



GRUPO DESARROLLADOR

EXPERTOS TEMÁTICOS

Coordinador del Consenso

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.
Profesor Titular, Universidad Nacional de
Colombia, Bogotá, Colombia.

Relatores

Carlos Alberto Acevedo Medina
Carlos Augusto Solórzano
Diana Carolina Medina Ramos
Erika Paola Vergara
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo
Juan Sebastián Bravo Ojeda
María Alejandra Caro Flautero
Paula Bibiana Arraut Collazos
Raúl Eduardo Rivera Quiroga

EXPERTOS METODOLÓGICOS

Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora
Ani Julieth Cortés Muñoz
Camilo De La Pava
Erika León Guzmán
Fabio Alexander Sierra Matamoros
Karime Osorio Arango
Lorena Mesa Melgarejo
Magda Cepeda
Nathalie Ospina Lizarazo
Stefany Díaz Ríos

Coordinación Administrativa

Adriana Robayo IETS
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

Junta Directiva

Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), 2019-2021

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*
Germán Camacho Moreno - *Secretario*
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO

Adriana Díaz Maldonado
Adriana Patricia Camero Lascano
Alberto Buitrago Gutiérrez
Alberto Jiménez Guzmán
Alejandro Concha Mejía
Alejandro Román González
Alfonso J. Rodríguez-Morales
Álvaro Adolfo Faccini Martínez
Álvaro Javier Narváez Mejía
Andersson Lufandt Roza Albarracín
Andrea Catalina Rojas Rodríguez
Andrea Otero Ospina
Andrés Felipe Zea-Vera
Andrés M. Rubiano
Andrés Omar Guardias Martínez
Ángel Alberto García Peña
Ángela Liliana Londoño Franco
Ángela María Giraldo Montoya
Antonio Lara García
Arecio Peñalosa - Ramírez

Astrid I. Arrieta Molineros
Aylen Vanessa Ospina Serrano
Bonell Patiño Escobar
Bladimir Alejandro Gil Valencia
Camilo Quiroga Vergara
Carlos Alberto Gaidos Nates
Carlos Alberto Pardo González
Carlos Alberto Ramírez Serrano
Carlos Alberto Restrepo Peláez
Carlos Alberto Vargas Báez
Carlos Arturo Álvarez Moreno
Carlos Edgar Figueroa
Carlos Enrique Conde Martin
Carlos Hernando Gómez Quintero
Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Carlos Navas
Carlos Mario Gómez
Carolina Mora Díaz
Carolina Rodríguez Méndez
Carolina Sardi Correa

Carlos Arango
César Hernández Chica
Claudia Marcela Poveda Henao
Claudia Patricia Beltrán Arroyave
Cristian Camilo Giraldo Ramírez
Diego Alberto Molina Ramírez.
Diego Andrés Castañeda Peláez
Diego Alonso Gil Alzate
Diego F. Salinas Cortés
Edgar Clavijo
Edgar O. Beltrán
Edith Ángel Müller
Eduardo López Medina
Edwin Antonio Jauregui Cuartas
Edwin Silva Monsalve
Elisabeth Ramos Bolaños
Ernesto Martínez Buitrago
Fabián Andrés Rosas Romero
Fabián Cardona Medina
Felipe Andrés Mejía Sánchez



Federico A. Silva Sieger
Fernando García Del Risco
Francisco José Molina Saldarriaga
Franco Eduardo Montufar
Franklin José Espitia De La Hoz
Fredy Ariza Cadena
Fredy O. Guevara P.
Gabriel Fernando Mejía Villate
Germán Barón Castañeda
Germán Camacho Moreno
Germán Díaz Santos
Gerson Arias León
Guillermo Ortiz Ruíz
Gustavo Eduardo Roncancio Villamil
Hans Fred García Araque
Harold Arévalo
Héctor Alonso Parra
Héctor Rojas Ramírez
Héctor Romero Díaz
Henry Leonardo Martínez
Henry Mendoza Ramírez
Henry Tovar Cortés
Hernando Vargas Uricoechea
Herson Luis León González
Humberto Martínez Cordero
Igor Ramírez
Irene Camila Pérez
Isabel Cristina Hurtado
Iván Arturo Rodríguez Sabogal
Iván Felipe Gutiérrez
Iván Molina Ramírez.
Iván Ramiro Tenorio Barragán
Jaime Alberto Patiño Niño
Jaime E. Castellanos
Jaime Enrique Donado Manotas
Jairo Pérez Franco
Javier Cabrera Guerra
Javier Ricardo Garzón Herazo
Jazmín Stella Ariza Tarazona
Jean Paul Vergara
Jesús Andrés Benavides Serralde
Jesús Tapia García
Jorge Alberto Carrillo Bayona
Jorge Alberto Cortés Luna
Jorge Andrés Rubio Romero
Jorge Enrique Gomez Marin
Jorge Hernando Ulloa

Jorge Herrera
Jorge Coronado Daza
Jorge Mario Castro
Jorge René Estupiñán Guzmán
José Alberto Prieto
José Alejandro Mojica Madera
José Antonio Rojas Gambasica
José L. Castillo
José Luis Accini
José Luis Osma Rueda
José Millán Oñate Gutiérrez
José Yesid Rodríguez Quintero
Juan Camilo Jaramillo Bustamante
Juan Carlos Jiménez Illera
Juan Enrique Sebá B.
Juan Farid Sánchez López
Juan Felipe Monroy Barreneche
Juan Francisco López Cubillos
Juan José Yepes Núñez
Juan Pablo Osorio Lombana
Juan Pablo Rojas Hernández
Julio César Gómez Rincón
Karen Melissa Ordóñez Díaz
Laura Galvis Blanco
Laura Mendoza Rosado
Lázaro Antonio Arango Molano
Leonar Giovanni Aguiar Martínez
Leslie Ivonne Martínez De la Barrera
Lilian Orozco Santiago
Lilian Torregrosa A.
Lina María Saldarriaga Rivera
Lina María Villa Sánchez
Lucrecia del Rosario Mojica Silva
Luis Felipe Cabrera Vargas
Luis Humberto Jiménez
Luisa Fernanda Rodríguez-Campos
Luz María Gómez Buitrago
Magda Beltrán León
Manuel Andrés Garay Fernández
Manuel Conrado Pacheco Gallego
María Adelaida Córdoba Núñez
María Angélica Maya Restrepo
María Angélica Bazurto
María Angelita Salamanca Benavides
María Eulalia Tamayo Pérez
María Fernanda Martínez Flórez
María Isabel Mosquera Heredia

María Fernanda Atuesta
María Fernanda Quiroga Ríos
Martha I. Alvarez L.
Mauricio De La Espriella
Mauricio Orrego
Mauricio Pedraza Ciro
Mauricio Zuluaga Botero
Miguel Cristancho
Milena Villamil Osorio
Natalia González Leal
Nelly Beltrán López
Nestor Iván Cardona
Nhora Luzmith Ortiz Salas
Nicolás Arboleda Ariza
Nubia Fernanda Sánchez Bello
Oscar Alfredo Beltrán Galvis
Oscar Guevara Cruz
Pablo Vásquez Hoyos
Paola Marcela Ruiz Ospina
Patricia Reyes Pabón
Pedro Fernando Giraldo
Pilar Guarnizo Zuccardi
Pío López
Ranniery Humberto Acuña Cordero
Ricardo Silva Rueda
Rubén Eduardo Lasso Palomino
Sandra Jaqueline Beltrán Higuera
Sandra Liliana Parra Cubides
Sandra Liliana Valderrama Beltrán
Sandra Milena Morales Uchima
Santiago Hernández
Sebastián Mejía Barreto
Sergio Andrés Remolina Granados
Sonia Isabel Cuervo Maldonado
Sonia María Restrepo Gualteros
Stefania Martignon
Tatiana García Rey
Virginia Abello Polo
Víctor Hugo Nieto Estrada
Virna Medina
Viviana Avila
Viviana Andrea Ortiz Mayorga
Wbeimar Andrey Rivera Pérez
Wilmer Villamil Gómez
Ximena García Quintero

VI. Poblaciones especiales

VI.1. PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

VI.1.1. ¿En personas con riesgo o con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, que se encuentren en tratamiento con IECA/ARA2 se debe continuar vs suspender el tratamiento con IECA/ARA2?

Los reportes de series de casos, publicados desde el 31 de diciembre de 2019, de pacientes con infección por SARS CoV-2/COVID-19, han descrito que los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y estancia en unidad de cuidados intensivos, son principalmente personas con comorbilidades cardiovasculares e inmunosupresión, y este riesgo aumenta conforme la edad y el número de comorbilidades asociadas¹.

La hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo cardiovascular, modificable y fácilmente tratable. Afecta a millones de personas en el mundo, su tratamiento comprende medidas no farmacológicas y medicamentos que incluyen: tiazidas, IECAS, ARA2 y bloqueadores de los canales de calcio como primeras opciones de tratamiento, razón por la que estas medicaciones son de frecuente uso en personas adultas. Dentro de las comorbilidades cardiovasculares que tienen alta prevalencia en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se encuentra: hipertensión arterial con prevalencia entre 10 y 30%, con media de 17,1%². Algunas hipótesis han sido planteadas sobre el rol de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la interacción a nivel alveolar de la glucoproteína "espiga" (S), que se localiza en la envoltura externa del virión³, que facilita la entrada del virus al tracto respiratorio⁴. Se sospecha que el SARS-CoV-2, induce una regulación negativa del receptor ACE2, lo cual podría tener efectos en pacientes con uso previo de IECA/ARA2, dada su acción sobre el receptor ACE2, lo que podría cambiar negativamente el desenlace de pacientes infectados³. Sin embargo, existen otras hipótesis que sugieren un efecto protector de estos medicamentos por inhibición de la unión entre ACE2 y S⁵.

Durante la búsqueda realizada, no se identificaron artículos específicos que evaluaran diferencias en los desenlaces de interés en la población de estudio de forma explícita. Las series de casos⁶, que principalmente han sido descritas en China, reportan únicamente la prevalencia de la enfermedad, sin realizar diferencias específicas o análisis estratificados por condiciones de riesgo (comorbilidades cardiovasculares o factores de riesgo cardiovascular). Así mismo, el tipo de diseño, el corto período de seguimiento y el contexto donde fueron realizados, no permite extrapolar datos o conclusiones frente al beneficio o riesgo de continuar, iniciar o suspender IECA/ARA2, en pacientes con riesgo o con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19.

Por esta razón, el grupo desarrollador no tiene información suficiente que permita realizar una graduación de la evidencia con metodología GRADE y de forma unánime conceptúa que, para el caso de Colombia y los objetivos del presente documento, se acoge a las recomendaciones y posicionamientos descritos por: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Colegio Colombiano de Hemodinámica e Intervencionismo Cardiovascular, Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología⁷⁻¹¹

Recomendación

- Se sugiere no suspender y continuar el tratamiento con IECA/ARA2 (en ausencia de contraindicaciones específicas) en pacientes con riesgo o con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19. Considerando los beneficios demostrados en el control de la presión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, proteinuria, falla cardíaca e incluso mortalidad en escenarios específicos

Débil a favor

VI.1.2. ¿Qué medidas deben tenerse en cuenta, en el manejo de pacientes diabéticos en riesgo de infección o con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

NO existe evidencia para recomendar un control glucémico estricto, pero tiene sentido biológico que los pacientes diabéticos tengan el mejor control glucémico posible, acorde a sus comorbilidades. Se continúan las mismas recomendaciones de prevención de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que la población general. En particular se debe ser muy cautelosos con el lavado de las manos y la limpieza de insumos en los pacientes diabéticos que usan inyectables o insulina¹⁸.

En los pacientes con diabetes tipo 1 infectados, debe realizarse una medición más frecuente de su glucosa y mantenerlos hidratados similar a como lo hacen en día de enfermedad¹⁹.

Recomendaciones

- Se recomienda que los pacientes diabéticos ambulatorios tengan un control glucémico acorde a su edad y comorbilidades.

Débil a favor

- Se recomienda que los pacientes diabéticos que usan inyectable como insulina o análogos de insulina deben tener particular cuidado con su aseo de manos para la prevención de SARS-CoV-2/COVID-19 y evitar llevar sus manos a la cara o la boca.

Débil a favor

- Se recomienda que en los pacientes con diabetes tipo 1 o dependientes de insulina con COVID-19 se incremente la frecuencia de monitoreo de glucosa y mantener una buena hidratación.

Débil a favor

VI.1.3. ¿Cómo manejar la hiperglucemia en un paciente con SARS-CoV-2/COVID-19 hospitalizado o en UCI?

Dado que los pacientes con COVID-19 requieren más aislamiento y que la exposición de los cuidadores de la salud debe ser mínima, se ha recomendado usar insulina en esquema basal más bolo o correcciones en forma subcutánea dado que no requiere un monitoreo tan continuo como la infusión de insulina¹⁷⁻¹⁹. Para paciente hospitalizados no UCI. Una alternativa es el uso de inhibidores de la DPPiV¹⁷. Si bien MERS usa esta enzima no se ha demostrado que SARS-CoV-2 requiere la enzima DPPiV.

Recomendaciones

- Se recomienda el uso de insulina subcutánea en vez de infusión de insulina para disminuir la exposición del cuidador de la salud.

Débil a favor

- Se recomienda en pacientes hospitalizado no UCI el uso de inhibidores de DPPiV.

Débil a favor

Referencias

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2020;(0123456789):10.1007/s00392-020-01626-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161990>
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125455>
- Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol* [Internet]. 2020;(February):1-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32100877>
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
- Capítulo de Hipertensión Arterial y Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardi. Comunicado respecto a la controversia actual del uso de moléculas tipo IECAs y BRAs. [En línea] 16 de 03 de 2020. <http://scc.org.co/wp-content/uploads/2020/03/Comunica>.
- Capítulo de Ecocardiografía e Imágenes Cardíacas, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardi y ACIN. Comunicado "PREVENCIÓN DEL CORONAVIRUS EN EL LABORATORIO DE ECOCARDIOGRAFÍA". [En línea] 16 de 03 de 2020. <http://scc.org.co/wp-content/uploads/20>.
- Colegio Colombiano de Hemodinamia e Intervencionis. Twerker . Comunicado "FRENTE A LA PANDEMIA DE COVID-19". [En línea] 16 de 03 de 2020. <https://twitter.com/ColegioCHIC/status/1239732037436743680/photo/1>.
- Sociedad Española de Cardiología. Comunicado "No hay evidencia clínica ni científica para suspender tratamientos de IECA y ARA debido a la infección por COVID-19". [En línea] 16 de 03 de 2020. <https://secardiologia.es/institucional/socios/comunicados/comu>.
- European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [En línea] 16 de 03 de 2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement).
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949.
- WHO Evidence Review Group Meeting, 13-14 October 2016 Varembe Conference Centre, Geneva, Switzerland, The cardiotoxicity of antimalarials, Malaria Policy Advisory Committee Meeting, 22-24 March 2017, Geneva, Switzerland Background document for Session 2.
- Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1881-90.
- Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. In: *Mayo Clinic Proceedings*. 2020.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;
- Association AD. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S193-202.
- Association AD. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S66-S76.
- Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;108118.

VI.2. MUJERES GESTANTES

VI.2.1. ¿Cuáles son las estrategias de manejo farmacológico y no farmacológico de la mujer gestante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

El curso clínico de la infección por COVID-19 en mujeres gestantes, comparado con el de población general, no difiere de forma significativa, de acuerdo con las series de caso reportadas en la literatura^{1,4,5}. Se han descrito casos graves en gestantes, sin embargo, su frecuencia no es superior a los reportes de población no gestante⁴.

Existe un mayor riesgo de morbilidad obstétrica, en relación a parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y sufrimiento fetal, en las series de caso reportadas de gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19^{1,3-5}.

El manejo general y de medidas de soporte en la gestante con enfermedad crítica y con requerimiento de soporte ventilatorio, demanda una aproximación multidisciplinaria y la decisión del momento del parto debe tener en cuenta los riesgos para la madre y el feto⁶.

El uso de lopinavir/ritonavir ha sido descrito como seguro durante la gestación, sin embargo, los datos respecto a eficacia y seguridad en gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 son aún escasos^{2,7}. Ensayos clínicos con otras moléculas están en curso, se desconoce su papel en el tratamiento de gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. El uso de cloroquina e hidroxicloroquina son seguros durante la gestación y la lactancia⁸.

Recomendaciones

Además de seguir las mismas recomendaciones generales de manejo que en pacientes adultos (ver sección V) se recomienda tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Se sugiere que el manejo de las gestantes con SARS-CoV-2/COVID-19 sea interdisciplinario.

Débil a favor

- Se recomienda que en pacientes gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se realice vigilancia del bienestar fetal con monitoría, perfil biofísico y en casos necesarios Doppler feto-placentario, adicionalmente vigilancia de presencia de contracciones uterinas.

Fuerte a favor

- Se recomienda que en pacientes con compromiso severo y manejo con ventilador, las decisiones sobre el momento del parto se realicen de forma interdisciplinaria.

Fuerte a favor

- Se recomienda seguir las demás recomendaciones de manejo en pacientes adultos (ver sección V).

Fuerte a favor

- Se recomienda que el uso de corticoides para maduración pulmonar fetal debe hacerse de forma interdisciplinaria

Fuerte a favor

VI.2.2. ¿Se debe realizar la colocación de corticoide antenatal en gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La evidencia actual sugiere que en el contexto de una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 la administración de corticosteroides para la maduración pulmonar fetal no produce efectos perjudiciales maternos^{12,13}. Existe controversia respecto a que el uso de corticoides puede alterar la eliminación del virus³, sin embargo, los corticoides también son una opción terapéutica en las pacientes graves.

En gestantes que estén entre las semanas 24 0/7 y 33 6/7 y tengan riesgo de parto pretérmino en los próximos 7 días, la administración de corticoides antenatales tiene un beneficio bien establecido, principalmente de disminución de dificultad respiratoria del recién nacido, por lo que se debe administrar a la gestante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En las gestaciones entre las 34 0/7 y las 36 6/7 semanas, la utilidad de los corticoides no está tan bien establecida, por lo cual su uso se debe balancear con los riesgos maternos¹¹.

Por todo ello, se recomienda que cuando esté indicada su administración, especialmente en una paciente con complicaciones, la decisión se debe tomar de forma consensuada con el especialista en infecciones y el neonatólogo. La indicación de su administración no debe demorar la necesidad de finalización urgente de la gestación por causa materna.

Recomendaciones

- Se recomienda el uso de corticoides para disminución de las complicaciones neonatales en gestaciones entre 24 y 34 semanas. Para el uso entre la semana 34 y 36, la decisión debe tomarse de forma interdisciplinaria

Fuerte a favor

VI.2.3. ¿Cuáles son las estrategias de soporte ventilatorio y de oxigenación en pacientes gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Dada la información limitada sobre los objetivos de oxigenación y los límites de PaCO₂ para la paciente embarazada, es apropiado un enfoque similar al utilizado en la paciente no embarazada, reconociendo que:

- La hipoxemia puede ser perjudicial para el feto.
- La hipocapnia persistente puede reducir la perfusión placentaria.
- Los efectos de la hipercapnia en el feto son desconocidos y los riesgos deben compararse con los beneficios.

