocido que por la inmunosenescencia el impacto de la vacunación puede ser incierto.

Aunque en los ensayos clínicos de desarrollo de estas vacunas no se incluyeron pacientes de edad muy avanzada, mayores de 85 años, los datos obtenidos en estudios de subpoblaciones de pacientes mayores sugieren que los beneficios superan con creces los riesgos de la vacunación[93,94].

Por estos motivos, consideramos que este grupo de población es uno de los prioritarios para la vacunación y que las contraindicaciones para su administración son las recogidas en las guías para la población adulta[95,96]: hipersensibilidad o reacción alérgica grave a una dosis previa de alguna vacuna, hipersensibilidad o reacción alérgica grave previa a algún componente de una vacuna, rango de edad fuera de lo establecido en ficha técnica, o alguna de las descritas en los apartados anteriores referentes a su patología hematológica basal.

Recomendaciones

1 | Los pacientes de edad avanzada son grupo un prioritario para recibir la vacunación de la COVID-19 por el alto riesgo de complicaciones y la elevada mortalidad que presentan, asociados a la infección.

2 | Seguir las recomendaciones facilitadas en esta guía según la enfermedad hematológica de base que padezca el paciente.

3 | Con frecuencia, son pacientes anticoagulados y/o antiagregados si su enfermedad hematológica no lo contraindica; además de ser una población con mayor riesgo hemorrágico, por lo que también deberemos atender a las recomendaciones del apartado correspondiente de esta guía.

08 TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

La vacuna frente al SARS-CoV-2 no se ha ensayado en receptores de un TPH. Sin embargo, existen recomendaciones, como las de la Sociedad Europea de Trasplante de Médula Ósea (EBMT, por su siglas en inglés). Actualmente, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por su siglas en inglés) y la *Food and Drug Administration* (FDA) han considerado que las vacunas de mRNA son seguras en pacientes inmunodeprimidos, aunque que no se recomienda expresamente su administración.

De acuerdo con las recomendaciones elaboradas por la EBMT[31], consideramos que los receptores de un TPH, los que reciben tratamientos inmunodepresores y aquellos con compromiso pulmonar deben tener una alta prioridad para la vacunación.

Actualmente, nuestras recomendaciones son las siguientes:

1 | Si la tasa de transmisión comunitaria es alta, la vacunación podría iniciarse a partir de los 3 meses después del TPH y dar prioridad sobre el programa de vacunación general.

2 | Si la transmisión en la comunidad está controlada, sería lógico esperar hasta 6 meses después del trasplante para iniciar la vacunación.

3 | Estudios con otras vacunas con potencial de inmunogeneicidad han demostrado eficacia también en pacientes con enfermedad de injerto contra receptor (EICR) moderada-grave activa sin evidenciar un empeoramiento de la EICR. Por tanto, estos pacientes no deben excluirse. Aunque se esperan efectos secundarios como con cualquier vacuna, no existe ningún ejemplo de una vacuna inactiva que tenga efectos secundarios más frecuentes o graves en los receptores de TPH que en la población sana del mismo rango de edad.

4 | Hasta el momento, no hay datos que sugieran una activación de la alorreactividad, lo que hace que la probabilidad de que las vacunas para la COVID-19 exacerben la EICR sea baja.

5 | Los criterios razonables para retrasar la vacunación contra la COVID-19 basados en nuestro conocimiento actual son:

- EICR aguda grave e incontrolada de grados III - IV.
- Receptores que hayan recibido anticuerpos antiCD20 como rituximab durante los últimos 6 meses.
- Terapia reciente con globulina antitimocítica (ATG) o alemtuzumab.
- Niños < 16 años, ya que no hay información sobre la vacunación de este grupo en ninguno de los estudios. Puede estar justificado vacunar a adolescentes de 16 a 18 años.