Finalmente, estrategias comunes de protección pulmonar, como la hipercapnia permisiva, no han sido validadas en la población obstétrica, pero se usan comúnmente en la práctica. Sin embargo, modelos animales de hipercapnia¹⁴ y casos aislados de tolerancia fetal a hipercapnia en humanos han mostrado una tolerancia fetal y neonatal adecuada a estos escenarios¹⁵.

Un estudio en modelo animal mostró que induciendo una disminución en la saturación materna de O₂ de 95 a 88% se generaba una desaturación en la sangre venosa umbilical¹⁶. Por todo esto, la oxigenoterapia hace parte importante del manejo de la oxigenación materna, pero se debe evitar la hiperoxemia, que podría impactar en peores resultados maternos. Aunque esta estrategia se ha considerado parte de la reanimación fetal intrauterina, evidencia reciente sugiere que se debe tener precaución al usar altas concentraciones de oxigenación materna¹⁷. Un análisis estratificado de cerca de 7.789 neonatos, evidenció una asociación significativa entre la hiperoxemia intrauterina y la morbilidad neonatal en presencia de acidemia (41,2% en comparación con el 21,4%, RR 2,3 ajustado, IC 95% 1,1 - 3,5).

Recomendaciones

- Se recomienda en pacientes embarazadas con SDRA mantener una PaCO₂ entre 28 y 45 mmHg y una PaO₂ mayor de 70mm Hg.

Fuerte a favor

- Se sugiere el manejo interdisciplinario entre intensivista, obstetra o perinatólogo de la paciente embarazada con SDRA.

Débil a favor

- Se recomienda la ventilación en prono en pacientes embarazadas con SDRA con PaO₂/FiO₂ < 150mmHg.

Fuerte a favor

- Se recomienda que la decisión de desembrazar sea por causa obstétrica y no por el SDRA.

Fuerte a favor

- Se recomienda que las indicaciones y los modos de ventilación mecánica en pacientes obstétricas sean similares a las de la población general.

Fuerte a favor

- Se recomienda evitar tanto la hipocapnia como la hipercapnia, ya que podrían reducir la perfusión útero-placentaria e inducir la redistribución del flujo sanguíneo del cerebro fetal.

Fuerte a favor

- Se recomiendan fármacos de uso clínico para la sedación y la analgesia con mayor evidencia en obstetricia como la dexmedetomidina y opiáceos, especialmente remifentanilo.

Fuerte a favor

- Se recomienda evitar el uso de relajantes neuromusculares por periodos largos, así como cerca del parto.

Fuerte a favor

VI.2.4. ¿Cómo debe realizarse la vigilancia del bienestar fetal de la gestante con sospecha o infección por SARS-CoV-2/ COVID-19?

El curso clínico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en mujeres gestantes, comparado con el de población general, no difiere de forma significativa, de acuerdo con las series de caso reportadas en la literatura¹⁻³. Se han descrito casos graves en gestantes, sin embargo, su frecuencia no es superior a los reportes de población no gestante¹. Una serie de casos de 43 gestantes positivas para SARS-CoV-2/COVID-19 mostró un patrón similar de severidad al de la población adulta 86% leve a moderada, 9% severa y 5% crítica⁸. A la fecha no se reportan casos de mortalidad materna en la literatura^{8,20}.

Existe un mayor riesgo de morbilidad obstétrica, en relación a parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y estado fetal no satisfactorio, en las series de casos reportadas de gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19^{1-3,10}. La mayoría de los casos descritos involucran mujeres en el tercer trimestre de gestación. Evidencia obtenida de las pandemias previas por coronavirus (SARS y MERS) sugieren el riesgo de desarrollo de restricción de crecimiento intrauterino tras la recuperación del cuadro viral y la posible asociación con trastornos de déficit de atención y con la hipertermia materna durante el primer trimestre de la gestación²¹⁻²³. Por lo tanto, debe evaluarse el efecto que podría tener la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sobre el desarrollo y el crecimiento fetales en las gestantes que asistan a los servicios de salud por complicaciones propias del embarazo y continuar con el seguimiento y vigilancia del bienestar materno y fetal según sus condiciones de salud y la edad gestacional²⁴⁻²⁶. Adicionalmente, se ha identificado un incremento en la proporción de nacimientos por cesárea ante el deterioro del bienestar fetal durante el trabajo de parto^{10,18,19}.

Recomendaciones

- Se recomienda en gestante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 durante el primer trimestre, realizar ultrasonido obstétrico para confirmar la viabilidad fetal y para el tamizaje para aneuploidías y defectos estructurales entre las 11 y 13 semanas más 6 días de gestación.

Fuerte a favor

- Se recomienda en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 durante la primera mitad de la gestación, realizar ultrasonido obstétrico para evaluar la biometría y anatomía fetales, la localización placentaria y el volumen de líquido amniótico entre las 18 y 24 semanas de gestación y seguimiento del crecimiento fetal por ecografía.

Fuerte a favor

- Se recomienda en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 durante el tercer trimestre, realizar ultrasonido obstétrico para evaluar el crecimiento fetal y el volumen de líquido amniótico durante la hospitalización. Vigilar el bienestar con monitorización electrónica fetal (MEF) diaria de la frecuencia cardíaca fetal a partir de la semana 28 de gestación. Dependiendo de las condiciones clínicas obstétricas, maternas y fetales, evaluar la indicación de realizar pruebas adicionales de bienestar fetal como el perfil biofísico fetal o Doppler de circulación feto placentaria.

Fuerte a favor

- Se recomienda realizar monitorización electrónica fetal continua en presencia de contracciones uterinas.

Fuerte a favor

VI.2.5. ¿Se debe tener acompañamiento de las gestantes con sospecha o infección por SARS-CoV-2/COVID-19 durante el trabajo de parto?

Las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas y agencias estatales en cuanto al acompañamiento de las gestantes durante el parto y el puerperio son variadas. El nacimiento es un evento no diferible ni se detendrá durante la pandemia. Durante este evento, las mujeres y sus familias mantienen su derecho a ser tratadas con compasión, dignidad y respeto, a recibir información, dar su consentimiento y a que sus elecciones y decisiones relacionadas con el nacimiento sean respetadas y confirmadas, incluyendo la movilidad, la posición y el acompañamiento durante el nacimiento (27–29). Sin embargo, ellas y sus acompañantes deben ser informadas de la necesidad y razones para restringir las visitas y modificar algunos procedimientos durante la atención del parto y el puerperio para proteger su salud, la de su recién nacido, la de su familia y la del personal de salud^{20,24,25}.

Los sistemas de salud están haciendo un gran esfuerzo en esta pandemia para tratar los pacientes y evitar la diseminación del virus. La debilidad del sistema de salud hace que sea difícil balancear entre las necesidades de la gestante y las necesidades del mismo, debido a la capacidad de los espacios de atención y la disponibilidad de los elementos de protección personal para todo el equipo, pacientes y acompañantes³⁰.

Recomendaciones

- Se recomienda que las pacientes sintomáticas con infección o sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, no tengan un acompañante externo al personal de salud que las está atendiendo, durante el trabajo de parto.

Fuerte en contra

- Se recomienda que las pacientes asintomáticas para infección respiratoria tengan un único acompañante que no puede ser reemplazado por otros familiares.

Fuerte a favor

- Se recomienda que, para el ingreso del acompañante, se deben tener en cuenta las condiciones locativas de infraestructura y de recursos de cada institución. Para que ingrese el acompañante las instituciones deben garantizar que la distancia mínima entre paciente y paciente y con el acompañante sea mayor a 2 metros.

Fuerte a favor

Punto de buena práctica:

- Se recomienda que el acompañante de la gestante sea asintomático y no tenga comorbilidades. Dicho acompañante debe tener los EPP recomendados para este caso, cumplir las recomendaciones de higiene y evitar la circulación por otras áreas hospitalarias, según la condición de cada institución.

- El acompañante debe firmar un consentimiento informado aceptando los protocolos de higiene, circulación y los riesgos de estar en un hospital.

VI.2.6. ¿Se debe realizar lactancia a neonatos hijos de una mujer con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La leche materna es un alimento único al ser una sustancia viva considerada el alimento óptimo para la nutrición de los lactantes y niños pequeños con amplios beneficios para la salud del binomio madre-hijo^{33,37–39}.

Hasta el momento, desde los primeros casos reportados de infección materna en el 2020 por SARS-CoV-2/COVID-19, no hay evidencia que soporte la transmisión del virus a través de la leche materna, no obstante, la preocupación radica en el contacto físico, y posible transmisión horizontal al amamantar al recién nacido (dado el conocimiento de contagio por gotas y fluidos)^{31,36}.

La decisión de amamantar o no debe ser individualizada y compartida entre la madre y el equipo clínico, con consentimiento informado de la madre, teniendo en cuenta la logística del hospital y posiblemente la situación epidemiológica local. Se recomienda el mantenimiento de la lactancia materna desde el nacimiento, siempre que las condiciones clínicas del Recién Nacido y su madre así lo permitan educando y verificando el total cumplimiento de aislamiento de contacto y gotas entre madre e hijo. En caso de que por condiciones de la madre o el recién nacido, sea necesaria la separación del binomio, se debe evitar el uso rutinario de sustitutos de la leche materna, y se recomienda implementar la extracción, transporte y administración de la leche materna fresca al recién nacido^{1,2,6,34,40–44}.

Recomendaciones

- Se recomienda si el binomio madre/hijo sospechoso o confirmado para SARS-CoV-2/COVID-19 es asintomático, continuar lactancia materna, con permanente lavado

de manos, aseo del pezón y uso de mascarilla quirúrgica, con limpieza y desinfección regular de todas las superficies ambientales tocadas por la madre.

Fuerte a favor

- Se recomienda que en casos de madres sintomáticas con enfermedad grave, cuando la madre decida separarse preventivamente de su neonato o cuando no se pueda asegurar un adecuado aislamiento de gotas y contacto durante el amamantamiento, el neonato sea alimentado por un cuidador sano, previamente entrenado, con leche materna extraída.

Fuerte a favor

- Se recomienda en las madres lactantes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 fuera del periodo postnatal inmediato, extremar las medidas de aislamiento (higiene de manos y mascarilla facial) para realizar la alimentación del neonato.

Fuerte a favor

- Se recomienda no pasteurizar la leche extraída.

Fuerte a favor

Punto de buena práctica:

En caso de usar bombas de extracción de leche, se deben seguir rigurosamente las recomendaciones para limpieza tras cada uso, manteniendo idealmente un extractor único por paciente, con educación a la materna y cuidadores, previo al ingreso de la institución.

VI.2.7. ¿Se debe modificar el tiempo de estancia hospitalaria postparto como medida de prevención de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Ha existido discusión referente al tiempo de estancia hospitalaria necesario en el postparto para prevenir el reingreso y las complicaciones de la madre y los neonatos. Así mismo, no hay unidad de criterio en el tiempo de egreso para hablar de alta temprana.

La principal objeción al alta temprana es la afirmación de que la seguridad del bebé está en peligro. Diversos estudios realizados no producen evidencia que apoye esta opinión⁴⁵. Muchos estudios, incluidos tres ensayos controlados aleatorios, no han demostrado asociación entre estancia hospitalaria corta del neonato y tasas de reingreso⁴³.

En un metanálisis realizado no se encontraron diferencias en los reingresos maternos o infantiles en ocho ensayos que informaron datos sobre estos resultados. Por otro lado, cinco ensayos no mostraron diferencias o resultados que favorecieran el alta temprana para el resultado de la depresión materna, aunque solo tres utilizaron un instrumento estandarizado bien validado. Los resultados de ocho ensayos mostraron que las tasas de lactancia materna no difirieron significa-

tivamente entre el grupo de alta temprana y el grupo control que recibió atención estándar. La conclusión de los autores es que los ensayos combinados tienen un poder inadecuado para detectar aumentos en los resultados poco frecuentes, como la mortalidad infantil y materna o los reingresos⁴⁴.

Así mismo, las políticas de alta temprana de madres sanas y lactantes a término, no parecen tener efectos adversos sobre la lactancia materna o la depresión materna, cuando se acompañan de una política de ofrecer a las mujeres al menos una visita domiciliaria después del alta y así mismo tampoco parece verse afectada la salud de los recién nacidos⁴⁶.

Se debe considerar el alta temprana después de un parto vaginal sin complicaciones para madres y recién nacidos sanos, previa evaluación de su red de apoyo²⁶. El tiempo para considerar el alta es variable entre las diferentes publicaciones, sugiriendo que esta puede darse después de 6 horas para mujeres con partos vaginales sin complicaciones y entre 24 horas y 2 días para mujeres con partos por cesárea, según su estado^{26,28}.

Se recomienda notificar a las mujeres que, para limitar el riesgo de infección a sí mismas, al personal y a otros pacientes, se les dará de alta de manera expedita y segura²⁸.

Otros estudios han mostrado alta satisfacción de las pacientes que acceden al alta temprana, mostrando que el 95.5% solicitaría nuevamente el alta hospitalaria temprana en un hipotético nuevo parto. El alta temprana conlleva numerosos beneficios para la madre y el recién nacido, así como para las organizaciones de atención médica en términos de eficiencia⁴⁷.

En un estudio realizado en Londres, con la data de recién nacidos de 2005 a 2014, se observó que, de 4.667.827 neonatos, el 5,2% fueron readmitidos dentro de los 30 días. Los datos agregados mostraron que los hospitales con una estancia media más larga no se asociaron con tasas de reingreso menores para parto vaginal (cociente de riesgo ajustado (aRR) 0,87, intervalo de confianza (IC) del 95% 0,66, 1,13) ni para cesárea (aRR 0,89, IC 95% 0,72, 1,12). La estancia disminuyó en un promedio de 2,0% por año para partos vaginales y 3,4% para cesáreas, mientras que las tasas de reingreso aumentaron en 4,4 y 5,1% por año respectivamente. La estancia más prolongada se asoció con un riesgo reducido de reingreso, pero solo para partos vaginales prematuros tardíos (34-36 semanas de gestación)⁴⁸.

Estudios locales han sido consistentes con los hallazgos descritos, observando que en el subgrupo de pacientes cuyo parto fue vaginal, el alta temprana tenía un efecto protector sobre los resultados clínicos maternos y neonatales. Lo anterior podría interpretarse no solo como que el alta temprana en las pacientes de bajo riesgo no tiene asociación con resultados negativos en las madres y los neonatos, sino que además esta tendría un efecto protector sobre aquellas cuya vía del parto fue vaginal. Los autores concluyen que el alta hospitalaria temprana en las primeras 24 horas postparto, en pacien-

tes que no tengan ninguna contraindicación para egresar del hospital, no tiene ninguna asociación con reingresos hospitalarios del neonato o de su madre. Además, puede disminuir el riesgo de exposición a infecciones intrahospitalarias⁴⁹.

Recomendaciones

- Se recomienda notificar a las mujeres sobre el alta temprana para limitar el riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a sí mismas, al personal y a otros pacientes.

Fuerte a favor

- Se recomienda dar alta temprana en el postparto a las mujeres y sus recién nacidos sanos y sin complicaciones, verificando la red de apoyo y la facilidad de acceso geográfico.

Fuerte a favor

- Se recomienda dar alta médica en pacientes con parto vaginal sin complicaciones y recién nacido a término sano a las 24 horas postparto.

Fuerte a favor

- Se recomienda dar alta médica en pacientes sometidas a cesárea sin complicaciones y recién nacido a término sano posterior a las 24 horas postcesárea.

Fuerte a favor

- Se recomienda no dar alta médica temprana a pacientes postparto o postcesárea con recién nacido pretérmino tardío independientemente de que este se encuentre sano.

Fuerte a favor

Puntos de buena práctica:

- Se sugiere realizar seguimiento telefónico y/o visita domiciliaria a la puérpera y a los neonatos que han sido sujetos de alta médica temprana.
- En todo caso la decisión de alta médica será individualizada y se tendrán en cuenta los factores de riesgo maternos y neonatales.

VI.2.8. ¿Se debe realizar tamización para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en gestantes asintomáticas en trabajo de parto?

La pandemia por el virus SARS-CoV-2 ha mostrado una amplia variabilidad en su cuadro de presentación, lo cual ocasiona grandes dificultades para identificar de manera oportuna a pacientes afectados por esta infección, y más aún cuando la frecuencia de pacientes sin síntomas se acerca, en algunos estudios descriptivos, al 50%. La población gestante no es ajena a esta situación. Está problemática fue descrita durante el pico epidémico en Nueva York, donde varios estudios demostraron que hasta el 20% de las gestantes que ingresaban por trabajo de parto sin ninguna sintomatología respiratoria tenían una prueba de RT-PCR positiva. Adicionalmente, esta situación fue descrita en centros de atención en diferentes partes de los Estados Unidos y en otros países. Con base en

estos estudios, diferentes grupos científicos han sugerido la necesidad de hacer tamización universal con RT-PCR a pacientes gestantes en trabajo de parto, como parte de una recomendación de expertos con el fin de incrementar barreras de prevención⁸.

Se hizo una búsqueda de la literatura con el fin de establecer si hay evidencia que sustente esta intervención de tamización universal a las pacientes gestantes en trabajo de parto: como medida de prevención y como búsqueda de un mejor desenlace tanto para la paciente materna como para el neonato, de igual forma se realizó búsqueda sobre los efectos de esta tamización en pacientes gestantes que eran llevadas a procedimiento quirúrgico tipo cesárea y por último como estrategia de prevención para el trabajador de la salud.

Desafortunadamente hasta la fecha no hay ningún estudio que evalúe estos escenarios; lo cual no permite ni confirmar ni descartar algún beneficio de la tamización universal dentro de esta población especial. Por otra parte en la actualidad para la atención del trabajo de parto y la realización de procedimientos quirúrgicos es obligatorio el uso de todos los elementos de protección incluyendo aquellos relacionados con la producción de aerosoles (mascarillas de alta eficiencia) independiente de si hay o no sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19; por esta razón en este escenario no se considera que haya un beneficio de la tamización universal como una estrategia de prevenir infecciones en los trabajadores de la salud. Teniendo en cuenta lo mencionado, en el momento no se cuenta con suficientes elementos para dar una recomendación a favor o en contra de esta intervención. Con el fin de incrementar medidas de prevención se sugiere la aplicación de encuestas para la detección de síntomas y de nexos epidemiológicos con el fin de que en aquellas pacientes que manifiesten algún dato de riesgo se puedan implementar medidas de prevención adicionales como hospitalización en habitación unipersonal, y además en estos escenarios realizar pruebas diagnósticas⁵²⁻⁵⁴.

Recomendaciones

- No se emite recomendación a favor o en contra de la tamización con pruebas diagnósticas en gestantes asintomáticas en trabajo de parto.

Punto de buena práctica:

- Considere la tamización en gestantes con encuestas de riesgo que incluyan variables clínicas y epidemiológicas.

RECOMENDACIONES SOBRE MANEJO DE PACIENTES MENOPAÚSICAS Y PERI MENOPAÚSICAS DURANTE LA PANDEMIA

VI.2.9. ¿En mujeres peri menopáusicas con diagnóstico o sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 debería utilizarse la anticoncepción hormonal?

Coagulopatía y trombosis en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Las infecciones virales graves suelen provocar una respuesta inflamatoria sistémica causando un desequilibrio entre los mecanismos homeostáticos procoagulantes y anticoagulantes^{55,56}. Múltiples mecanismos patogénicos están involucrados, incluyendo la disfunción endotelial, elevación del factor de Von Willebrand, activación de los receptores Toll-like y la activación de la vía del factor tisular^{1,2}. Puntualmente, en dichas infecciones, la activación y las interacciones entre macrófagos, monocitos, células endoteliales, plaquetas y linfocitos, juegan un papel crítico en el efecto procoagulante^{55,56}. Así, como ha sido descrito previamente en infecciones por SARS-CoV-1 y MERS⁵⁵, las complicaciones trombóticas parecen surgir como un problema importante en pacientes infectados con SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19, asociado a un mayor riesgo de muerte^{55,57}.

El efecto inflamatorio significativo en paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se hace evidente de acuerdo con los niveles elevados de IL-6 (interleuquina-6), aumento de la CRP (proteína C reactiva), VSG (velocidad de sedimentación globular), y fibrinógeno⁵⁶. Dado el tropismo del virus por los receptores ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2, por sus siglas en inglés), es probable que se activen las células endoteliales con la consecuente alteración del estado antitrombótico natural⁵⁶. La replicación viral causa infiltración de las células inflamatorias, apoptosis de células endoteliales y efectos protrombóticos microvasculares⁵⁶.

Los hallazgos más comunes en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y coagulopatía son: aumento de la concentración de dímero D, disminución relativamente modesta en el recuento de plaquetas y una prolongación del tiempo de protrombina^{55,57-59}. En términos generales, estos hallazgos podrían sugerir coagulación intravascular diseminada (CID), sin embargo, con un patrón diferente al que se presenta en estados sépticos^{55,56,57}. En la sepsis, la trombocitopenia suele ser más profunda y las concentraciones del dímero D no alcanzan los valores elevados observados en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁽⁵⁷⁾. Otras anomalías paraclínicas, que podrían ser relevantes al reflejar un estado coagulopático, son el aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH), y en algunos pacientes, las altas concentraciones de ferritina, sugestivo de microangiopatía trombótica⁵⁷.

Por su parte, los hallazgos post mortem en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 muestran eventos trombóticos microvasculares ricos en plaquetas en pequeños vasos pulmonares y de otros órganos⁵⁷. A su vez, los pacientes hospitalizados, especialmente aquellos que sufren manifestaciones respiratorias o sistémicas graves, se encuentran dentro del espectro de la población que tiene un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, requerimiento de ventilación mecánica e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI)^{55,58,60}.

En conjunto, la evidencia disponible, sugiere que la coagulopatía asociada con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es una combinación de CID de bajo grado y microangiopatía trombótica pulmonar localizada, que podría tener un impacto sustancial en la disfunción orgánica en los pacientes más gravemente afectados⁵⁷. Además, los cambios de coagulación asociados sugieren la presencia de un estado hipercoagulable que podría aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas⁵⁷.

Así, en vista del estado hipercoagulable asociado a la enfermedad grave y el posible aumento del riesgo de trombosis, se ha sugerido que todos los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que ingresen al hospital reciban tratamiento antitrombótico profiláctico en ausencia de contraindicaciones médicas⁵⁷.

Relación Anticoncepción hormonal y trombosis

La anticoncepción hormonal, es la primera línea terapéutica, en Colombia, a la hora de utilizar o elegir un método anticonceptivo con el 58,99%, siendo la píldora en primer lugar (78,75%), seguida del implante (17,98 %) y, por último, la inyección (3,25%)⁶¹.

A nivel mundial en un estudio realizado en el año 2012, se estimó que el 63% de las mujeres en edad reproductiva, en todo el mundo, que estaban casadas o en una relación estable, usaban algún tipo de anticoncepción, en donde la prevalencia del uso de anticonceptivos orales combinados representó el 17%⁶².

La anticoncepción hormonal oral combinada es la forma más popular, dentro de los métodos reversibles de anticoncepción, que se usan en Europa y Estados Unidos⁶³.

El trombo embolismo venoso (TEV) es raro en mujeres sanas en edad reproductiva, reportando una incidencia de 1 a 5 casos por 10.000 mujeres al año⁶⁴.

Los anticonceptivos hormonales combinados de estrógenos-progestinas, tanto orales como no orales, incrementan el riesgo de TEV, incluido el trombo embolismo venoso profundo y la embolia pulmonar⁶⁵. No obstante, el riesgo es bajo

(menos de 5 a 12 casos por cada 10.000 mujeres al año) y menor que el riesgo de TEV observado durante el embarazo o en el período posparto⁶⁶.

El riesgo de trombo embolismo venoso depende del efecto de los estrógenos sobre la coagulación. En la actualidad se utilizan dos estrógenos diferentes en los anticonceptivos combinados: estradiol (E2) (micronizado o valerato) y etinilestradiol (EE)⁶⁷.

Al administrar EE se aumentan los factores procoagulantes y disminuyen los mecanismos anticoagulantes⁶⁸, induciendo un incremento de TEV relacionado con la dosis⁶⁹.

A mediados de la década de 1990, varios estudios reportaron que los anticonceptivos hormonales combinados de baja dosis, que contenían la combinación de 30 µg de EE y 150 µg de desogestrel tenían un riesgo de TEV mayor que los que contenían 30 µg de EE y 150 µg de levonorgestrel^{70,71}. Sin embargo, el desogestrel per se, administrado como anticonceptivo de progestágeno solo, no muestra ningún efecto procoagulante y no aumenta el riesgo de TEV⁷².

El riesgo de TEV, en la población general, aumenta de 2 a 3 veces en mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales combinados que contienen EE asociado a noretisterona, levonorgestrel o norgestimato^{62,73}, y 6 veces en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados que contienen desogestrel, gestodeno, drospirenona o acetato de ciproterona⁶².

Al observar el incremento del TEV con el uso de anticonceptivos hormonales, se hace necesario implementar una guía que le facilite al clínico establecer qué población de riesgo se beneficiará de una anticoncepción diferente de aquella que contengan estrógenos o progestinas relacionadas con el aumento del trombo embolismo.

El estradiol (E2) tiene una baja biodisponibilidad oral (5%), por eso el etinilestradiol (EE) ocupó su lugar en los anticonceptivos combinados orales, cuya biodisponibilidad oral oscila entre el 38-48%⁷³.

En Francia Weill et al.⁷⁴ reportaron que, para el mismo tipo de progestina, una dosis de estrógeno de 20 µg versus 30-40 µg se asoció con menores riesgos de embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio, lo cual justifica la recomendación de una menor concentración de EE en los anticonceptivos combinados. El EE tiene un fuerte impacto en las proteínas del hígado, siendo responsable de los ligeros cambios en la procoagulación y en el equilibrio fibrinolítico, independientemente de la vía de administración⁷⁵. De ahí se ha reportado que bajar la dosis de EE (20 µg en lugar de 30 µg) o usar estradiol (E2) o valerato de estradiol (E2V) en lugar de EE, produce efectos menos pronunciados sobre las variables hemostáticas⁷⁶.

Se ha demostrado que los factores procoagulantes II, VII, X, fibrinógeno y el fragmento de protrombina 1+2 (un marcador de la generación de trombina), aumentan significativamente con el consumo de anticonceptivos combinados orales de segunda y tercera generación. Se ha notado que los aumentos en el factor II y el factor VII son significativamente mayores con el uso de anticonceptivos combinados orales de tercera generación en comparación con los de segunda generación⁷⁷.

Las alteraciones en la anticoagulación endógena, que se ha observado con la ingesta de anticonceptivos hormonales, incluyen disminuciones significativas en la actividad antitrombina y la actividad y concentración del inhibidor de la vía del factor tisular⁷⁸; también se han reportado disminuciones significativas en las concentraciones de proteína S total y libre y disminuciones significativas en la actividad de la proteína S, independiente de la proteína C activada⁷⁹.

Los estudios han demostrado una mayor resistencia a la proteína C activada en usuarias de anticonceptivos hormonales en comparación con las no usuarias; además, se ha observado una resistencia a la proteína C activada, significativamente, mayor en las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados de tercera generación en comparación con las usuarias de segunda generación^{79,80}. En teoría, los aumentos en los inhibidores de la proteína C y las disminuciones en las concentraciones de proteína S total y libre, relacionados con el consumo de anticonceptivos hormonales, contribuyen a este fenómeno protrombotico; ya que la proteína S sirve como cofactor de la proteína C activada en el proceso de inactivación del factor Va y el factor VIIIa⁸¹.

Recomendaciones

- Se recomienda suspender la anticoncepción hormonal combinada, mientras presenta la enfermedad y se recupera en su totalidad, por el riesgo de desencadenar eventos trombóticos o tromboembólicos. Se recomienda utilizar un método alternativo hasta la resolución del proceso infeccioso

Débil a favor

- Las pacientes con anticoncepción hormonal que incluya sólo gestágenos, podrán continuar con el método anticonceptivo en caso de presentar infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Débil a favor

¿Debería utilizarse terapia hormonal de la menopausia en mujeres con diagnóstico o sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Coagulopatía y trombosis en pacientes con infección por SARS-CoV-2

Las infecciones virales graves suelen provocar una respuesta inflamatoria sistémica causando un desequilibrio entre los mecanismos homeostáticos procoagulantes y anticoagulantes^{55,56}. Múltiples mecanismos patogénicos están involucrados, incluyendo la disfunción endotelial, elevación del factor de Von Willebrand, activación de los receptores Toll-like y la activación de la vía del factor tisular^{55,56}. Puntualmente, en dichas infecciones, la activación y las interacciones entre macrófagos, monocitos, células endoteliales, plaquetas y linfocitos, juegan un papel crítico en el efecto procoagulante^{55,56}. Así, como ha sido descrito previamente en infecciones por SARS-CoV-1 y MERS⁵⁵, las complicaciones trombóticas parecen surgir como un problema importante en pacientes infectados con SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19, asociado a un mayor riesgo de muerte^{55,57}.

El efecto inflamatorio significativo en paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se hace evidente de acuerdo con los niveles elevados de IL-6 (interleuquina-6), aumento de la CRP (proteína C reactiva), VSG (velocidad de sedimentación globular), y fibrinógeno⁵⁶. Dado el tropismo del virus por los receptores ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2, por sus siglas en inglés), es probable que se activen las células endoteliales con la consecuente alteración del estado antitrombótico natural⁵⁶. La replicación viral causa infiltración de las células inflamatorias, apoptosis de células endoteliales y efectos protrombóticos microvasculares⁵⁶.

Los hallazgos más comunes en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y coagulopatía son: aumento de la concentración de dímero D, disminución relativamente modesta en el recuento de plaquetas y una prolongación del tiempo de protrombina^{55,57-59}. En términos generales, estos hallazgos podrían sugerir coagulación intravascular diseminada (CID), sin embargo, con un patrón diferente al que se presenta en estados sépticos^{55,57,59}. En la sepsis, la trombocitopenia suele ser más profunda y las concentraciones del dímero D no alcanzan los valores elevados observados en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁵⁷. Otras anomalías paraclínicas, que podrían ser relevantes al reflejar un estado coagulopático, son el aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH), y en algunos pacientes, las altas concentraciones de ferritina, sugestivo de microangiopatía trombótica⁵⁷.

Por su parte, los hallazgos post mortem en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 muestran eventos trombóticos microvasculares ricos en plaquetas en pequeños vasos

pulmonares y de otros órganos⁵⁷. A su vez, los pacientes hospitalizados, especialmente aquellos que sufren manifestaciones respiratorias o sistémicas graves, se encuentran dentro del espectro de la población que tiene un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, requerimiento de ventilación mecánica e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI)^{55,58,60}.

En conjunto, la evidencia disponible, sugiere que la coagulopatía asociada con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es una combinación de CID de bajo grado y microangiopatía trombótica pulmonar localizada, que podría tener un impacto sustancial en la disfunción orgánica en los pacientes más gravemente afectados⁵⁷. Además, los cambios de coagulación asociados sugieren la presencia de un estado hipercoagulable que podría aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas⁵⁷.

Así, en vista del estado hipercoagulable asociado a la enfermedad grave y el posible aumento del riesgo de trombosis, se ha sugerido que todos los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que ingresen al hospital reciban tratamiento antitrombótico profiláctico en ausencia de contraindicaciones médicas⁵⁷.

Menopausia, terapia hormonal y trombosis

Las indicaciones aprobadas por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés) para terapia hormonal en la menopausia (THM) son síntomas vasomotores, prevención de la pérdida ósea, hipostrogenismo prematuro y síntomas genitourinarios⁸³.

Un estudio multicéntrico realizado en 11 países latinoamericanos, por el grupo REDLINC (Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio), mostró que la prevalencia global de uso de THM fue del 12.5% en las ciudades grandes⁶⁹; por su parte, en Colombia, otro estudio evidenció el 12%⁸². Entonces, si en nuestro país hay aproximadamente 7.532.260 mujeres que se encuentran en la peri y postmenopausia, y si calculamos el 12%, el número de mujeres que podrían estar utilizando la THM es cercana a las 903.871.

Diferentes investigaciones han demostrado que al utilizar la THM se incrementa el riesgo de presentar un evento tromboembólico venoso (TEV)⁸⁵⁻⁹⁰.

La evidencia biológica respalda la diferencia en el riesgo de tromboembolismo venoso entre usuarias de estrógenos orales y de estrógenos transdérmicos:

- La administración oral de estrógenos produce un efecto hepático de primer paso y puede afectar el equilibrio entre los factores procoagulantes y los mecanismos antitrombóticos⁸⁷.

- El estrógeno oral, pero no el transdérmico, aumenta las concentraciones plasmáticas del fragmento de protrombina 1 + 2, que es un marcador para la generación de trombina in vivo, aumenta el potencial fibrinolítico en mujeres posmenopáusicas^{87,91}.
- Se ha encontrado una menor concentración de antitrombina en mujeres que usan estrógenos orales, pero no en aquellas que usan estrógenos transdérmicos⁸⁷.
- Los estrógenos orales aumentan los niveles de factor VII, factor X, factor XIII, fibrinógeno y otras proteínas procoagulantes⁹¹.
- La terapia de estradiol oral, pero no transdérmica redujo significativamente las concentraciones de antígeno del inhibidor del activador del plasminógeno plasmático-1 (PAI-1) y del antígeno del activador del plasminógeno de tipo tisular (tPA) y la actividad de PAI-1, y aumentó las concentraciones de dímero D⁹¹.
- Los estrógenos transdérmicos combinados con norpregnanos (acetato de nomegestrol y promegestona) pueden inducir una resistencia a la proteína C activada (PCa), aumentar la concentración del fragmento de protrombina 1 + 2 y activar la coagulación sanguínea⁹².

El estudio *Women Health Initiative* (WHI), que investigó el papel de la THM (estrógenos equinos conjugados -EEC- en las mujeres sin útero y régimen combinado de EEC y acetato de medroxiprogesterona, AMP, en la prevención de la enfermedad cardiovascular, fue detenido prematuramente, ya que el riesgo de los eventos adversos excedía los beneficios, entre ellos se encontró un mayor riesgo de trombo-embolismo venoso (TEV) con la terapia oral con estrógenos equinos conjugados (EEC) solos y con EEC más acetato de medroxiprogesterona (AMP), con un riesgo mayor en los primeros 1 a 2 años. Para las mujeres que iniciaron THM cuando tenían menos de 60 años, el riesgo absoluto de TEV fue raro, pero aumentó significativamente después. Las mujeres en el grupo de EEC más AMP tenían tasas 2 veces mayores de trombo-embolismo venoso (TEV). Las tasas de TEV fueron de 34 y 16 por 10.000 personas-años en los grupos de estrógeno más progestina y placebo, respectivamente⁸⁵.

El estudio ESTHER, por siglas en inglés de *Estrogen and Thromboembolism Risk* (Estrógenos y riesgo de tromboembolismo venoso), un estudio multicéntrico de casos y controles de TEV entre mujeres posmenopáusicas de 45 a 70 años de edad entre 1999 y 2005 en Francia, evidenció OR para TEV en usuarias de estrógenos orales y transdérmicos en comparación con los no usuarios de 4.2 (IC95%, 1.5 a 11.6) y 0.9 (IC95%, 0.4 a 2.1), respectivamente. No hubo asociación significativa de TEV con progesterona micronizada y derivados pregnanos (didrogesterona o medrogestona, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona o acetato de medroxiprogesterona) (OR: 0.7; IC95%, 0.3 a 1.9 y OR: 0.9; IC95%, 0.4 a 2.3, respectivamente). Mientras que los derivados norpregnanos (acetato de nomegestrol o promegestona) se asociaron con un riesgo de TEV 4 veces mayor (OR: 3.9; IC95%, 1.5 a 10.0)⁸⁶.

El metaanálisis de Canónico de 8 estudios observacionales y 9 ensayos controlados aleatorios evidenció que el uso actual de estrógenos orales aumenta el riesgo de trombo-embolismo venoso de dos a tres veces. El análisis combinado de estudios observacionales no mostró un aumento significativo en el riesgo de TEV entre las mujeres usuarias de estrógenos transdérmicos, y no se encontró ningún ensayo que haya investigado el efecto del estrógeno transdérmico sobre este riesgo⁸⁶. Este metaanálisis también demostró que el uso previo de la terapia hormonal de la menopausia, no se asoció con un mayor riesgo de TEV, y no hubo diferencias significativas en el riesgo de TEV entre los usuarios de estrógenos orales solos y estrógenos orales más progestágenos, además el riesgo de TEV fue significativamente mayor para el tratamiento durante el primer año (OR: 4.0; IC95%: 2.9 a 5.7) que para el tratamiento de más de un año (OR: 2.1; IC95%: 1.3 a 3.8; p < 0.05) y tampoco mostró diferencias significativas en el riesgo entre la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, en relación con el uso de estrógenos orales⁸⁶.

En un estudio poblacional realizado en el Reino Unido (entre 1987 y 2008), se analizó una cohorte de mujeres de 50 a 79 años de edad; se buscó todos los casos de trombo-embolismo venoso (TEV) que aparecieron durante ese período y se revisó la relación entre el uso de estrógenos orales, transdérmicos o tibolona respecto a este riesgo. Los hallazgos demostraron que había un aumento significativo del riesgo de TEV con el uso de estrógenos orales solos (RR: 1.49; IC95%: 1.37 a 1.63) o combinados con progestágeno (RR: 1.54; IC95%: 1.44 a 1.65) y que dicho incremento era dosis dependiente; no sucedió lo mismo cuando el estrógeno solo es administrado por vía transdérmica (RR: 1.01; IC95%: 0.89 a 1.16) o combinado con progestágeno (RR: 0.96; IC95%: 0.77 a 1.20) o cuando se utilizó tibolona (RR: 0.92; IC95%: 0.77 a 1.10). El incremento en el riesgo observado con la vía oral, fue especialmente marcado durante el primer año de uso⁸⁸.

En una revisión del grupo Cochrane en el 2017, de 33 estudios (6 ensayos y 27 estudios observacionales prospectivos), incluyendo un total de 2.588.327 mujeres, los datos obtenidos sugieren que la THM oral y transdérmica, de manera dependiente de la dosis, e independientemente de la formulación, puede aumentar el riesgo trombo-embólico, y que el estrógeno transdérmico (50 µg/día) combinado con progesterona micronizada, parece ser la opción más segura con respecto al riesgo de trombosis⁸⁹.