6 | Si el paciente se ha vacunado frente al SARS-CoV-2 antes del trasplante, tras el mismo debería revacunarse, como sucede con el resto de las enfermedades prevenibles.

7 | Si el paciente es candidato a trasplante autólogo y no se ha realizado la recogida de progenitores hematopoyéticos, lo ideal es completar la vacunación antes de la recogida.

8 | Si el paciente es candidato a trasplante autólogo y ya se ha realizado la recogida de progenitores hematopoyéticos, la vacunación sería a los 3 meses postrasplante, a menos que el trasplante se retrasara unos meses.

09 BIBLIOGRAFÍA

1. Piñana JL, Martino R, García-García I, Parody R, Morales MD, Benzo G, et al.; Infectious Complications Subcommittee of the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group (GETH). Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. Exp Hematol Oncol. 2020 Aug 25;9:21.
2. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo A, Llamas P, Duarte R, Jiménez-Yuste V, et al.; Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH). Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. J Hematol Oncol. 2020 Oct 8;13(1):133.
3. Muntañola A, Villacampa G, Hernández-Rivas JÁ, Alonso R, Mirás F, Osorio S, et al.; of the GELLC (Grupo Español de Leucemia Linfática Crónica). Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2 infection in admitted patients with chronic lymphocytic leukemia from a single European country. Exp Hematol Oncol. 2020 Dec 18;9(1):37.
4. Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, Abid MB, Bloomquist J, Chemaly RF, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. Lancet Haematol. 2021 Jan 19;S2352-3026(20):30429-4.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1239-42.
6. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet. 2020 June 20;395(10241):1907-18.

7. Pinato DJ, Lee AJX, Biello F, Seguí E, Aguilar-Company J, Carbó A, et al. Presenting Features and Early Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients during the Initial Stage of the COVID-19 Pandemic in Europe. Cancers. 2020;12(7):1841.

8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-15.

9. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al.; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):403-16.

10. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2021 Jan 9;397(10269):99-111.

11. Comisión Europea. Vacunas seguras contra la COVID-19 para los europeos. Disponible en: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_es.

12. European Commission. Statement by President von der Leyen on the marketing authorisation of the BioNTech-Pfizer vaccine against COVID-19. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/STATEMENT_20_2510.

13. European Medicines Agency. EMA receives application for conditional marketing authorisation of COVID-19 Vaccine AstraZeneca. EMA; 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-covid-19-vaccine-astrazeneca.

14. Aydillo T, González-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 24;383(26):2586-8.

15. Ribas A, Sengupta R, Locke T, Zaidi SK, Campbell KM, Carethers JM, et al.; AACR COVID-19 and Cancer Task Force. Priority COVID-19 Vaccination for Patients with Cancer while Vaccine Supply Is Limited. Cancer Discov. 2021 Feb;11(2):233-6.

16. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, Di Blasi R, Einarsdottir S, Gallo G, et al.; European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 2019 Jun;19(6):e188-e199.

17. Meisel R, Dilloo D. Pneumococcal vaccination of children after hematopoietic stem cell transplantation: timing is crucial. Clin Infect Dis. 2007 Aug 1;45(3):397-8; author reply 398-9.

18. Cherif H, Höglund M, Pauksens K. Adjuvanted influenza a (H1N1) 2009 vaccine in patients with hematological diseases: good safety and immunogenicity even in chemotherapy-treated patients. Eur J Haematol. 2013 May;90(5):413-9.

19. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. Br J Haematol. 2005 Jul;130(1):96-8.

20. Hahn M, Schnitzler P, Schweiger B, Kunz C, Ho AD, Goldschmidt H, Schmitt M. Efficacy of single versus boost vaccination against influenza virus in patients with multiple myeloma. Haematologica. 2015 Jul;100(7):e285-8.

21. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, Zambon M, Scarffe JH. Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma. Br J Cancer. 2000 Apr;82(7):1261-5.

22. De Lavallade H, Garland P, Sekine T, Hoschler K, Marin D, Stringaris K, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. Haematologica. 2011 Feb;96(2):307-14.

23. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, Heath PT. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. Clin Infect Dis. 2007 Mar 1;44(5):635-42.

24. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. Vaccine. 2017 Mar 1;35(9):1216-26.

25. Valdivia A, Torres I, Latorre V, Francés-Gómez C, Albert E, Gozalbo-Rovira R, et al. Inference of SARS-CoV-2 spike-binding neutralizing antibody titers in sera from hospitalized COVID-19 patients by using commercial enzyme and chemiluminescent immunoassays. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021 Jan 6;1-10.

26. Jeff A, Roy C, Fareed K, Genovefa P, Josh H, Kanter J, et al. ASH-ASTCT COVID-19 and Vaccines: Frequently Asked Questions. Covid-19 Resources. ASH; 2021. Disponible en: https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines.

27. European Society for Medical Oncology. COVID-19 vaccination in cancer patients: ESMO statements. ESMO; 2021. Disponible en: https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination.

28. European Hematology Association. Recommendations for COVID-19 vaccination in patients with hematologic cancer. EHA; 2021. Disponible en: https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/.

29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Shares New Guidance Principles for Vaccinating People with Cancer Against COVID-19. PR Newswire; 2021. Disponible en: https://www.prnewswire.com/news-releases/nccn-shares-new-guidance-principles-for-vaccinating-people-with-cancer-against-covid-19-301213154.html.

30. Khawaja F, Chemaly RF, Dadwal S, Pergam SA, Wingard J, Auletta J, et al. ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T Cell Recipients: Frequently Asked Questions. Covid-19 Resources. ASH; 2021. Disponible en: https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients#.YBSMwV99dh9.twitter.

31. European Society for Blood and Marrow Transplantation. COVID-19 vaccines. Version 3.0, January 12, 202. Disponible en: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-01/COVID%20vaccines%20version%203.04%20with%20table.pdf.pdf.

32. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, Young NS. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):430-8.

33. Vigón L, Rodríguez-Mora S, Luna A, Sandonís V, Mateos E, Bautista. G, et al. Cytotoxic cell populations developed during treatment with tyrosine kinase inhibitors protect autologous CD4+ T cells from HIV-1 infection. Biochem Pharmacol. 2020 Dec;182:114203.

34. Álvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A, et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. Allergy. 2012;67(6):813-21.

35. Zanoni G, Zanotti R, Schena D, Sabbadini C, Opri R, Bonadonna P. Vaccination management in children and adults with mastocytosis. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol. 2017;47(4):593-6.

36. Matito A, Morgado JM, Sánchez-López P, Álvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Orfao A, et al. Management of Anesthesia in Adult and Pediatric Mastocytosis: A Study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) Based on 726 Anesthetic Procedures. Int Arch Allergy Immunol. 2015;167(1):47-56.

37. Centro de Información de Medicamentos. Comirnaty®. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201528001/FT_1201528001.pdf.

38. Centro de Información de Medicamentos. Vaxigrip®. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61108/FT_61108.pdf.

39. 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 multi-centre randomized controlled clinical trial. BMC Blood Disord. 2008 May 29;8:1.

40. 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.

41. TIF Position Statement on the COVID-19 Vaccines & Haemoglobinopathies (2020) Nicosia, Cyprus https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2020/12/TIF-Position-Statement_COVID-19-Vaccines_201230.pdf

42. Taher AT, Iolascon A, Bou-Fakhredin. SWG on Red cell and Iron. EHA Statement on COVID-19 vaccines. Recommendation for COVID-19 vaccination in patients with non-malignant hematologic diseases. February 2021.

43. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383(27):2603-15.

44. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021;384(5):403-16.

45. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa and the UK. Lancet. 2021;397(10269): 99-111.

46. Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, Mohammed-Rahim OM, Alanazi AG, Aldhuwayhi NA, et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. Ann Hematol. 2021;100(1):37-43.