A través de estos estudios, se ha demostrado el incremento del riesgo de trombo-embolismo venoso en las mujeres que utilizan la terapia hormonal para contrarrestar los síntomas que afectan su calidad de vida, por eso es muy importante la evaluación integral de la paciente en esta etapa de su vida, su individualización y seguimiento. También estos estudios concluyen que el uso de estrógenos transdérmicos podría mejo-

rar el beneficio y el perfil de riesgo de la THM, especialmente entre las mujeres con alto riesgo de trombo-embolismo venoso, como las mujeres con mutaciones protrombóticas conocidas o con obesidad.

La utilización de esta terapia, sumada a la presentación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con un estado hipercoagulable asociado a la enfermedad grave, y el posible aumento del riesgo de trombosis, es lo que nos ha llevado a que en el momento que se tenga la sospecha o se confirme la presentación de esta patología, se tome como medida preventiva la suspensión de la terapia hormonal de la menopausia, lo importante es que de acuerdo a la presentación del cuadro clínico, existen algunas otras alternativas, y el tiempo que se estima de la suspensión no será prolongado.

Recomendación

- Se recomienda que las pacientes en menopausia con diagnóstico o sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que utilicen terapia hormonal, la suspendan, durante la duración del cuadro clínico, dado el riesgo de desencadenar eventos trombóticos o tromboembólicos.

Débil a favor

Referencias

- Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145216>
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10226):809–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105680>
- Lapinsky S. Management of Acute Respiratory Failure in Pregnancy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Apr;38(02):201–7.
- Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6).
- Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2020;1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32141062>
- Saito M, Gilder ME, McGready R, Nosten F. Antimalarial drugs for treating and preventing malaria in pregnant and lactating women. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Nov;17(11):1129–44.
- Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Apr;100118.
- Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;
- Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(1):51–60.
- COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, *Obstetrics | ACOG* [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 4: Published 21st March 2020.
- SERVEI DE MEDICINA MATERNOFETAL – ICGON – HOSPITAL CLÍNICA BARCELONA. PROTOCOLO: CORONAVIRUS (COVID-19) Y GESTACIÓN (V5 - 5/4/2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/>
- Tomimatsu T, Kakigano A, Mimura K, Kanayama T, Koyama S, Fujita S, et al. Maternal carbon dioxide level during labor and its possible effect on fetal cerebral oxygenation: mini review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):1–6.
- Elsayegh D, Shapiro JM. Management of the obstetric patient with status asthmaticus. *J Intensive Care Med*. 2008;23(6):396–402.
- Meschia G. Fetal oxygenation and maternal ventilation. *Clin Chest Med*. 2011;32(1):15–9.
- Raghuraman N, Temming LA, Stout MJ, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG. Intrauterine hyperoxemia and risk of neonatal morbidity. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):676.
- Lei D, Wang C, Li C, Fang C, Yang W, Cheng B, et al. Clinical characteristics of pregnancy with the 2019 novel coronavirus disease. *Chin J Perinat Med*. 2020;23(3).
- World Health Organization (WHO). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 2020 p. 19–21.
- RCOG. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. 2020;(April).
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;
- Sass L, Urhoj SK, Kjærgaard J, Dreier JW, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: A cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):1–9.
- Gustavson K, Ask H, Ystrom E, Stoltenberg C, Lipkin WI, Surén P, et al. Maternal fever during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–10.
- Queensland Clinical Guidelines. Perinatal care of suspected or confirmed COVID-19 pregnant women. Guideline No. MN20.63-V1-R25. State of Queensland (Queensland Health); 2020.
- Servei de Medicina Maternofetal i Servei de Neonatologia. Protocolo: coronavirus (covid-19) y gestación (v5 - 5/4/2020). *Protocolos Medicina Maternofetal Servei De Medicina Maternofetal – ICGON – Hospital Clinic Barcelona*; 2020.
- Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, Chen D PF. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;
- Axelrod N. COVID-19 Technical Brief for Maternity Services. UNPFA; 2020.
- Ministerio de Salud y Protección Social., Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Republica de Colombia; 2014.
- Boelig RC, Manuck T, Oliver EA, Di Mascio D, Saccone G, Bellussi F, et al. Labor and Delivery Guidance for COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;100110.
- STAT: The Challenges of Giving Birth in the Time of COVID-19 | Commonwealth Fund [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.commonwealthfund.org/publications/2020/apr/stat-challenges-giving-birth-time-covid-19>
- Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood MA, Wiedeman J, et al. Neonatal resuscitation and postresuscitation care of infants born to mothers with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. *Am J Perinatol*. 2020;
- Pregnancy & Breastfeeding | CDC [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/pregnancy-breastfeeding.html>
- Importancia de la Lactancia Materna [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PI/Paginas/ImportanciaLactanciaMaterna.aspx>
- Herrera M., Arenas J., Rebolledo M., Barón J., De León J., Yomayusa N., Álvarez-Moreno C., Malinger G., Guía Provisional de la FIMMF para la Embarazada con Infección por Coronavirus (COVID-19), control prenatal, precauciones para unidades de diagnós.
- Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos provisionales para la atención en salud de las gestantes, recién nacidos y para la lactancia

- materna, en el contexto de la pandemia de COVID-19 en Colombia. [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos_y_procedimientos/GIPS14.pdf
36. Pregnancy and Breastfeeding | CDC [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html>
 37. Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. 2020; Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones_seneo_sars-cov-2version_42.pdf.pdf
 38. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr.* 2020;e13010.
 39. Grupo de trabajo internacional voluntario de expertos en Lactancia Materna (LM). Guía operativa de la toma de decisiones en la emergencia del COVID 19. Task Force 10 [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <http://www.pediatrasandalucia.org/ayupedia/wp-content/uploads/2020/04/GUIATASKFORCEPASO10-lactancia-y-coronavirus.pdf>
 40. Pregnancy & Breastfeeding Information about Coronavirus Disease 2019 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/pregnancy-breastfeeding.html>
 41. Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>
 42. Breastfeeding when mothers have suspected or proven COVID-19 | Canadian Paediatric Society [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/breastfeeding-when-mothers-have-suspected-or-proven-covid-19>
 43. Guideline for the Management of the Healthy Newborn Born to a Pregnant Mother/Individual Who is a Confirmed or Suspect Case of COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 29]. Available from: <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/infection->
 44. Sola, A, Maksimovic L, Montes Bueno MT, Rodríguez S, Cardetti M, Golombek SG MM. Sociedad Iberoamericana de Neonatología y COVID-19 perinatal: Información y recomendaciones de SIBEN. [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: http://www.siben.net/images/htmleditor/files/covid19_perinatal_información_y_recomendaciones_de_siben.pdf
 45. Gupta P, Malhotra S, Singh DK, Dua T. Length of postnatal stay in healthy newborns and re-hospitalization following their early discharge. *Indian J Pediatr.* 2006;73(10):897–900.
 46. Brown S, Small R, Argus B, Davis PG, Krastev A. Early postnatal discharge from hospital for healthy mothers and term infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002 Jul;
 47. Waldenström U, Sundelin C, Lindmark G. Early and late discharge after hospital birth. Health of mother and infant in the postpartum period. *Ups J Med Sci.* 1987;92(3):301–14.
 48. Madden JM, Soumerai SB, Lieu TA, Mandl KD, Zhang F, Ross-Degnan D. Effects of a law against early postpartum discharge on newborn follow-up, adverse events, and HMO expenditures. *N Engl J Med.* 2002;347.
 49. Fernandez RO, Martinez MG, Gutierrez IB, Martinez AD, Arranz JP, González MA. Early Hospital Discharge Program after Vaginal Delivery :A Satisfaction and Efficiency Review. *EC Gynaecol* 711. 2018;11(7):402–8.
 50. Harron K, Gilbert R, Cromwell D, Oddie S, van der Meulen J. Newborn Length of Stay and Risk of Readmission. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31(3):221–32.
 51. Cardona-Ospina, Arturo. Ordoñez-Molina Jaime. Vásquez-Trespalcacios Elsa. Mestra-Palomino, Laureano. García-Posada R. Efectos del alta hospitalaria temprana en el periodo posparto en la Clínica del Prado, Medellín, Colombia. *Rev Gerenc Polit salud.* 2014;13(26):119–26.
 52. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2163–4.
 53. Information for healthcare professionals Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-06-18-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
 54. Bianco A, Buckley AB, Overbey J, Smilen S, Wagner B, Dinglas C, et al. Testing of Patients and Support Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Before Scheduled Deliveries. *Obstet Gynecol.* 2020
 55. Giannis D, et al. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362.
 56. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;blood.2020006000.
 57. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;S2352-3026(20)30145-9.
 58. Bikdeli B, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;S0735-1097(20)35008-7.
 59. Thachil J, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026.
 60. Klok FA, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;S0049-3848(20)30157-2.
 61. Espitia-De La Hoz FJ. Prevalence and characterization of sexual dysfunctions in women, in 12 Colombian cities, 2009-2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2018; 69(1):9-21. <https://doi.org/10.18597/rcog.3035>
 62. Hall, K.S.; Trussell, J. Types of combined oral contraceptives used by US women. *Contraception* 2012; 86, 659–665.
 63. Oliveira Da Silva, M.; Albrecht, J.; Olsen, J.; Karro, H.; Temmerman, M.; Gissler, M.; Bloemenkamp, K.; Hannaford, P.; Fronteira, I. The Reproductive Health Report: The state of sexual and reproductive health within the European Union. *Eur. J. Contracept. Reprod. Heal. Care* 2011, 16, S1–S70.
 64. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(7):651–658.
 65. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347:f5298.
 66. McLean K, Cushman M. Venous thromboembolism and stroke in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 2016(1):243–250.
 67. Krattenmacher R, Knauthe R, Parczyk K, Walker A, Hilgenfeldt U, Fritzscheier KH. Estrogen action on hepatic synthesis of angiotensinogen and IGF-I: direct and indirect estrogen effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;48(2–3):207–214.
 68. Cagnacci A. Hormonal contraception: venous and arterial disease. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017;22(3):191–199.
 69. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2921.
 70. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1995;346(8990):1575–1582.
 71. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet.* 1995;346(8990):1589–1593.
 72. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):678–700.
 73. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005;8(Suppl 1):3–63.
 74. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotiere PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *Br Med J* 2016; 353:i2002.
 75. Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, Menard J, Conard J, Kumar S, Thalabard JC, et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2074–9.
 76. Zeun S, Lu M, Uddin A, Zeiler B, Morrison D, Blode H. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14:221–32.
 77. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, et al: Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost* 2000; 84:4.
 78. Harris GM, Stendt CL, Vollenhoven BJ, et al: Decreased plasma tissue factor pathway inhibitor in women taking combined oral contraceptives. *Am J Hematol* 1999; 60:175.
 79. Koenen RR, Christella M, Thomassen LG, et al: Effect of oral contraceptives on the anticoagulant activity of protein S in plasma. *Thromb Haemost* 2005; 93:853.

80. Tchaikovski SN, Rosing J: Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010; 126:537.

81. Rosing J, Hoekema L, Nicolaes GA, et al: Effects of protein S and factor Va on peptide bond cleavages during inactivation of factor Va and factor VaR506Q by activated protein C. *J Biol Chem* 1995; 270:27852

82. Sierra B, Echeverri M, Raigosa G. Prevalencia de síntomas menopáusicos, dislipidemias y problemas sexuales en mujeres menopáusicas de Medellín, Colombia. *Rev. Col. De Menopausia* 2016; 22 (3): 25-32.

83. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society.* 2017;24 (7):728-753.

84. J.E. Blümel, P. Chedraui, G. Barón, Z. Benítez, D. Flores, M.T. Espinoza, G. Gomez, Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). A multicentric study regarding the use of hormone therapy during female mid-age (REDLINC VI). *Climacteric* 2014; 17: 433-441.

85. Writing Group for the Women's Health Initiative I. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002; 288(3):321-333.

86. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115:840-845.

87. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336:1227-1231.

88. Renoux C, Dell' Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979-86.

89. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 17; 1(1):CD004143.

90. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G and Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clinical and Applied. Thrombosis/Hemostasis* 2018, Vol. 24(2) 217-225.

91. S. Vehkavaara, A. Silveira, T. Hakala-Ala- Pietila, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb. Haemost.*, 85 (2001), pp. 619-625.

92. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olie ´ V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause* 2010; 17:1122-1127.

VI.3. NEONATOS

VI.3.1. ¿Cuál debería ser la definición y clasificación clínica de casos en neonatos? Hijo de madre con SARS-CoV-2/COVID-19

Se acepta que la principal forma de transmisión al neonato es horizontal por contacto, gotas y/o aerosoles, incluso en las primeras 48 horas de vida de acuerdo a las series de casos referenciadas (rtPCR para SARS-CoV-2/COVID-19 positivas tempranamente), por lo cual se incluye como definición en el abordaje de los neonatos al de hijo de madre con sospecha o confirmación de infección por SARS- CoV-2/COVID-19 14 días antes y 28 después del parto o casos de contacto directo con casos de SARS- CoV-2/COVID-19¹⁻⁶.

Hasta el momento no hay evidencia suficiente para considerar que exista transmisión intrauterina de SARS-CoV-2/ COVID-19. A la fecha se describen muy pocos reportes que sugieran transmisión vertical confirmada por PCR. Para destacar, un reporte inicial en Perú, hijo de madre con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en el tercer trimestre, con PCR positiva a las 16 horas de vida, sin embargo, sin reporte de placenta, líquido amniótico o sangre de cordón que la confirmen, posteriormente, un reporte de caso de infección en el segundo trimestre de embarazo con aparente compromiso placentario por histología compatible y con PCR positiva en placenta para SARS-CoV-2/COVID-19, sin embargo con resultado negativo de PCR en tejido pulmonar y corazón del producto. Al momento de esta actualización, se encuentra en revisión para publicación (Nature Reviews) el reporte de un caso de madre con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 en tercer trimestre, con recién nacido por cesárea, con aislamiento inmediato. Se reporta PCR positiva para SARS-CoV-2/COVID-19 en líquido amniótico, en placenta, con reporte positivo en hisopados rectal y nasofaríngeo en la primera hora de vida y con PCR positiva en lavado broncoalveolar a las 6 horas. Existen otros reportes con positividad de PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 entre 24 a 36 horas de vida sin poderse establecer un origen intrauterino de la infección^{7,8}.

Recomendaciones

- Se recomienda clasificar los casos de SARS-CoV-2/COVID-19 en neonatos de la siguiente manera:
 - ▶ Caso sospechoso: neonato hijo de una madre con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19, 14 días antes o 28 días después del parto. Neonato con historia de contacto estrecho con un caso confirmado o probable.
Neonato con síntomas sugestivos de infección por SARS- CoV-2/COVID-19 sin importar el nexo epidemiológico.
 - ▶ Caso probable: caso sospechoso sintomático con PCR no concluyente, o prueba rápida positiva
 - ▶ Caso confirmado: caso que cumple criterio de laboratorio PCR positiva en muestra respiratoria

Fuerte a favor

VI.3.2. ¿Cuál es la clasificación según las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en el período neonatal?

Los síntomas de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 en neonatos, así como ocurre en el caso de otras neumonías virales y de sepsis neonatal, son inespecíficos de infección respiratoria y se presentan similares a los signos de sepsis temprana y tardía neonatal^{9,10}. De la serie descriptiva en China de 10 casos con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, 6 niños tuvieron dificultad respiratoria, 2 tuvieron fiebre, 1 taquicardia y 4 síntomas gastrointestinales como intolerancia a la vía oral y sangrado gastrointestinal, 1 de ellos presentó edemas y manifestaciones cutáneas. Además, se encontró alteración de las pruebas de coagulación y de las pruebas hepáticas en 2 neonatos. Por lo tanto, se consideró que la clasificación de síntomas en el neonato debe incluir no solo síntomas respiratorios sino todas las manifestaciones atípicas del recién nacido cuando presenta infección^{1,2,10-12}.

Los hallazgos clínicos, especialmente en fase temprana (<1 semana de vida), son inespecíficos, por transmisión horizontal origen materno vía respiratoria y/o de contacto o fecal-oral o exposición al SARS-CoV-2 a nivel hospitalario¹². La enfermedad adquirida postnatalmente, generalmente es leve y autolimitada. Una vez que un bebé es dado de alta, hay al menos 15% de riesgo de transmisión horizontal desde el hogar con contactos en ausencia de barreras de transmisión.

Recomendaciones

- Se recomienda en la etapa neonatal estratificar clínicamente la infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 en los siguientes grupos:
 1. Neonato asintomático: sin ningún síntoma ni signo clínico.
 2. Neonato sintomático: con al menos un síntoma y/o signo clínico
 - a. Leve: Incluyen los pacientes con enfermedad no complicada definida como aquellos pacientes que presentan síntomas de infección aguda del tracto respiratorio superior, que incluyen fiebre, tos, secreción nasal y estornudos. Al examen físico, hallazgos inespecíficos en faringe y ausencia de cambios a la auscultación pulmonar. Algunos casos pueden no tener fiebre o solo tener síntomas digestivos como náuseas, vómitos y diarrea.
 - b. Graves: neonatos que presentan dificultad respiratoria leve a moderada progresiva, con o sin fiebre y síntomas gastrointestinales tales como diarrea, vomito y/o distensión abdominal.
 - c. Crítico: neonatos que rápidamente progresan a un Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda - SDRA o falla ventilatoria, apnea, sangrado gastrointestinal, coagulación intravascular diseminada o choque.

Fuerte a favor

VI.3.3. En la atención de neonatos asintomáticos hijos de madre sintomática de SARS-CoV-2/COVID-19 ¿Cuáles son las recomendaciones de manejo, para la atención neonatal inmediata en sala de partos?

A la fecha, con la literatura disponible, hay escasa evidencia que soporte la transmisión vertical del virus de la madre al recién nacido, el virus no se ha detectado en el líquido amniótico, placenta ni en la leche materna. Sin embargo, el contacto con secreciones respiratorias representa una potencial preocupación para la transmisión horizontal de SARS-CoV-2/COVID-19 postnatal a través de vía respiratoria y/o de contacto, directamente de la madre u otro contacto estrecho¹³. En diferentes revisiones sistemáticas de los reportes de hijos de madres confirmadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19¹⁴, se resaltan los casos descritos por Zeng H et al¹⁵, quienes detectaron anticuerpos específicos de virus tipo IgM SARS-Cov-2 en muestras de suero de sangre de 2 neonatos asintomáticos con RT-PCR negativa sin que en el documento se indiquen técnica y momento de toma de los mismos. Dong et al.⁴ reportan elevación de anticuerpos tipo IgM, resultados anormales en citoquinas 2 horas después del nacimiento y alteración en las pruebas hepáticas, con pruebas de RT-PCR repetidamente negativas, adicionalmente con resultados de RT-PCR negativo en secreción vaginal de la madre. Posteriormente, Zeng L et al.⁵, describe 3 neonatos infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 por RT-PCR positiva tomados al segundo día de vida en hisopado faríngeo y anal, con los tres recién nacidos se habían tenido precauciones estrictas para la prevención de transmisión de la infección durante el parto.

Debido a que, en el trabajo de parto, en especial durante el expulsivo, y en procedimientos realizados durante la reanimación del recién nacido como: succión, intubación, instilación endotraqueal de medicamentos, como surfactante o epinefrina, se considera que hay generación de aerosoles, todo el personal de salud que está dentro de la sala de partos debe usar respiradores de alta eficiencia, además del equipo completo de protección personal (Bata anti fluidos, guantes, gafas o visor facial y gorro). La adaptación/reanimación neonatal se debe continuar realizando según las prácticas de rutina en las diferentes instituciones, manteniendo el área de atención del recién nacido 2 metros lejos de la madre o con una barrera física que no acumule fómites, limitando el número de proveedores que ingresan a la sala, evitando la transferencia del menor, lo cual es vital para el recién nacido, dado el plan de acción del “Minuto de oro”.

La atención neonatal de rutina y los pasos iniciales de la reanimación neonatal que incluyen secado, estimulación táctil, colocación en una bolsa o envoltura de plástico en recién nacidos pretermino menores de 32 semanas de edad gestacional, evaluación de la frecuencia cardíaca, colocación de oximetría de pulso y cables de electrocardiógrafo, son improbables generadores de aerosoles, por lo que la reanimación neonatal en los hijos de madre con sospecha o caso confir-

mado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se hace según lo recomendado en las guías de la APP y el NRP séptima edición¹⁶⁻¹⁸. Teniendo en cuenta la escasa evidencia de transmisión vertical del virus, sin lograrse aislamiento del mismo en el líquido amniótico ni en las secreciones vaginales, no hay necesidad de realizar baño al recién nacido, adicionalmente, se debe valorar el impacto negativo dado por la inestabilidad térmica (hipotermia), hemodinámica, respiratoria y estrés^{19,20}.

Teniendo en cuenta la posibilidad de transmisión horizontal del virus, la realización de intervenciones que disminuyen la morbimortalidad neonatal, como son: el pinzamiento tardío del cordón, el contacto piel a piel, el alojamiento conjunto de la madre con su recién nacido y la lactancia materna, no deben ser interrumpidas de forma rutinaria, la decisión se debe de tomar de forma individualizada y acordada entre los padres y el equipo clínico, para lo cual se sugiere una consejería previa en la que se explique a los padres los riesgos que existen de transmisión del virus y los beneficios de las intervenciones y la decisión se debe de consignar en un consentimiento informado.

Recomendaciones

- Se recomienda el pinzamiento tardío del cordón umbilical (entre uno y tres minutos).

Fuerte a favor

- Se sugiere en madres con sospecha o con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19, asintomática o con síntomas leves, considerar el contacto piel a piel al nacimiento, garantizando un adecuado aislamiento entre madre-hijo (con el uso de mascarilla quirúrgica, lavado de manos y de la zona de contacto) previo consentimiento informado con los padres.

Débil a favor

- Se recomienda en madres con síntomas moderados o severos con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, evitar el contacto piel a piel al nacimiento.

Débil a favor

- Se recomienda no realizar succión al recién nacido de forma rutinaria en un parto sin complicaciones.

Fuerte a favor

- Se recomienda que la reanimación neonatal sea la usual según las guías NPR 7ª edición.

Fuerte a favor

- Se sugiere no bañar a los neonatos inmediatamente después del nacimiento.

Débil en favor

Punto de buena práctica:

- Se recomienda, una consejería previa al nacimiento, cuando sea posible, para explicar a los padres los riesgos que existen de transmisión del virus y los beneficios de

las diferentes intervenciones (contacto piel a piel, alojamiento conjunto y lactancia materna), consignando la decisión en un consentimiento informado

VI.3.4. En la atención de neonatos asintomáticos hijos de madres sintomáticas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 ¿Se deben usar medidas de aislamiento como medida de prevención?

La transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19 se produce principalmente por gotas, contacto y en forma menos frecuente por aerosoles, especialmente en procedimientos de vía aérea como intubación, extubación y ventilación mecánica no invasiva^{3,5,10}.

La literatura China e inicialmente la Sociedad Española de Neonatología han recomendado la separación de la madre y del recién nacido, en el caso de madres sintomáticas, sospechosas o confirmadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, para prevenir el riesgo de infección^{2,6}. Otras sociedades han recomendado que la madre sintomática y el niño permanezcan en alojamiento conjunto, por los beneficios que esto trae sobre la lactancia materna y vínculo afectivo²³⁻²⁵.

Los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, basados en consenso son: aislamiento por 14 días de la madre y el recién nacido, manteniendo el alojamiento conjunto día y noche, lavado de manos frecuente durante 40 a 60 segundos antes de tocar al niño o niña o extraerse la leche, usar permanentemente mascarilla quirúrgica estándar (cubriendo completamente nariz y boca), evitar hablar especialmente durante el amamantamiento o extracción de la leche y mantener las medidas de desinfección rutinaria de las superficies con las que entre en contacto²².

Teniendo en cuenta los riesgos y beneficios de cada una de las opciones, la Sociedad Española de Neonatología, en su versión 6 de las recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 recomienda individualizar el aislamiento, posición que es compartida otras sociedades científicas^{23,24}. Por esta razón, el consenso colombiano recomienda individualizar la decisión de aislamiento, explicando claramente a la madre los riesgos y beneficios de cada una de las opciones planteadas, lo cual debe constar en un consentimiento informado. Un cuidador sano es aquel que no tiene síntomas, ni contacto estrecho para infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En caso de que el cuidador sano sea contacto estrecho de la madre con infección confirmada, debe tener PCR negativa para permitir que cuide al menor.

Recomendaciones

- Se recomienda individualizar la estrategia de aislamiento, basado en la decisión de la madre y el padre (si está presente), la cual debe quedar registrada en un formato de consentimiento informado, en el cual se contemplen los beneficios y riesgos de permanecer completamente ais-

lada del recién nacido o de permanecer en alojamiento conjunto con el recién nacido, con medidas de protección.

Fuerte a favor

En caso que la madre opte por permanecer completamente aislada del recién nacido:

- Se recomienda que el neonato asintomático por lo demás sano, permanezca en la institución hospitalaria, aislado de la madre, las primeras 24 horas de vida, este aislamiento puede hacerse de 2 formas dependiendo del recurso institucional: a) Puede hospitalizarse en habitación individual con cuidador sano o b) Puede hospitalizarse en la unidad neonatal, mientras cumple los cuidados rutinarios para el egreso.

Fuerte a favor

- Se recomienda que el neonato asintomático por lo demás sano, luego de las primeras 24 horas de vida, permanezca aislado en casa, a cargo de un cuidador sano, en habitación individual.

Fuerte a favor

- Se recomienda en caso que la madre este críticamente enferma y no pueda tomar la decisión, hospitalizar al neonato en habitación individual con cuidador sano o en la unidad neonatal por cohorte hasta cumplir los cuidados rutinarios para egreso con un cuidador sano. Si no hay disponible cuidador sano el recién nacido debe permanecer hospitalizado en la unidad hasta que la madre se encuentre en condiciones de tomar una decisión informada o sea dada de alta.

Fuerte a favor

En caso que la madre opte por permanecer en alojamiento conjunto con el recién nacido:

- Se recomienda que el recién nacido asintomático hijo de madre sintomática permanezca en alojamiento conjunto día y noche, tanto en el hospital como en casa observando las siguientes medidas:
 - ▶ Higiene de manos frecuente durante 40 a 60 segundos antes de tocar al niño o niña, antes de amamantar o antes de extraerse la leche y después del cambio de pañal.
 - ▶ Uso permanente y adecuado de mascarillas quirúrgicas estándar.
 - ▶ Evitar hablar especialmente durante el amamantamiento o extracción de la leche.
 - ▶ Limpieza del seno antes de amantar.
 - ▶ Mantener las medidas de desinfección rutinaria de las superficies con las que entre en contacto.
 - ▶ Cuna separada a 2 metros de la madre.

Fuerte a favor

VI.3.5. ¿Cuál debe ser la duración del aislamiento del binomio madre-hijo en caso de madres o recién nacidos con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La Fundación Internacional de Medicina Materno Fetal y el lineamiento del Ministerio de Salud y Protección Social²², recomiendan aislamiento de la madre durante 14 días mínimo^{3,5,10}. Sin embargo, estudios que evalúan la cinética del virus sugieren que la excreción viral es variable entre 14 y 28 días, al parecer siendo más prolongado en pacientes que han presentado síntomas y que han estado gravemente enfermas²⁶⁻²⁸. Se considera que el tiempo de aislamiento depende del estado clínico de la madre y del reporte de PCR de control. Se considera que las madres son una población especial en la cual se debe tomar PCR de control para individualizar el aislamiento según los lineamientos para el uso de pruebas diagnósticas de laboratorio durante la pandemia del SARS-CoV-2/COVID-19 en Colombia y el instructivo para la vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019 (COVID-19)²⁹.

Recomendaciones

- Se recomienda que el tiempo de aislamiento madre-hijo en las madres con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 dependa de los resultados de la PCR de la madre y del recién nacido y la evolución clínica del neonato.

Fuerte a favor

- Se recomienda que las madres sospechosas, contactos de un paciente confirmado con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o que hayan requerido manejo hospitalario por neumonía, con reacción en cadena de polimerasa negativa, mantengan el aislamiento durante 14 días.

Fuerte a favor

- Se recomienda en las madres sospechosas, con infección leve que no hayan estado en contacto con un paciente confirmado con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, con reacción en cadena de polimerasa negativa, suspender el aislamiento siempre y cuando estén asintomáticas.

Fuerte a favor

- Se recomienda que en las madres confirmadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 la duración del aislamiento madre hijo sea de mínimo 14 días, los cuales se deben contar desde el inicio de los síntomas en pacientes sintomáticas o desde la toma de la muestra en pacientes asintomáticas.

Fuerte a favor

Se recomienda que en las madres confirmadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se tome reacción en cadena de polimerasa (PCR) de control al día 14 desde el inicio de los síntomas en pacientes sintomáticas o desde la toma de la muestra en pacientes asintomáticas.

Fuerte a favor

- Se recomienda suspender el aislamiento si la PCR de control al día 14 es negativa y la madre esta asintomática.

Fuerte a favor

- Se recomienda prolongar el aislamiento hasta 28 días contados desde el inicio de los síntomas en pacientes sintomáticas o desde la toma de la muestra en pacientes asintomáticas en las pacientes con resultado positivo de la PCR al día 14.

Fuerte a favor

- Si la PCR del neonato es positiva, en caso que la madre haya optado por permanecer completamente aislada del recién nacido: Se recomienda suspender la separación e instaurar alojamiento conjunto madre e hijo manteniendo las siguientes medidas
 - ▶ Higiene de manos frecuente durante 40 a 60 segundos antes de tocar al niño o niña, antes de amamantar o antes de extraerse la leche y después del cambio de pañal.
 - ▶ Uso permanente y adecuado de mascarillas quirúrgicas estándar.
 - ▶ Evitar hablar especialmente durante el amamantamiento o extracción de la leche.
 - ▶ Limpieza del seno antes de amamantar.
 - ▶ Mantener las medidas de desinfección rutinaria de las superficies con las que entre en contacto.
 - ▶ Cuna separada a 2 metros de la madre.

Fuerte a favor

- Si la PCR del neonato es positiva y la madre había optado por el alojamiento conjunto, se recomienda continuar en alojamiento conjunto, con las medidas de protección descritas.

Fuerte a favor

- Se recomienda que el recién nacido sintomático sospechoso o confirmado con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 debe tener el aislamiento definido para la población pediátrica durante 14 a 21 días. Este aislamiento se debe continuar en la casa luego de que salga de la unidad.

Fuerte a favor

VI.3.6. ¿Cuáles son los factores de riesgo para infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19 en neonatos?

Para esta recomendación no se halló evidencia al momento de su construcción por lo que esta recomendación es basada en consenso de expertos.

Recomendación

- Se recomienda considerar la población neonatal como de alto riesgo para infección grave y complicaciones.

Fuerte a favor.

VI.3.7. ¿Cuáles son las indicaciones de hospitalización en neonatos expuestos a infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Extrapolado de estudios de neumonías virales por otros virus respiratorios en niños y de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica Colombiana de neumonía, la edad neonatal es un factor de riesgo intrínseco para gravedad y complicaciones. Además se consideran factores de alto riesgo de fiebre en la madre antes o después del parto: embarazo gemelar, prematuridad, ruptura prematura de membranas, bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional así como malformaciones congénitas especialmente cardiopatías^{30,31}.

Recomendaciones

- Se sugiere que todos los neonatos con diagnóstico probable o confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sean hospitalizados cumpliendo las medidas de aislamiento definidas por el consenso.

Débil a favor

- Los neonatos, hijos de madre con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 pero asintomáticos, no requerirán hospitalización más allá de los cuidados rutinarios del recién nacido y la evaluación de otras comorbilidades propias de la edad neonatal.

Débil a favor

- Se sugiere al alta de los neonatos asintomáticos, seguimientos rutinarios ambulatorios en forma presencial entre 3-5 días, que debe incluir pulsoximetría y toma de muestra rtPCR al neonato, además de descripción detallada de signos de alarma.

Débil a favor

VI.3.8. ¿Qué tipo de pruebas diagnósticas y cómo realizar el diagnóstico en el neonato con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Las pruebas diagnósticas usadas en neonatos son las mismas que las usadas en la población pediátrica. Se describe la posibilidad de diagnóstico por PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 en muestras de aspirado o hisopado nasofaríngeo, aspirado endotraqueal y lavado broncoalveolar^{2,6,32}. En términos generales se estima una sensibilidad cercana al 50% del hisopado nasofaríngeo¹. En caso de no contar con pruebas de biología molecular es posible realizar el diagnóstico mediante el uso de la definición epidemiológica usada para el momento por la OMS y el INS³².

Teniendo en cuenta que a la fecha es poco frecuente el reporte de PCR positiva en las primeras 24 horas, y que parece primar la transmisión horizontal, al momento no se sugiere tomar de forma rutinaria PCR-RT inmediatamente después del parto^{3,22,33,34}.

Dada la evidencia limitada que sustenta la transmisión vertical y que el período de incubación promedio para SARS-CoV-2/COVID-19 descrito en la literatura es de 5 días³⁵, se considera de menor utilidad la realización de pruebas en recién nacidos en las primeras 24 horas, salvo que el recién nacido sea sintomático al momento del nacimiento. Teniendo en cuenta que el primer control postparto, recomendado por el Ministerio de Salud y Protección Social, de forma ambulatoria al recién nacido debe realizarse entre el tercer y el quinto día de vida³⁶, se recomienda para ese momento la realización de la prueba en recién nacidos asintomáticos (hijos de madre sospechosa, probable o confirmada para infección por SARS-CoV-2/COVID-19).

La Sociedad Iberoamericana de Neonatología y COVID-19 Perinatal, al igual que la Academia Americana de Pediatría en su capítulo de enfermedades fetales y del recién nacido, recomiendan la realización de muestras tanto de faringe como nasofaríngea, en una misma toma para realización de RT – PCR (19). Se recomienda en algunas guías la realización de muestras de sangre del cordón umbilical, con hisopado de placenta. De igual forma recomiendan de forma opcional la realización de muestra para histopatología de placenta e hisopado rectal²⁴. El consenso de expertos chino sobre el manejo perinatal y neonatal para la prevención y el control de la infección por coronavirus de 2019 (primera edición) recomienda tomar muestras de múltiples sitios, incluidos dos tipos de muestras: el tracto respiratorio superior, tracto respiratorio inferior y sangre².

Hasta el momento no se conocen beneficios en términos de rendimiento de las pruebas incluyendo sangre, heces u orina, ni de la realización de más de un lugar al momento del nacimiento. La Sociedad Española de Neonatología en sus Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2 recomienda la realización de pruebas serológicas en neonatos con PCR-RT positiva para SARS-CoV-2/COVID-19, la primera muestra tomada en la fase aguda, y la segunda 14 a 30 días posterior al inicio de los síntomas para confirmar la presencia de anticuerpos⁶. Al momento no se conoce la utilidad clínica de detección de anticuerpos en neonatos.

Recomendación

- Se recomienda realizar PCR-RT en aspirado nasofaríngeo entre 3 a 5 días después del parto a todos los hijos asintomáticos de madres con confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Fuerte a favor

- Se recomienda realizar PCR-RT en aspirado nasofaríngeo y si está intubado en aspirado endotraqueal a las 24 h de vida y si es negativa, repetir al 5 día a todos los hijos sintomáticos de madres con confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Fuerte a favor

- Se recomienda realizar PCR-RT al momento del ingreso a todo neonato con síntomas sugestivos de infección tardía por SARS-CoV-2/COVID-19. Si el resultado es negativo y la sospecha clínica es muy alta se debe repetir la PCR-RT a las 72 horas.

Fuerte a favor

VI.3.9. ¿Qué tratamiento farmacológico y no farmacológico se debe indicar en recién nacidos confirmados o sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

En el momento de la elaboración de este consenso, no se dispone de estudios clínicos robustos que soporten el uso de terapia farmacológica en neonatos con alta calidad de la evidencia. Existen algunos reportes de las terapias farmacológicas utilizadas en pediatría, que se discuten en el apartado correspondiente a esa sección. Dentro de los medicamentos que se han usado de forma empírica se encuentran hidroxiquina, lopinavir/ritonavir, ribavirina, glucocorticoides, inmunoglobulina, azitromicina. En otros consensos como el de la Sociedad Española de Neonatología y el consenso nacional de las sociedades científicas en China⁴ se incluyen recomendaciones sobre ventilación pulmonar protectora y en casos graves considerar uso temprano de surfactante, óxido nítrico e incluso circulación de membrana extracorpórea. El tratamiento es fundamentalmente terapia de soporte de acuerdo a condición clínica^{1,2,6,38}. Por ahora no hay evidencia para uso rutinario de otros tipos de tratamiento en neonatos.

No se emite recomendación a favor o en contra de administración de inmunoglobulina, esteroides, lopinavir/ritonavir, azitromicina, ivermectina, hidroxiquina o cloroquina en neonatos.

Recomendaciones

- Se sugiere NO usar de forma rutinaria el tratamiento antibiótico.

Débil en contra

- Se sugiere evaluar individualmente para los casos graves de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, surfactante pulmonar, óxido nítrico inhalado, ventilación de alta frecuencia, y oxigenación por membrana extracorpórea.

Débil a favor

- No se emite recomendación a favor o en contra de administración de inmunoglobulina, esteroides, lopinavir/ritonavir, azitromicina, ivermectina, hidroxiquina o cloroquina en neonatos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

VI.3.10. En recién nacido sintomático, hijo de madre con sospecha o infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ¿Cuáles son las consideraciones adicionales frente al manejo de la vía aérea?

Con el conocimiento de que el 2019-nCoV puede transmitirse por aerosoles, en escenarios especiales (como ventilación manual antes de intubación, intubación, traqueotomía, succión de vías aéreas abiertas, pacientes que precisen ventilación mecánica), se recomienda el uso de filtros antimicrobianos de alta eficiencia entre el paciente y los dispositivos de ventilación a presión positiva y en las ramas inspiratoria y expiratoria en los circuitos de ventilación invasiva y no invasiva^{40,41}.