47. Hu Y, Tan Su Yin E, Yang Y, Wu H, Wei G, Su J, et al. CAR T-cell treatment during the COVID-19 pandemic: Management strategies and challenges. Curr Res Transl Med. 2020 Aug;68(3):111-8.

48. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, et al.; European Society for Blood and Marrow Transplantation. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. Bone Marrow Transplant. 2020 Nov;55(11):2071-6.

49. Bachanova V, Bishop MR, Dahi P, Dholaria B, Grupp SA, Hayes-Lattin B, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Jul;26(7):1239-46.

50. Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, Alsina-Manrique L, Díaz de Heredia C, Fortuny-Guasch C, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. Infection. 2020 Sep 26:1-17.

51. Chakrabarty R, Hill BT, Majeed A, Majhail NS. Late Effects after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Lymphoid Malignancies. Transplantation and Cellular Therapy. 2020. https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.10.002.

52. Ferrara F, Zappasodi P, Roncoroni E, Borlenghi E, Rossi G. Impact of Covid-19 on the treatment of acute myeloid leukemia. Leukemia. 2020Aug;34(8):2254-6.

53. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol. 2020 Oct;7(10):e737-e745.

54. O'Nions J, Muir L, Zheng J, Rees-Spear C, Rosa A, Roustan C, et al. SARS-CoV-2 antibody responses in patients with acute leukaemia. Leukemia. 2021 Jan;35(1):289-92.

55. Greaves M. COVID-19 and childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2020 Dec;67(12):e28481.

56. Foà R, Bonifacio M, Chiaretti S, Curti A, Candoni A, Fava C, 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.

57. Galimberti S, Petrini M, Baratè C, Ricci F, Balducci S, Grassi S, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors Play an Antiviral Action in Patients Affected by Chronic Myeloid Leukemia: A Possible Model Supporting Their Use in the Fight Against SARS-CoV-2. Front Oncol. 2020 Sep 2;10:1428.

58. Ribera JM, Morgades M, Coll R, López-Lorenzo JL, Montesinos P, Varela MR, et al. Frecuencia, características clínicas y evolución de los pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica e infección COVID-19 en España: estudio de PETHEMA y GETH. CO-225. LXII Congreso Nacional de la SEHH y XXXVI Congreso Nacional de la SETH. 2020.

59. Top KA, Vaudry W, Morris SK, Pham-Huy A, Pernica JM, Tapiéro B, et al. Waning Vaccine Immunity and Vaccination Responses in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Canadian Immunization Research Network Study. Clin Infect Dis. 2020;71:e439-e448.

60. Houot R, Levy R, Cartron G, Armand P. Could anti-CD20 therapy jeopardise the efficacy of a SARS-CoV-2 vaccine? Eur J Cancer. 2020;136:4-6.

61. Fraser CK, Blake SJ, Diener KR, Lyons AB, Brown MP, Hughes TP, Hayball JD. Dasatinib inhibits recombinant viral antigen-specific murine CD4+ and CD8+ T-cell responses and NK-cell cytolytic activity in vitro and in vivo. Exp Hematol. 2009;37:256-65.

62. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. Best Pract Res Clin Haematol. 2010;23(1):145-53.

63. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014;58(3):e44-100.

64. Douglas AP, Trubiano JA, Barr I, Leung V, Slavin MA, Tam CS. Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. Haematologica. 2017;102(10):e397-e9.

65. Sun C, Gao J, Couzens L, Tian X, Farooqui MZ, Eichelberger MC, et al. Seasonal Influenza Vaccination in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib. JAMA Oncol. 2016;2(12):1656-7.

66. Pleyer C, Ali MA, Cohen JI, Tian X, Soto SJ, Ahn IE, et al. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. Blood. 2021 Jan 14;137(2):185-9.