Puntos de buena práctica

- Evitar la ventilación manual con mascarilla y bolsa auto-inflable, si se precisa es preferible el uso del respirador manual con pieza en T o bolsa inflada por flujo. En ambos dispositivos se utilizará un filtro antimicrobiano de alta eficiencia entre el dispositivo y la mascarilla, verificando un sellado adecuado que evite fugas.
- Si es necesaria la intubación endotraqueal, esta debe ser llevada a cabo por el profesional más experimentado en el manejo de la vía aérea con las medidas de protección recomendadas para el contacto directo con el paciente en procedimientos que generan aerosoles.
- Evitar en lo posible la ventilación manual antes de la intubación. Si fuera necesario, se realizará un correcto sellado de la mascarilla para evitar fugas. Uso de pieza en T o bolsa de anestesia con filtro antimicrobiano en rama expiratoria.
- Ventilación no invasiva (VNI): utilizar preferentemente VNI con doble tubuladura (sistema cerrado) conectado a ventilador, con filtro antimicrobiano de alta eficacia en ambas ramas, evitando sistemas con tubos al aire. Elegir la interfase que logre un sellado adecuado para evitar fugas.
- Ventilación invasiva: para el circuito de ventilación mecánica, emplear dos filtros antimicrobianos de alta eficiencia en ramas inspiratoria y expiratoria, vigilar posible condensación en el filtro espiratorio (aire húmedo y caliente) que obligará a la sustitución del filtro, minimizar la aspiración de secreciones que se realizará con sistemas de aspiración cerrado.
- El personal expuesto en la atención al manejo ventilatorio debe ser el mínimo imprescindible.
- Minimizar aspiraciones y utilizar sistemas de succión cerrados.

VI.3.11. ¿Se debe modificar el esquemas de vacunación (BCG y Hepatitis B) en el neonato durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

Debido a que los servicios de inmunización son un componente esencial de los servicios de salud⁴⁶, la inmunización de rutina debe mantenerse siempre que las medidas de respuesta a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 lo permitan. Ahora más que nunca deben mantenerse altas coberturas para evitar brotes por enfermedades inmunoprevenibles

para los diferentes grupos etáreos contemplados en los Planes ampliados de inmunización (PAI) de cada país.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) refiere, en cuanto a la vacunación de personas diagnosticadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y sus contactos estrechos, que, aunque actualmente no hay contraindicaciones médicas conocidas para vacunarlas, se recomienda posponer todas las vacunas hasta la recuperación completa y por tanto recomienda diferir la vacunación hasta que se haya completado el aislamiento (14 días después de la última exposición). Siguiendo este mismo lineamiento, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia referente al esquema de vacunación del recién nacido, y aunque hasta la fecha no hay evidencia que el SARS-CoV-2/COVID-19 produzca inmunosupresión hace recomendaciones en el mismo contexto²¹.

Recomendaciones

- Se sugiere en caso de hijo de madre con infección confirmada o probable por SARS-CoV-2/COVID-19, diferir la aplicación de las vacunas del recién nacido 28 días, previa verificación del estado de salud del menor.

Debil a favor

- Se recomienda en caso de hijo de madre con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, diferir la vacunación hasta tener el resultado de la PCR materna. Si esta es negativa se puede vacunar inmediatamente, previa verificación del estado de salud del menor. El resultado de la PCR materna puede evaluarse de forma ambulatoria.

Fuerte a favor

- Se recomienda en caso de madre con infección por hepatitis B o serología materna desconocida e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmada o en estudio:
 - ▶ El recién nacido debe recibir la vacuna de Hepatitis B en las primeras 12 horas (Circular 045 de 2013); y solicitar Apg5HB al ingreso a la institución a la madre, en caso de no tenerlo o no control prenatal previo (Incluida en el protocolo de atención a gestantes desde 2001.
 - ▶ Colocar Inmunoglobulina G Hiperinmune antiHepatitis B (HBIGG) si serología para Hepatitis B (+).

Fuerte a favor

Referencias

1. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol.* 2020;
2. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. *Ann Transl Med.* 2020;8(3).
3. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet [Internet].* 2020;395(10226):809–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
4. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *Jama.* 2020;

5. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020;
6. Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. 2020; Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones_seneo_sars-cov-2version_42.pdf
7. Vivanti A, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Cao JD, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. 2020;
8. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020;
9. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias Guía de práctica clínica. Recién nacido: sepsis neonatal temprana - 2013 Guía No. 06.
10. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis [Internet].* 2020;ciaa225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161941>
11. Paraluppi V, Pintus MC, Fanos V, Marcialis MA. COVID-19 in newborns and in children: the state of the art. *J Pediatr Neonatal Individ Med.* 2020;9(1):e090138.
12. Hong H, Wang Y, Chung H-T, Chen C-J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol.* 2020;
13. Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman SA, Raju T, Gallagher PG, Mendlovic J. Perinatal aspects on the covid-19 pandemic: a practical resource for perinatal-neonatal specialists. *J Perinatol.* 2020;1-7.
14. Zaigham M, Andersson O. Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;
15. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *Jama.* 2020;
16. Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood MA, Wiedeman J, et al. Neonatal resuscitation and postresuscitation care of infants born to mothers with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. *Am J Perinatol.* 2020;
17. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, Atkins DL, Aziz K, Becker LB, et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With the Guidelines((R))-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of. *Circulation.* 2020 Apr;
18. Narvey M. Delivery room considerations for infants born to mothers with suspected or proven COVID-19. etus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society [Internet]. Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/delivery-room-considerations-infants-born-to-mothers-with-suspected-or-proven-covid-19>
19. Sola A, Maksimovic L, Montes Bueno MT, Rodríguez S, Cardetti M, Golombek SG MM. Sociedad Iberoamericana de Neonatología y COVID-19 perinatal: Información y recomendaciones de SIBEN. [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: http://www.siben.net/images/html/editor/files/covid19_perinatal_información_y_recomendaciones_de_siben.pdf
20. Guideline for the Management of the Healthy Newborn Born to a Pregnant Mother/Individual Who Is a Confirmed or Suspect Case of COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 29]. Available from: <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/infection->
21. Ministerio de Salud y Protección Social. LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES, EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN COLOMBIA. GIPS 15 [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos_y_procedimientos/GIPS15.pdf
22. Minsalud. GIPS14. Versión 1. Lineamientos provisionales para la atención en salud de las gestantes, recién nacidos y para la lactancia materna, en el contexto de la pandemia de COVID-19 en Colombia. Marzo 2020.
23. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 4. Published 21st March 2020.
24. Hospital Operations Table Toronto Region COVID-19. COVID-19 – Recommendations for Management of Pregnant Women and Neonates with Suspected or Confirmed COVID-19. [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: https://www.obgyn.utoronto.ca/sites/default/files/toronto_region_management_of_pregnant_women_and_neonates_with_suspected_or_confirmed_covid-19_revised_march_26_20203.pdf
25. Grupo de trabajo internacional voluntario de expertos en Lactancia Materna (LM). Guía operativa de la toma de decisiones en la emergencia del COVID 19. Task Force 10 [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <http://www.pediatrasandalucia.org/ayupedia/wp-content/uploads/2020/04/GUIATASKFORCEPASO10-lactancia-y-coronavirus.pdf>
26. Kim JY, Ko J-H, Kim Y, Kim Y-J, Kim J-M, Chung Y-S, et al. Viral load kinetics of SARS-CoV-2 infection in first two patients in Korea. *J Korean Med Sci.* 2019;35(7).
27. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-9.
28. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan , China : a retrospective cohort study. *Lancet [Internet].* 2020;395(10229):1054-62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
29. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para la gestión de muestras durante la pandemia del SARS-CoV-2 (COVID-19) en Colombia. [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/RID/lineamiento-gestion-muestras-covid-19-t.pdf>
30. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Universidad de Antioquia. Guía de padres y cuidadores para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años. 2.
31. Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and outcomes of coronavirus infection in children: The role of viral factors and an immunocompromised state. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(1):21-8.
32. Herrera M., Arenas J., Rebolledo M., Barón J., De León J., Yomayusa N., Álvarez-Moreno C., Malinger G., Guía Provisional de la FIMMF para la Embarazada con Infección por Coronavirus (COVID-19), control prenatal, precauciones para unidades de diagnosis.
33. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses.* 2020;12(2):1-16.
34. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;
35. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;
36. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos provisionales para la atención en salud de las gestantes, recién nacidos y para la lactancia materna, en el contexto de la pandemia de COVID-19 en Colombia. [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos_y_procedimientos/GIPS14.pdf
37. Shalish W, Lakshminrusimha S, Manzoni P, Kesler M, Sant'Anna GM. COVID-19 and Neonatal Respiratory Care: Current Evidence and Practical Approach. *Am J Perinatol.* 2020;
38. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics.* Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2020.
39. Zhejiang University School of Medicine. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment Compiled According to Clinical Experience [Internet]. 2020. Available from: <https://amp.issuu.com/visual-stories/EipsHLM2XXQ>
40. Sociedad Española de Neonatología (2020). Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. versión 5.0, marzo (2020). Disponible en https://www.seneo.es/images/site/noticias/home/Recomendaciones_SENeo_SARS-CoV.
41. Liang T. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. First Affil Hosp Zhejiang Univ Sch Med Compil Accord to Clin Exp. 2020;
42. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. El programa de inmunización en el contexto de la pandemia de COVID-19, versión 2 (24 de abril del 2020) [Internet]. OPS; 2020 Apr [cited 2020 May 8]. Available from: <https://www.paho.org/en/technical-documents->
43. Chang MS, Nguyen MH. Epidemiology of hepatitis B and the role of vaccination. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(3):239-47.
44. Garcia D, Porras A, Mendoza AR, Alvis N, Navas MC, De La Hoz F, et al. Hepatitis B infection control in Colombian Amazon after 15 years of hepatitis B vaccination. Effectiveness of birth dose and current prevalence. *Vaccine.* 2018;36(19):2721-6.
45. Gomes C, Wong RJ, Gish RG. Global perspective on hepatitis b virus infections in the era of effective vaccines. *Clin Liver Dis.* 2019;23(3):383-99.
46. World Health Organization WHO. Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/april/SAGE_Highlights_MarchApril_2020.pdf

VI.4. PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO

INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

VI.4.1. ¿Hay diferencia en el período de incubación, en la duración de la transmisibilidad del virus SARS-CoV-2/COVID-19 o en las manifestaciones clínicas en los pacientes con inmunodeficiencias primarias [IDP] o secundarias [IDS] no oncológicas respecto a los pacientes sin estas condiciones?

Las inmunodeficiencias primarias [IDP] son trastornos heterogéneos de uno o más componentes del sistema inmune que predisponen a una mayor susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad y malignidad¹. Los pacientes con defectos combinados, defectos de linfocitos T [LT], linfocitos B [LB], NK, fagocitos, así como pacientes con linfopenia severa secundaria a inmunosupresión relacionada con fases iniciales de quimioterapia, en trasplantes de órganos sólidos o aquellos recibiendo terapia biológica u otra terapia inmunosupresora, presentan mayor riesgo de infecciones por microorganismos intracelulares como las virales, las cuales pueden tener un período de incubación más corto, un mayor tiempo de eliminación y ser más severas o bizarras en su expresión clínica.

Hasta el momento, la información disponible en la población pediátrica en la situación de la infección por SARS-Cov-2/COVID-19, no diferencia pacientes con IDP o inmunodeficiencia secundaria [IDS] de la población general respecto al período de incubación, duración de la transmisibilidad ni en la clínica. En la fase temprana de la epidemia de la infección por SARS-Cov-2/COVID-19 en Wuhan, de 366 menores de 16 años hospitalizados en el Tongji Hospital, 6 pacientes (1.6%) fueron detectados con el virus, todos previamente sanos².

En otro reporte de 9 lactantes entre 1 a 12 meses de edad detectados como contactos de adultos con diagnóstico comprobado, admitidos en Wuhan entre diciembre 2019 y febrero 6 del 2020, no se mencionan defectos inmunológicos de base y ninguno requirió admisión a UCIP³. En una breve revisión de Cao Q y colaboradores, mencionan una publicación en idioma local que mostró una segunda generación de infecciones en niños al 11 de febrero de 2020, en la cual de 44.672 casos totales confirmados por laboratorio, 416 fueron en menores de 10 años (0.9%), indicando un aumento concomitante con infecciones leves sin mencionar condiciones de base⁴.

En la mayor serie de casos de 2.143 niños con SARS-CoV-2/COVID-19 detectados entre enero 16 al 8 de febrero del 2020 por el CDC de la China, se describe la susceptibilidad en todas las edades con manifestaciones más leves que los adultos pero tampoco hacen referencia a estado inmune de base⁵. Adicionalmente, revisando las comorbilidades de los 44.672 casos confirmados en China continental con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que incluyeron 965 menores de 20 años, no hay información de las condiciones de base en

53 a 60% de los casos, siendo relevante una sola mortalidad en el grupo de 10-19 años y ninguna en menores de 10 años de edad. Sin embargo, Quinti I y cols. en Italia⁶, reportan 7 pacientes en edad adulta con IDP de anticuerpos en tratamiento de suplencia crónica con inmunoglobulina G endovenosa, 2 de ellos con Agamaglobulinemia (uno ligado a X y otro autosómico recesivo) y 5 con Síndrome Variable Común. Lo interesante de este reporte es que los dos casos con Agamaglobulinemia presentaron un curso benigno con TACAR sin cambios a lo basal y sin complicaciones mientras los pacientes con SCV desarrollaron un cuadro severo con compromiso inflamatorio, Síndrome de Activación Macrofágica e ingreso a UCIP requiriendo manejo intensivo que incluyó antivirales y terapia biológica antiinflamatoria como anti-IL-6, uno de ellos falleció.

Se plantea la posibilidad de que los linfocitos B disfuncionales del SVC estén jugando un papel deletéreo por la respuesta inflamatoria, en contraste con la ausencia de linfocitos B de los pacientes con Agamaglobulinemia. Una revisión sistemática de la literatura de pacientes con inmunosupresión e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por Minotti Ch y cols.⁷, identificaron principalmente pacientes con malignidad y trasplantes y aunque mencionan algunos con otra inmunodeficiencia, no identifican claramente aquellos con IDP. Este panorama preliminarmente reportado, no nos permite inferir completamente la información en esta población excepto la necesidad de la máxima protección con distanciamiento social e identificación temprana con manejo temprano y agresivo en los pacientes con SCV.

Punto de buena práctica clínica

- Se recomienda que los pacientes con IDP o IDS no oncológicas sean consultados con los especialistas o los expertos en el área de inmunología o de infectología pediátrica, permitiendo así determinar el riesgo temprano, según el defecto inmune, aunque en este momento no es posible establecer diferencias en el período de incubación.

VI.4.2. ¿Qué hacer en caso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes pediátricos o adultos con inmunodeficiencias primarias o con secundarias no oncológicas?

La información en la atención en caso de infección por SARS-Cov-2/COVID-19 en pacientes con inmunodeficiencias primarias [IDP]. Diferentes sociedades dedicadas al campo de las IDP tales como la Sociedad de Inmunología de Madrid (SICAM)⁸, la Sociedad Española de Inmunología [SEI]⁹ y el grupo de diferentes sociedades y organizaciones mundiales y regionales dedicadas a las IDP [IPOPI – ESID-INGID - APSID-ARAPID- ASID- LASID- SEAPID-ALAS]¹⁰, brindan una declaración conjunta respecto a la situación actual de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 planteando que sin contar con datos, es prudente ser cautelosos con los pacientes con IDP intensificando las medidas preventivas para evitar que se infecten. Recomiendan que dependiendo del defecto inmune

y del control de la condición específica, nos podemos ver enfrentados a mayor riesgo de complicaciones. Igualmente, debido a que algunos pacientes con IDP pueden no presentar fiebre aun después de haber contraído una infección viral severa, es importante que el equipo médico y los pacientes estén alertas ya que puede ser necesario investigar y tratar a aquellos con síntomas compatibles aún sin fiebre.

La Sociedad Española de Inmunología [SEI] y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [SEIMC] recomiendan conjuntamente evaluar el inicio precoz de tratamiento con antivirales como lopinavir/ritonavir, remdesivir o hidroxycloquina, especialmente en pacientes con inmunodeficiencias combinadas, inmunodeficiencias combinadas sindrómicas, hipogammaglobulinemia en tratamiento con inmunoglobulinas, enfermedades por desregulación inmunitaria, defectos en la actividad o número de fagocitos o con defectos en inmunidad innata.

Recomendaciones adicionales: en un documento de abril del 2020 de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias [LASID] en donde anotan 15 casos registrados en una base de datos de IDP internacional incluyendo defectos combinados, humorales, de fagocitos y autoinflamatorios, hace referencia a que la gran mayoría son menores de 45 años (13/15), con admisión hospitalaria en 7 de los 15 y, en 2 de los 7 con síndrome de dificultad respiratoria aguda, aunque todos con recuperación. Insisten en la necesidad de evitar al máximo el contagio y en caso de infección evaluar terapias disponibles para la población general basadas en la severidad clínica, siempre con el apoyo de un experto en IDP¹¹.

Punto de buena práctica:

- Se sugiere que los pacientes con IDP o con IDS no oncológicas sean atendidos de forma prioritaria en caso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y de acuerdo a defecto inmune y severidad de su presentación clínica se debe consultar con el grupo o con el experto en inmunología o infectología que lo conoce o que lo ha venido siguiendo regularmente.

VI.4.3. ¿Está indicado dar medicamentos profilácticos para prevenir la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes pediátricos con inmunodeficiencias?

Pacientes con IDP celulares o combinadas reciben medicamentos de tipo profiláctico para prevención de infecciones oportunistas¹². No hay información disponible en relación con uso de medicamentos profilácticos para prevenir la infección por el SARS-CoV-2/COVID-19 en la población general pediátrica. Existen grupos de investigación que se encuentran trabajando con péptidos inhibidores de fusión, anticuerpos monoclonales neutralizantes (mAbs) contra subunidades de la proteína S que buscan inhibir la infección de diferentes coronavirus incluyendo el SARS-CoV-2/COVID-19, todos dirigidos a desarrollar propuestas de prevención que

tomarán un tiempo para ver los resultados¹³. Sin información aún disponible es importante continuar los medicamentos dirigidos a su defecto inmune de base y consultar a su médico inmunólogo y al infectólogo.

Punto de Buena práctica:

- No se recomienda el uso de medicamentos de uso profiláctico para la prevenir la infección por el SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes pediátricos con o sin alteración inmune primaria.

VI.4.4. ¿Qué aspectos del tratamiento se deben tener en cuenta en los pacientes con inmunodeficiencias primarias durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

Las inmunodeficiencias primarias son trastornos congénitos del sistema inmune que predisponen a los afectados a infecciones frecuentes y de mayor severidad, trastornos de disregulación inmune con autoinmunidad, respuestas inflamatorias aberrantes y malignidad. Estos trastornos ocurren hasta en 1:2000 nacidos vivos. Dependiendo del defecto identificado reciben terapias específicas dirigidas por inmunólogos e infectólogos. La terapia con inmunoglobulina G está indicada en pacientes con defectos de anticuerpos solos o combinados que debe ser administrada en forma periódica para evitar riesgos infecciosos¹².

Recomendación

- Se recomienda que los pacientes con IDP en lo posible continúen recibiendo las terapias específicas de acuerdo al defecto o el tipo de inmunosupresión, si su condición lo permite siendo necesaria la consulta al especialista para definir si se suspende.

Fuerte a favor

- Se recomienda el uso de presentaciones de inmunoglobulina que permitan disminuir las visitas a los centros de salud.