67. Mauro FR, Giannarelli D, Galluzzo CM, Vitale C, Visentin A, Riemma C, et al. Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Leukemia. 2020 Jun 17. Epub ahead of print.

68. Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, Allan JN, Leslie L, Pagel JM, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. Blood. 2020;136(10):1134-43.

69. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, Quaresmini G, Motta M, Vitale C, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. Leukemia. 2020;34(9):2354-63.

70. Muntañola A, Villacampa G, Hernández-Rivas J, Alonso R, Mirás F, Osorio S, et al. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2 infection in admitted patients with chronic lymphocytic leukemia from a single European country. Exp Hematol Oncol. 2020;9(1):37.

71. Shadman M, Ujjani C. Vaccinations in CLL: implications for COVID-19. Blood. 2021;137(2):144-6.

72. Martínez-López J, Mateos MV, Encinas C, Sureda A, Hernández-Rivas JÁ, Lopez de la Guía A, et al. Multiple myeloma and SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics and prognostic factors of inpatient mortality. Blood Cancer J. 2020 Oct 19;10(10):103.

73. Chari A, Samur MK, Martínez-López J, Cook G, Biran N, Yong K, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. Blood. 2020 Dec 24;136(26):3033-40.

74. Noonan K, Rudraraju L, Ferguson A, Emerling A, Pasetti MF, Huff CA, Borrello I. Lenalidomide-induced immunomodulation in multiple myeloma: impact on vaccines and antitumor responses. Clin Cancer Res. 2012 Mar 1;18(5):1426-34.

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

76. Peremiquel-Trillas P, Leguízamo LM, Asensio Ostos C, Martínez-Gómez X. Vaccines that should be administered to patients receiving treatment with immunosuppressive, immunomodulatory and/or biological drugs. Med Clin (Barc). 2018 Dec 21;151(12):498-502.

77. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Hacia la vacunación individualizada de pacientes inmunodeprimidos. Disponible en: https://sempsph.com/es/noticias/vacunas/hacia-la-vacunacion-individualizada-de-pacienetes-inmunodeprimidos.html

78. De Melo AC, Thuler LCS, da Silva JL, de Alburquerque LZ, Pecego AC, de OR Rodrigues L, et al. Cancer in patients with COVID-19: a report from the Brazilian National Cancer Institute. PLoS One. 2020 Oct 26;15(10):e0241261.

79. De Ramón C, Hernández-Rivas JA, Rodríguez García JA, Ocio EM, Gómez-Casares MT, López Jiménez J, et al. 312 Impact of Sars-CoV2 Infection on 491 Hematological Patients: The Ecovidehe Multicenter Study. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition; 2020.

80. Wood WA, Neuberg DS, Thompson JC, Tallman MS, Sekeres MA, Sehn LH, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. Blood Adv. 2020;4:5966-75.

81. Shree T, Li Q, Glaser SL, Brunson A, Maecker HT, Haile RW, et al. Impaired Immune Health in Survivors of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2020 May 20;38(15):1664-75.

82. 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. EClinicalMedicine. 2020 Oct;27:100549.

83. 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.

84. Barbui T, Vannucchi AM, Álvarez-Larrán A, Iurlo A, Masciulli A, Carobbio A, et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. Leukemia. 2021 Feb;35(2):485-93.

85. Barbui T, De Stefano V, Álvarez-Larrán A, Iurlo A, Masciulli A, Carobbio A, et al. Among classic myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19. Blood Cancer J. 2021;11:21.

86. Rea D, Mauro MJ, Cortes JE, Jiang Q, Pagnano KB, Ongondi M, et al. 649 COVID-19 in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from the International CML Foundation (iCMLf) CML and COVID-19 (CANDID) Study. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition; 2020. Disponible en: https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper140161.html.

87. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchís J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. J Am Med Dir Assoc. 2020 Jul;21(7):915-8.

88. 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.