Fuerte a favor

VI.4.5. ¿Qué precauciones especiales de prevención son necesarias en los pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias no oncológicas tanto en la comunidad como en el hospital durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

Según la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Inmunología (SEI)⁹, no existe hasta la fecha información suficiente sobre comportamiento del SARS-CoV-2/COVID-19 en personas con inmunodeficiencias primarias o secundarias. Se considera que la situación de cada paciente es variable y dependerá del tipo de inmunodeficiencia, la edad y enfermedades agudas y/o crónicas asociadas, entre otras. Debido a lo anterior los pacientes deben ser cuidadosos y seguir en principio las mismas recomendaciones que la población general estipuladas por la OMS y CDC¹⁴.

Recomendación

- Se recomienda tener en cuenta lo estipulado en el ítem VIII.2 de este consenso.

Fuerte a favor

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

VI.4.6. ¿Cuál es la implicación del uso de medicamentos DMARDs convencionales, inmunosupresores y DMARDs con blanco específico en pacientes inmunosuprimidos no hematológicos, con o sin infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Hasta el momento no existe evidencia científica para generar una recomendación de continuar o suspender los DMARDs Disease Modifying Antirheumatic Drugs convencionales por sus siglas en inglés (cloroquina, hidroxiclороquina, metotrexate, sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, ciclosporina), inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato) o DMARDs con blanco específico (tofacitinib, baricitinib), sin embargo, hay algunas recomendaciones para pacientes, realizadas por expertos de EULAR (European League Against Rheumatism)¹⁵, donde informa que los medicamentos inmunomoduladores son útiles para prevenir un empeoramiento de la enfermedad autoinmune de base, y cuando se suspenden, pueden generar una recaída de la enfermedad y en el caso de una posible infección por coronavirus, los expertos de esta organización comunican que aún no tienen suficiente información para ofrecer un consejo formal. Por otra parte, con respecto al efecto de estos medicamentos en un posible cuadro de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, indica que los pacientes pueden continuar tomando hidroxiclороquina y sulfasalazina, si están infectados con SARS-Cov-2¹⁶.

Los antimaláricos son considerados como medicamentos seguros en el contexto de infecciones. Un estudio de casos y controles anidado dentro de una cohorte, incluyó 23.733 pacientes con artritis reumatoide, evaluando el riesgo de infecciones graves asociadas con el uso de DMARDs convencionales, demostrando que el riesgo relativo (RR) para infecciones que requirieron hospitalización, en pacientes que usaban antimaláricos fue 1,06 (IC 95 % 0,94 – 1,19), y el RR para neumonía fue 1,06 (IC 95 % 0,92 – 1,22). Por lo anterior, concluyen que la hidroxiclороquina y la cloroquina no tuvieron asociación estadística con mayor riesgo de infección¹⁷.

Un estudio de cohorte retrospectivo con 24.530 pacientes con artritis reumatoide, determinó que estos pacientes tenían mayor riesgo de infección hospitalaria, y este riesgo variaba según el tratamiento. Se encontró que la tasa de primera infección hospitalaria fue mayor en la cohorte de pacientes con artritis reumatoide, pero el uso de hidroxiclороquina se asoció con una disminución del riesgo, con un RR ajustado de 0,74 (IC 95 % 0,62–0,89)¹⁸.

El metotrexato es un medicamento con efecto inmunomodulador más que inmunosupresor a las dosis que se prescribe para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, y no se ha asociado con infecciones oportunistas¹⁹, incluso cuando es usado con otros medicamentos como, glucocorticoides o DMARDs biológicos. La leflunomida tiene un perfil de seguridad similar a metotrexate, incluso cuando estos dos medicamentos son empleados en forma combinada²⁰. La azatioprina también ha demostrado un adecuado perfil de seguridad en cuanto a infecciones²¹, al igual que la sulfasalazina²². El micofenolato ha mostrado aumento en el riesgo de infección para algunos virus como herpes zóster²³ y citomegalovirus²⁴, sin embargo, esto se ha evidenciado en el contexto de pacientes con trasplante de órgano sólido, quienes reciben además otros medicamentos inmunosupresores. La información de seguridad del micofenolato, en cuanto a infecciones en el tratamiento de enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso sistémico, ha mostrado un perfil similar al de otros DMARDs²⁵. Algo similar al micofenolato sucede con la ciclosporina, medicamento que ha presentado aumento en el riesgo de infecciones en algunos pacientes post-trasplante²⁶, pero con mejor perfil en el contexto de enfermedades autoinmunes, dado que no se usan otros inmunosupresores potentes en forma concomitante. La ciclofosfamida se ha asociado en algunos estudios con infecciones bacterianas, virales, y gérmenes oportunistas²⁷, con un riesgo bajo de infección, pero que amerita seguimiento clínico en los pacientes que reciben este citostático para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

En general, la probabilidad de adquirir una infección grave no se incrementa de manera sustancial en los pacientes con enfermedades autoinmunes que reciben DMARDs convencionales e inmunosupresores. Los datos preliminares del registro internacional de pacientes con enfermedades reumáticas, no han evidenciado que el uso de este tipo de medicamentos se relacione con una mayor susceptibilidad de infección grave, como manifestación de la infección por SARS-Cov-2/COVID-19²⁸. La continuidad de estos medicamentos en presencia de infección viral, bacteriana o micótica, se relaciona con peores desenlaces clínicos al compararse con su discontinuación^{29–32}. Un metaanálisis que evaluó la seguridad del uso de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide, mostró que el riesgo de infecciones serias con tofacitinib, es comparable a las tasas reportadas en los estudios de terapias biológicas para artritis reumatoide³³; resultados similares a favor de seguridad en cuanto a infecciones, fueron demostrados en una revisión reciente de los estudios de baricitinib³⁴.

Varios de estos medicamentos (cloroquina, hidroxiclороquina, baricitinib y tofacitinib) han demostrado efecto sobre la interacción virus – célula en SARS-CoV-2 y está en desarrollo la evidencia de su efectividad en prevención y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Puntos de buena práctica:

Pacientes sin evidencia de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

- No suspender ni cambiar estos medicamentos en pacientes sin signos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Ver tabla VI.1.

Tabla VI.1. Tratamiento DMARD

Medicamento	Continuar (Si, No)
CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA	SI
SULFASALAZINA	SI
METOTREXATE	SI
LEFLUNOMIDE	SI
AZATIOPRINA	SI
CICLOSPORINA	SI
CICLOSPORINA	SI
MICOFENOLATO	SI
TOFACITINIB	SI
BARICITINIB	SI

- Se considera postergar la toma o aplicación de la siguiente dosis de medicamento, si el paciente se encuentra asintomático, PERO ha tenido contacto estrecho con un paciente con infección demostrada por SARS-CoV-2/COVID-19 y hasta tanto no tenga una prueba de alta especificidad negativa.
- Se sugiere que los pacientes que reciben estos medicamentos tomen todas las acciones para disminuir el riesgo de exposición a infecciones.

Recomendación

Pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

- Se recomienda que en los pacientes que reciben estos medicamentos (metotrexate, leflunomide, sulfasalazina, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, tofacitinib, baricitinib) y presenten cuadros sugestivos o confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se suspenda inmediatamente la medicación excepto para el caso de los antimaláricos (ver tabla VI.3) y no se debe reiniciar hasta que se considere controlada la infección y no haya riesgo de recaída por SARS-CoV-2/COVID-19 u otras infecciones. La valoración del riesgo-beneficio debe ser realizada por su médico tratante, en compañía del infectólogo.

Fuerte a favor

VI.4.7. En pacientes con enfermedades crónicas que requieren el uso continuo de antiinflamatorios como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticosteroides y/o colchicina, ¿Cuáles deben ser las consideraciones ante riesgo o infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Los AINES se usan continuamente en varias enfermedades, principalmente artritis inflamatorias crónicas y metabólicas, como medicamentos que controlan el dolor y modulan el proceso inflamatorio de base. En las series publicadas no se ha demostrado que el uso crónico de estos medicamentos aumente el riesgo de contagio por SARS-CoV-2/COVID-19, de allí que se sugiere continuar su uso si no hay contraindicaciones³⁵. Existe evidencia pragmática, derivada de 2 estudios realizados en presencia de infección respiratoria de cualquier tipo, que sugiere que los AINES pueden relacionarse con resultados adversos (enfermedad más prolongada y mayor número de complicaciones) cuando el paciente los continua durante el episodio de infección³⁶. Así mismo, estudios observacionales han encontrado aumento del riesgo, ya elevado, de infarto agudo de miocardio y ataque cerebrovascular agudo, en pacientes que simultáneamente reciben AINES y tienen infección respiratoria³⁷. En pediatría, un estudio de casos y controles encontró relación entre el consumo de AINES y desarrollo de empiema pleural en presencia de neumonía adquirida en la comunidad, (OR, 2.79; IC 95%, 1.40–5.58)³⁸. Otros estudios, en adultos y niños, en presencia de neumonía, han encontrado mayor riesgo de complicaciones supurativas como absceso pulmonar, derrame pleural y diseminación de la infección si hay consumo de AINES en los días iniciales de la infección respiratoria³⁹.

Los glucocorticoides tradicionalmente han sido la base del manejo de múltiples enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo enfermedades autoinmunes sistémicas (LES, artritis reumatoide, vasculitis y miopatías inflamatorias) y enfermedades órgano específicas (enfermedad Inflamatoria Intestinal, psoriasis, uveítis, polineuropatías). En pacientes que reciben glucocorticoides crónicamente los estudios aleatorizados no han demostrado mayor impacto sobre el riesgo de desarrollo de infecciones virales, aunque estudios de cohortes y casos y controles si han reportado aumento en las tasas de infección en estos pacientes, principalmente cuando se usan dosis altas. La mayoría de estas infecciones son de etiología bacteriana, aunque algunos autores han encontrado mayor frecuencia de infecciones virales, como herpes zoster. Considerando lo anterior, la mayoría de expertos y sociedades no recomienda suspender la corticoterapia crónica en presencia de la pandemia, aunque parece razonable disminuir la dosis de manera progresiva, garantizando el equilibrio entre el control de la enfermedad crónica y los riesgos de infección.

En múltiples estudios se ha encontrado el desarrollo de insuficiencia suprarrenal relativa en el contexto de sepsis, lo que sumado al riesgo de insuficiencia suprarrenal aguda por privación glucocorticoide, obliga a mantener la terapia

con esteroides bajo dosis de estrés para compensar la alteración de la homeostasis del paciente y evitar el colapso circulatorio y otras complicaciones derivadas de la supresión del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal. Considerando los antecedentes de aumento de mortalidad al usar dosis altas de glucocorticoides en infección activa por los virus de la influenza, SARS y MERS, se ha recomendado usar la dosis más baja posible ajustada al estado del paciente (10 mg/día de prednisona o sus equivalentes)⁴⁰⁻⁴³.

Por su acción sobre la polimerización de los microtúbulos y la inhibición no selectiva del inflamasoma NLRP3, la colchicina tiene acción antiinflamatoria importante y ha sido el pilar del manejo de la artritis gotosa durante mucho tiempo. También se emplea con frecuencia en otras patologías inflamatorias como vasculitis, esclerosis sistémica, cirrosis biliar primaria, fibrosis pulmonar, amiloidosis, dermatitis herpetiforme, pericarditis y otras artritis por microcristales. Además, se emplea con frecuencia para la prevención del síndrome post pericardiotomía y la fibrilación auricular después de cirugía cardiovascular o procedimientos de ablación, y se ha demostrado su efectividad en la disminución de eventos isquémicos cardiovasculares al ser administrada a dosis bajas en los primeros 30 días post infarto agudo de miocardio⁴⁴. No hay evidencia de que su uso favorezca el desarrollo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, aunque debe tenerse en cuenta que el uso a dosis altas puede relacionarse con neutropenia.

Por su acción antiinflamatoria y la posible reducción en el número de citocinas proinflamatorias, se ha postulado que colchicina podría tener impacto en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 al disminuir la tormenta de citocinas asociada que lleva al desarrollo de injuria pulmonar y cardíaca. Existen varios protocolos en curso para evaluar esta hipótesis (45,46). A la fecha no se pueden emitir recomendaciones sobre su impacto en SARS-CoV-2/COVID-19.

Recomendaciones

- Se recomienda en pacientes con enfermedades reumáticas que requieren el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES) continuar su uso. Si hay síntomas de infección respiratoria se deben suspender tempranamente.

Fuerte a favor

- Se recomienda continuar la terapia crónica de glucocorticoides que reciben los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas o bajo suplencia adrenal. Deben usarse con la dosis más baja posible para controlar la enfermedad, independiente de la exposición o el estado de infección. En presencia de uso crónico de estos medicamentos e infección concomitante por SARS-CoV-2/COVID-19, los glucocorticoides no se deben suspender abruptamente y deben ser mantenidos ajustando la dosis al estrés fisiológico que sufre el paciente.

Fuerte a favor

- Se recomienda continuar la terapia con colchicina en pacientes que la reciben crónicamente.

Fuerte a favor

VI.4.8. ¿Cuál es la implicación del uso de inmunoglobulina en pacientes inmunosuprimidos no hematológicos infectados por SARS-CoV-2/COVID-19?

No se ha demostrado que el uso de inmunoglobulina aumente el riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, y dado su perfil de seguridad puede continuarse en caso de infección. Se ha encontrado en series de casos que la inmunoglobulina intravenosa temprana sumada a una terapia de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular podría mejorar desenlaces y pronóstico. En este momento están en desarrollo estudios prospectivos para determinar su eficacia. La dosis recomendada es 0,3-0,5g/kg por día durante 5 días para interrumpir la cascada de factores inflamatorios en una etapa temprana de la enfermedad⁴⁷⁻⁵³.

Recomendación

- Se recomienda que los pacientes que reciben crónicamente inmunoglobulina para el tratamiento de enfermedades autoinmunes deben continuar el tratamiento, incluso ante sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

VI.4.9. ¿Cuál es la implicación del uso de terapias biológicas en pacientes inmunosuprimidos no hematológicos infectados por SARS-CoV-2/COVID-19?

La terapia biológica (también llamada inmunoterapia o terapia inmunomoduladora, terapia modificadora de la respuesta biológica o bioterapia) utiliza al sistema inmunológico del organismo para combatir una enfermedad determinada, pero esto conlleva inmunosupresión al paciente de intensidad variable según el agente. Los blancos de la terapia biológica en pacientes no hemato-oncológicos y los agentes que los afectan incluyen:

- ▶ Agentes que inhiben citocinas proinflamatorias:
 - Inhibidores del factor de necrosis tumoral- α σ anti TNF- α (anti tumor necrosis factor- α): adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab,
 - Inhibidores de interleucina (IL)-1: Anakinra, canakinumab
 - Inhibidores de interleucina (IL)-6: Tocilizumab
 - Inhibidores de interleucina (IL)-12 y 23: Ustekinumab
 - Inhibidores de interleucina 17a: Ixekizumab, Secukinumab,
- ▶ Agentes contra células B, incluyen:
 - Anti-CD20: Rituximab
 - Anti factor activador de linfocitos B o estimulador de linfocitos B y el anti-ligando inductor de proliferación: Belimumab
- ▶ Agentes con acción en la coestimulación: Abatacept
- ▶ Agentes contra Linfocitos T intestinales: Vedolizumab
- ▶ Inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión: Natalizumab

Estos medicamentos se emplean en diversas patologías sistémicas, como lupus, artritis reumatoide, y otras enfermedades autoinmunes, y algunas enfermedades con compromiso sistémico y manifestación de predominio en un sistema como son la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal, la uveítis y la psoriasis. Se ha encontrado que la mayoría de estas terapias aumentan el riesgo de infección en general, y de infecciones específicas como tuberculosis (anti-TNF).

Con la literatura publicada, no hay evidencia o experiencia contundente sobre el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes no hematooncológicos que reciben terapias biológicas. Los estudios realizados en China o Italia⁵⁴ y los registros mundiales que han surgido no señalan que los pacientes que reciben estos medicamentos tengan un comportamiento diferente a la de pacientes que no los reciben⁵⁵. La mayoría de las sociedades científicas que tratan pacientes con las enfermedades mencionadas, sugieren no suspender las terapias biológicas a los pacientes si no hay clínica de infección, ante el riesgo de descompensar gravemente la enfermedad de base^{56,57}. Debe tenerse en cuenta, además, que estos medicamentos tienen vidas medias prolongadas e intervalos de administración periódicos de acuerdo con la indicación⁵⁸.

En ausencia de clínica de infección, pero con contacto estrecho con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tampoco hay descripciones en la literatura, pero ante el riesgo de desarrollo de infección y el efecto inmunosupresor vigente, varias sociedades sugieren suspender temporalmente la terapia, o "retrasar" la aplicación de la siguiente dosis, mientras ocurre el tiempo de latencia de una posible infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Esto depende del esquema de medicación de cada paciente y debería ser ajustado por sus médicos tratantes.

En general, ante la presencia de cualquier infección en pacientes que reciben terapias biológicas se debe evaluar la suspensión temporal de la medicación, pero esto depende del estado de enfermedad y complicaciones de la misma. El reinicio de la medicación deberá realizarse cuando se haya definido que el individuo está curado y no hay riesgo de reinfección o recaída, idealmente siempre bajo la autorización de la especialidad tratante de su enfermedad de base y en conjunto con infectología⁵⁹.

Punto de buena práctica:

Pacientes asintomáticos

- Se considera no suspender ni cambiar la medicación actual (abatacept, adalimumab, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, Ixekizumab, y natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab y vedolizumab), sin signos de infección.
- Se considera postergar la aplicación de la siguiente dosis de abatacept, adalimumab, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, Ixekizumab, y natalizumab, rituximab, secukinumab, to-

cilizumab, ustekinumab y vedolizumab, si el paciente se encuentra asintomático PERO ha tenido contacto estrecho con un paciente con infección demostrada con SARS-CoV-2/COVID-19 y hasta tanto no tenga una prueba de alta especificidad negativa.

- Se considera que los pacientes que reciben medicamentos como abatacept, adalimumab, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, Ixekizumab, y natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab y vedolizumab tomen todas las acciones para disminuir su riesgo de exposición a infecciones.

Recomendaciones

Pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

- Se recomienda que los pacientes que reciben medicamentos como abatacept, adalimumab, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, Ixekizumab, y natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab y vedolizumab, que presentan **CUADROS LEVES** sugestivos o confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, de común acuerdo con su médico tratante, aplacen la aplicación de la siguiente dosis de medicación hasta que se considere que la infección este controlada sin riesgo de complicaciones. Este periodo puede oscilar entre 30 y 45 días después de adquirir la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

- Se recomienda que los pacientes que reciben medicamentos como abatacept, adalimumab, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, Ixekizumab, y natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab y vedolizumab, que presenten **CUADROS GRAVES O CRÍTICOS** sugestivos o confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sea suspendida inmediatamente la medicación y no se debe reiniciar hasta que se considere controlada la infección y no haya riesgo de recaída por SARS-CoV-2/COVID-19 u otras infecciones. La valoración del riesgo beneficio de su reinicio debe ser realizada por su médico tratante, en conjunto con infectología.

Fuerte a favor

VI.4.10. ¿Los pacientes con enfermedades hematológicas u oncológicas se encuentran en mayor riesgo para desarrollar complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Con la literatura publicada a la fecha no se dispone de evidencia contundente sobre el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes hemato-oncológicos, sin embargo, con el conocimiento de epidemias previas por virus respiratorios, este grupo de pacientes que reciben quimioterapia citotóxica, radioterapia o cirugía oncológica,

pueden tener mayor susceptibilidad para desarrollar la infección, progresar y presentar enfermedad grave comparado con la población general.