89. De Lavallade H, Khoder A, Hart M, Sarvaria A, Sekine T, Alsuliman A, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling. Blood. 2013;122:227-38.

90. Vigón L, Luna A, Galán M, Rodríguez-Mora S, Fuertes D, Mateos E, et al. Identification of Immunological Parameters as Predictive Biomarkers of Relapse in Patients with Chronic Myeloid Leukemia on Treatment-Free Remission. J Clin Med. 2020 Dec 25;10(1):E42.

91. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet. 2020 June 20;395(10241):1907-18.

92. Battisti NML, Mislang AR, Cooper L, O'Donovan A, Audisio RA, Cheung KL, et al. Adapting care for older cancer patients during the COVID-19 pandemic: Recommendations from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) COVID-19 Working Group. J Geriatr Oncol 2020 Nov;11(8):1190-8.

93. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. Age and Ageing 2020; 1–5.

94. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. Ageing Res Rev. 2021 Jan;65:101205.

95. Recomendaciones para adultos y mayores 2018-2019. Sociedad Española de Gerontología y Geriatría.

96. Guía práctica y protocolos de actuación-Vacunación en adultos mayores. Sociedad Española de Gerontología y Geriatría.

10 ANEXO 1

Tabla 1. Principales vacunas frente al SARS-CoV-2 en desarrollo

Nombre del compuesto	Patrocinador	Tipo de vacuna	Financiación	Ensayo actual	Publicaciones
Ad5-nCoV	CanSino Biologics	Vecto adenovirus tipo 5	CanSino Biologics	Fase 3	Fase 2: Zhu, August 2020 Fase 1: Zhu, June 2020
AZD1222 (antes ChAdOx1 nCoV-19)	Oxford University, AstraZeneca, IQVIA, Serum Institute of India	Adenovirus atenuado	Operation Warp Speed, UK Ministry of Health, Oxford University, BARDA	Fase 2/3	Fase 3: Voysey, December 2020 Fase 2/3: Ramasamy, November 2020 Fase 1/2ª: Folegatti, August 2020
BNT162	Pfizer, BioNTech	Nanopartícula de formulación lipídica, ARNm modificado con nucleósidos	Pfizer, BioNTech	Fase 3	Fase 3: Polack, December 2020 Fase 1/2: Walsh, October 2020; Mulligan, August 2020
Coronavac (antes PiCo Vacc)	Sinovac	SARS-CoV-2 inactivado con hidróxido de aluminio como adyuvante	Sinovac	Fase 3	Fase 1/2: Zhang, August 2020
COVID-19 inactivado	Wuhan Institute of Biological Products, Sinopharm	SARS-CoV-2 inactivado	China Ministry of Science and Technology	Fase 3	Fase 1/2: Xia, August 2020
mRNA-1273	Moderna	ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas	Operation Warp Speed, NIAID, BARDA	Fase 3	Fase 3: Primary Efficacy Analysis Press Statement Fase 1/2: Anderson, September 2020
NVX-CoV2373	Novavax	Glicoproteína recombinante de SARS-CoV-2 en nanopartícula con Martrix M como adyuvante	Novavax, CEPI, Department of Defense	Fase 2b	Fase 1/2: Keech, September 2020
Gam-COVID-Vac Lyo/ Gam-COVID-Vac	Gamaleya Research Institute of Epidemiology & Microbiology, Russian Ministry of Health	Adenovirus tipo 26 recombinante (rAd26) y vector adenovirus tipo 5 recombinante (rAd5)	Russian Ministry of Health	Fase 2	Fase 1/2: Logunov, September 2020
BBIBP-CorV	Sinopharm	SARS-CoV-2 inactivado	China's National Program on Key Research, National	Fase 1/2	Fase 1/2: Xia, October 2020

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

Tabla 2. Principales características de las reacciones alérgicas y anafilácticas notificadas por los Centros para el Contol y Prevención de Enfermedades (CDC) tras la administración de las vacunas de ARNm frente al SARS-CoV-2

	Pfizer-BioNTech		Moderna	
	ANAFILAXIA (n=21)	REACCIÓN ALÉRGICA* (n=83)	ANAFILAXIA (n=10)	REACCIÓN ALÉRGICA* (n=43)
Mujer	90%	90%	100%	91%
Edadǂ	40 (27-60)	43 (18-65)	47 (31-63)	32 (22-96)
Tiempo desde la administración de la vacuna‡	13 (2-150)	12 (<1-1200)	7,5 (1-45)	15 (<1-1440)
< 15 min	71%	74%	90%	51%
< 45 min	90%	88%	100%	78%
Tratamiento con adrenalina	90%	NE	100%	NE
Hospitalización	19%	NE	60%	NE
Ingreso en UCI	14%	NE	50%	NE
Historia previa de alergia	81%	67%	90%	60%
Picadura de insectos	10%	NE	0%	NE
Vacunas	10%	NE	0%	NE
Fármacos	38%	NE	60%	NE
Contrastes	5%	NE	20%	NE
Alimentos	24%	NE	10%	NE
Historia previa de anafilaxia	33%	NE	50%	NE
Fallecimientos	0%	0%	0%	0%
Incidencia (por 100,000 dosis)	1,1	4,4	0,2	1,1
Dosis administradas	1,893,360		4,041,396	
Periodo analizado	14/12/2020 – 23/12/2020		21/12/2020 – 10/01/2021	
Excipientes implicados en reacciones	PEG-2000		PEG-2000, trometamina	

Adaptado de A. Sharma[4] y Z. Wu[4,5].
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; NE: no evaluado; PEG: polietilenglicol.
*Reacciones alérgicas no anafilácticas.
ǂMediana de años (rango).
‡Mediana de minutos (rango).

Tabla 3. Recomendaciones de manejo de la reacción alérgica grave tras la administración de vacunas frente al SARS-CoV-2

Medidas generales	**Garantizar acceso venoso de grueso calibre**		
	Monitorización continua Tensión arterial Frecuencia cardiaca Saturación de O_2		
	Extraer muestra de sangre para determinación de triptasa sérica		
	Contexto clínico	**Fármacos recomendados**	**Posología recomendada**
Tratamiento vasopresor	Tratamiento inicial	**Adrenalina i.m. (1/1.000)**	0,01 mg/kg (máx. 0,5 mg) Puede repetirse a los 5-15 min
	Si no mejora o anafilaxia grave	**Adrenalina i.v. (1/100.000)**	0,5-1 ml/kg/h (máx. 6 ml/kg/h) Suspender progresivamente Vigilar recurrencia
	Si hipotensión refractaria	**Dopamina (200 mg/100 ml)**	<3 ml/h: efecto δ 3-5 ml/h: efecto β >5 ml/h: efecto α1
		Noradrenalina (10 mg/100 ml)	Inicial: 5 ml/h Subir de 5 ml en 5 ml según respuesta
Tratamiento coadyuvante	Tratamiento inicial	**Dexclorfeniramina**	5-10 mg i.v.
		Metilprednisolona **o** **Hidrocortisona**	1-2 mg/kg i.v. 200 mg i.v.
	En caso de broncoespasmo	**Salbutamol (5 mg/ml)**	0,5-1 ml nebulizado Se puede repetir en 30-60 min
Situaciones especiales	Si tratamiento con β-bloqueantes	**Glucagón**	1-2 mg i.v./i.m.
	Si bradicardia prolongada	**Atropina**	0.5-1 mg en bolo i.v. (hasta 3 mg)

Adaptado de Cardona V, Cabañes M, Chivato T, Guardia P, Fernández MM, Freijó C, et al.
Galaxia: Guía de Actuación en Anafilaxia, octubre de 2009.
i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso.

Coronavirus
Vaccine
COVID-19
njection Only