En este momento, solo se cuenta con información derivada de una serie prospectiva de 2.007 casos confirmados de SARS-CoV-2/COVID-19 que necesitaron hospitalización en China⁶⁰, se excluyeron 417 individuos por datos insuficientes y de 1.590, de los cuales 18 (1%) presentaban historia de cáncer, entre los cuales el cáncer de pulmón fue el más frecuente (28%), 25% habían recibido quimioterapia o habían sido sometidos a cirugía durante el último mes y 75% eran sobrevivientes de cáncer en seguimiento. En esta serie, los pacientes con cáncer presentaron mayor riesgo de complicaciones (como requerimiento de ventilación invasiva o muerte), comparados con los pacientes sin cáncer, 39 vs 8% ($p=0.0003$). La edad avanzada fue el principal factor de riesgo para presentar complicaciones (OR 1-43, 95% IC 0.97-2.12; $p=0.072$) y el deterioro clínico fue más rápido 13 días vs 43 días. Sin embargo, en una carta al editor⁶¹ que se publica más adelante, se hacen algunas objeciones a esta primera observación entre las que se describe que el tamaño de la muestra es pequeña, heterogénea, el 72% tenían antecedente de cirugía oncológica y no se describen datos sobre cáncer hematológico, ni neutropenia, por lo que se queda a la espera de conocer nueva información.

En todo caso y considerando que este es un grupo especial de pacientes inmunosuprimidos por la enfermedad de base y los tratamientos que reciben y por la gravedad de los desenlaces fatales, varias sociedades y asociaciones internacionales han emitido recomendaciones de expertos^{14,62-68}.

Punto de buena práctica:

Se recomienda considerar a los pacientes hemato-oncológicos como pacientes de alto riesgo de complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

VI.4.11. ¿Qué ajustes en los esquemas de tratamiento antineoplásico para pacientes hematológicos son necesarios durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

Dada la naturaleza inmunosupresora de las terapias para manejo de neoplasias hematológicas y tumores sólidos, es de esperarse una mayor frecuencia de infección severa en poblaciones de pacientes con estas patologías^{69,70}. Se des-

cribe en China una mayor incidencia de eventos severos, por ejemplo ingreso a unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y muerte; 39% para pacientes con cáncer versus 8% en aquellos sin esta patología⁷¹. No hay datos grandes en pacientes con neoplasias hematológicas, no obstante, la consideración de vulnerabilidad de estas poblaciones a la infección por el virus es válida

Las descripciones de series de casos analizados en China demuestran alteraciones hematológicas, fundamentalmente linfocitopenia, especialmente en la fase temprana de la enfermedad. Se identificaron conteos absolutos de linfocitos totales disminuidos. El análisis inicial de 38 pacientes del Hospital Zhongnan demostró un recuento de linfocitos promedio de 870 x mm³ (240-2.270 x mm³). El estudio de Guan W et al.⁷², descriptivo observacional con datos de 1.099 pacientes confirmados por laboratorio identificó la presencia de linfocitopenia en el 83,2% de los pacientes en la admisión. Adicionalmente, en pacientes más severos se observaron elevaciones del dímero-D con coagulopatía.

Qin C, Zhou L, Hu Ziwei et al.⁷³ estudiaron en una cohorte retrospectiva de 452 pacientes consecutivos con confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y de estos 286 (63,3%) clasificados como severos, encontrando conteos absolutos de linfocitos disminuidos de 800 x mm³, con proporción neutrofilo/linfocito aumentadas 5,5 vs 3,2; $p<0,001$. En 44 pacientes se realizaron análisis de poblaciones linfocitarias por citometría de flujo, observando disminuciones de células B, células T y células NK, más profundas en los casos severos (743,6 vs 1.020,1 /ul; $p= 0,032$). Las poblaciones de linfocitos T en particular mostraron disminuciones de hasta el 50% contra el valor de referencia (461, 6 vs 663,8/ul; $p= 0,027$). Los recuentos de linfocitos CD4 con disminución más pronunciada igualmente para los casos severos (285,1 vs 420,5/ul; $p=0,027$).

El grupo de pacientes con cáncer en este estudio correspondió a 10 pacientes en total (0,9%), encontrando 7 casos en el grupo clasificado como no severo y 3 en el severo, adicionalmente se incluyeron en el análisis dos casos con desorden coexistente referenciado como inmunodeficiencia, los dos en el grupo de no severos.

La tabla a continuación resume las recomendaciones actuales según el momento clínico de la enfermedad hematológica y oncológica⁷⁴.

Tabla VI.2. Resumen de recomendaciones en paciente hematooncológico.

Escenario clínico	Estrategia	Procedimientos
Paciente sin tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención. • Ampliar tiempo de controles de seguimiento. • Consulta de control vía telefónica o telemedicina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Educación sobre medidas para prevenir contagio por SARS-CoV-2/COVID -19.
Pacientes con Cáncer temprano y neoplasias hematológicas de diagnóstico reciente candidatos a tratamiento curativo (neoadyuvante, adyuvante y Cirugía; inducciones para leucemias agudas, linfomas y mielomas), pacientes con Aplasia severa de Médula Ósea recién diagnosticados.	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención. • Ofrecer tratamiento prioritario del Cáncer /enfermedad hematológica, evaluando riesgo/beneficio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lo anterior. • Limitar contacto social. • El Personal médico debe usar equipo protector personal. • Monitoreo estricto de toxicidad y síntomas de SARS-CoV-2/ COVID-19
Pacientes con neoplasias hematológicas indolentes (MM indolente de alto riesgo, MM con recaída bioquímica sin CRAB, linfoma folicular con baja carga tumoral, etc.) en quienes de otra forma se hubiera considerado un tratamiento temprano.	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención. • Tratamiento siguiendo las recomendaciones dadas por sociedades científicas (horas de baja afluencia de pacientes, infusión de medicamentos en salas ambulatorias por lo menos a 2 metros entre pacientes evitando el contacto social). • Posponer el inicio de la terapia hasta cuando sea estrictamente necesario. 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitar el contacto social. • El equipo de salud de Hematología debe usar el equipo de protección adecuado. • Evaluar estrechamente potenciales toxicidades derivadas del tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 • Mantener las mismas medidas mencionadas en el contexto anterior.
Pacientes con enfermedades hematológicas en terapia de mantenimiento o consolidación	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención. • Evaluar riesgo/beneficio de los tratamientos de mantenimiento en cada caso particular. • Hacer modificaciones a la terapia de mantenimiento destinadas a disminuir la necesidad de acceso a servicios de salud. 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitar el contacto social. • El equipo de salud de Hematología debe usar el equipo de protección adecuado. • Evaluar estrechamente potenciales toxicidades derivadas del tratamiento y de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 • Mantener las mismas medidas mencionadas en el contexto anterior. <ul style="list-style-type: none"> - Considerar suspender los mantenimientos para Linfoma Folicular, Linfoma del Manto, Linfoma Marginal. - Considerar cambio de mantenimiento con Bortezomib o Carfilzomib a terapias orales si el perfil del paciente lo permite (no refractarios a Lenalidomida o neuropatía que contraindique Talidomida, Ixazomib cuando esté disponible). - En pacientes con LMA en remisión con enfermedad mínima residual negativa considerar diferir las consolidaciones con HIDAC de acuerdo al comportamiento pandémico, disponibilidad de camas, disponibilidad de productos sanguíneos y equipo médico.
Pacientes con Cáncer metastásico, o enfermedad refractaria/resistente en tratamiento con intención paliativa.	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención. • Ofrecer tratamiento prioritario del cáncer , evaluando riesgo/ beneficio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lo anterior. • Retrasar tratamiento si no se compromete el control tumoral. • Si se administra terapia oral, ofrecer por 2-3 ciclos con monitoreo telefónico. • Utilizar telemedicina para control mensual. • Evaluar activamente sintomatología relacionada con toxicidad asociada a la terapia en los casos de seguimiento por telemedicina.
Candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos y pacientes trasplantados.	<ul style="list-style-type: none"> • Tener en cuenta en forma individualizada las condiciones propias del paciente en relación con su riesgo de complicaciones y recaída, y por otra parte las condiciones del centro trasplantador, relacionadas con el acceso a pruebas, componentes sanguíneos y capacidad hospitalaria. 	<ul style="list-style-type: none"> • Educación sobre medidas para prevenir contagio por SARS-CoV-2/COVID -19. • Limitar contacto social. • El Personal médico debe usar equipo protector personal. • Monitoreo estricto de toxicidad y síntomas de SARS-CoV-2/ COVID-19 • Considerar diferir o suspender trasplantes de consolidación en mieloma u otras patologías donde el beneficio en términos de supervivencia global sea dudoso. • Considerar suspender AutoPTH en pacientes con Linfoma del Manto que hayan recibido ARA-C en la primera línea. • Considerar no consolidar con AutoTPH pacientes con linfoma en remisión cuya indicación sea alto riesgo (IPI alto, linfomas T, etc.). • Considerar limitar la realización de trasplantes alogénicos en poblaciones de alto riesgo de toxicidad y enfermedad injerto contra huésped, o que requieran ATG en el acondicionamiento (uso estricto de escalas de comorbilidad y riesgos).

Puntos de buena práctica:

- Se recomienda evaluar la continuidad de la terapia de manera individualizada según los factores de riesgo de cada paciente, la toxicidad y la intención del tratamiento oncológico, favoreciendo el uso de tratamientos orales que permitan reducir las visitas hospitalarias.
- Se recomienda que la quimioterapia altamente mielosupresora, con alto impacto en supervivencia y beneficio a corto plazo debe ser ofrecida bajo la consideración de un escenario curativo teniendo en cuenta la relación riesgo y beneficio en cada caso particular.
- Se recomienda ofrecer terapia sistémica neo/adyuvante para tumores sólidos teniendo en cuenta evaluar riesgo beneficio en cada caso particular.
- Se recomienda considerar la interrupción temporal de tratamientos de soporte en los que se incluyen bifosfonatos para mieloma múltiple, denosumab, flebotomías, según criterio médico.
- Se recomienda que la formulación de medicamentos orales en los pacientes con enfermedad controlada se realice hasta por 3 a 6 meses, según criterio médico y estabilidad clínica.
- Se recomienda que las condiciones para continuar, modificar o interrumpir las terapias oncológicas sean evaluadas en el contexto de cada paciente, teniendo en cuenta el estado de la enfermedad, la respuesta tumoral, la comorbilidad, la intención, y la toxicidad asociada al tratamiento.
- Se sugiere que los aseguradores en salud, entendiendo la situación actual, implementen métodos de autorización de estudios y procedimientos, y despacho de medicamentos, sin que los pacientes tengan que asistir a las instalaciones físicas de la entidad, y minimicen los trámites y negaciones relacionados con la atención a pacientes oncológicos. Las IPS y EPS deben implementar mecanismos de autorización interna, que eviten al paciente cualquier trámite presencial” de acuerdo al comunicado de la Asociación Colombiana de Oncología y Hematología.

En el contexto de las neoplasias hematológicas:

Recomendación

- Se recomienda que la terapia de mantenimiento con intención no curativa (rituximab u el obinotuzumab en linfoma folicular o linfoma de células del manto), así como bortezomib de mantenimiento en mieloma múltiple sea suspendida temporalmente durante la pandemia, evaluando riesgo- beneficio y considerando el cambio a terapias de mantenimiento oral que disminuyan las visitas a la institución de salud.

Fuerte a favor

- Se recomienda evaluar el riesgo beneficio de continuar terapias de consolidación una vez se haya alcanzado respuesta completa a la inducción, teniendo en cuenta la evolución del estado de pandemia, y los riesgos de recaída, infección y complicaciones, a juicio del médico tratante.

Fuerte a favor

VI.4.12. ¿Deben considerarse las interacciones medicamentosas en la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

A la fecha existe poca evidencia que soporte una terapia específica contra el SARS-CoV-2/COVID-19. Varias publicaciones han reportado casos anecdóticos de terapias efectivas contra neumonía asociada a SARS-CoV-2/COVID-19 y otros reportes de estudios in vitro, teniendo mayor relevancia aquellos que utilizan combinaciones de antivirales con Cloroquina^{75,76}.

Al no existir guías de práctica clínica, ni estudios clínicos aleatorizados, ni lineamientos claros sobre la terapia estándar o de más alta eficacia en los casos severos de SARS-CoV-2/COVID-19, no existen por lo tanto recomendaciones publicadas basadas en las interacciones medicamentosas que las terapias puedan tener en pacientes inmunosuprimidos, ya sean terapias biológicas, dirigidas o agentes citotóxicos, además de antibióticos que puedan usarse en casos en los que se considera una sobreinfección bacteriana en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19.

A la fecha no hay evidencia específica respecto a complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 asociada a cualquier cáncer o régimen de quimioterapia o terapia sistémica. Si bien la casuística reportada de SARS-CoV-2/COVID-19 y cáncer es bastante baja, el riesgo es real y se debe continuar el trabajo de asegurar la baja transmisibilidad dentro de la comunidad⁷⁷. Una serie prospectiva de una cohorte de 1.571 pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 demostró que 18 de ellos con antecedentes de cáncer, tenían al parecer una mayor incidencia de complicaciones, definido como la necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica o muerte, comparados con los demás pacientes. Sin embargo, en una carta al editor publicada en Lancet Journal, se concluye que esta observación no es suficiente para concluir que los pacientes con cáncer tengan un riesgo mayor de complicaciones debido a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Estos datos son netamente informativos, teniendo en cuenta los 18 pacientes con antecedente de cáncer, parece ser una muestra pequeña comparada con la totalidad de la cohorte. Por otra parte, existe mucha heterogeneidad en los tipos de cáncer y comportamiento biológico y clínico dentro de estos pacientes, con cursos de enfermedades que iban de 0 a 16 años, con estrategias de tratamiento muy diversas. El 50% de estos pacientes llevaban más de 4 años con enfermedad, indicando que probablemente varios de ellos ya estaban curados^{61,71}.

Existe preocupación dentro de la comunidad científica sobre la desventaja que pueda existir dentro de algún grupo de pacientes tratados con una terapia específica en términos de potencial de presentar complicaciones por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En particular se ha discutido en foros, el riesgo que tengan los inhibidores de tirosina quinasa y los inhibidores inmunes dirigidos “checkpoint inhibitors”. A la fecha no existe evidencia que soporte un mayor riesgo de complicaciones por SARS-CoV-2/COVID-19 dentro de alguna terapia específica contra algún tipo de cáncer⁷⁸.

En cuanto a pacientes con neoplasias, que se encuentren en tratamiento activo y presenten casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la conducta clínica debe individualizarse, teniendo en cuenta factores clínicos, paraclínicos y pronóstico oncológico. Existen reportes de caso, de pacientes con neoplasias que lograron continuar su tratamiento oncológico con inhibidores de tirosina quinasa, porque la condición y evolución clínica del paciente así lo permitió. Por lo tanto, el debate de si los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y cáncer deben descontinuar la terapia antineoplásica continúa⁷⁹.

La pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 ha ocasionado cambios rápidos en el entorno de atención del paciente y ha creado oportunidades de aprendizaje y mejoramiento para los centros de atención en cáncer. La meta última es y siempre será continuar dando atención de forma compasiva y segura para los pacientes con cáncer. Para muchos de nosotros esta ocasión se ha convertido en un reto de cuidado en salud para nuestra generación, una situación que la terapéutica en cáncer moderna nunca había enfrentado⁷⁷.

Recomendación

- Se recomienda evaluar permanentemente las interacciones medicamentosas de los pacientes con diagnóstico de cáncer que requieran de terapias adicionales como consecuencia de complicaciones por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con su terapia antineoplásica de base.

Fuerte a favor

VI.4.13. ¿Qué consideraciones se deben tener para transfusión de hemoderivados como terapia de soporte en paciente hemato-oncológico para evitar las complicaciones en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

A medida que avanza la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 existen más casos documentados de infecciones asintomáticas, por lo que la seguridad en el manejo de hemoderivados requiere ser considerada a pesar que el mayor riesgo de complicaciones sea de índole respiratoria.

Si bien existe poca información disponible sobre la transmisibilidad del virus en términos de viremia, datos extrapolados de otros brotes de otros coronavirus en el pasado pueden darnos indicios sobre el comportamiento del mismo. Estudios previos indican que el ARN viral puede ser detectado del plasma o suero de los pacientes infectados con SARS-CoV, MERS-CoV o SARS-CoV-2, sin embargo, la detección del ARN por reacción en cadena polimerasa (PCR) no es equivalente a la detección del virus intacto con capacidad patogénica, aunque la aparición de este ARN pueda darse durante periodos distintos después del inicio de los síntomas⁸⁰⁻⁸⁵.

Aunque la Organización Mundial de la Salud aclaró en 2003 que no se documentaron casos de SARS-CoV-2/COVID-19 por transmisión debida a derivados sanguíneos transfundi-

dos, hubo un riesgo teórico de transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19 a través de transfusiones^{13,14}. También hacen hincapié en qué si bien los datos disponibles evidenciaban detección de RNA en plasma de personas tanto asintomáticas, como personas con enfermedad activa, recomendaban tener particular precaución en diferir la donación de sangre en individuos que vinieran de zonas con altas tasas de transmisión local. Además, los donantes debían reportar al momento de la donación si fueron diagnosticados, o fueron considerados casos sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 dentro de un mes después a la donación en cuyo caso debe establecerse desde el principio una estrategia de contacto para rastrear el donante, a los receptores así como a las unidades no transfundidas^{85,86}.

En el 2012 fue diagnosticado el primer caso de infección por el virus MERS aislado de un paciente en Arabia Saudí⁸⁴. En un estudio de carga viral en diferentes muestras realizado en 37 pacientes diagnosticados con MERS, encontraron que por lo menos el 50% de ellos tenían muestras séricas a las que se les realizó estudios para la detección de RNA viral durante los primeros 7 días después del diagnóstico, con variaciones en la carga viral con rangos entre $2,1 \times 10^2$ a $2,51 \times 10^5$ copias/mL en las muestras tomadas en tracto respiratorio superior, inferior, heces y orina. Sin embargo, los investigadores no fueron capaces de aislar el virus de las muestras séricas. Por lo tanto, no es claro si el virus MERS podría sobrevivir en el suero, y la sangre del paciente por lo tanto parecería no ser infecciosa⁸⁷.

En las recomendaciones dadas por la American Association of Blood Banks (AABB), se hacía énfasis en que las personas de alto riesgo de infección por MERS-CoV, debían diferir la donación con criterios similares a los propuestos durante el brote de SARS: 14 días desde la última exposición o 14 días después del ingreso a los Estados Unidos en caso de provenir de una zona de alto riesgo, o 28 días después de la resolución completa de síntomas y cese del tratamiento. Estas recomendaciones fueron hechas, teniendo en cuenta que la detección del virus en sangre fue rara, y en todos los casos, la carga viral sérica fue baja^{61,80,81}.

En el caso particular del actual brote de SARS-CoV-2/COVID-19, en enero de 2020 el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y la AABB publicaron un documento para evaluar la seguridad en las transfusiones durante el brote hecho ahora pandemia. El ECDC recomienda diferir la donación de sangre y células durante 21 días después de una posible exposición con un caso confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19 proveniente de Wuhan, China, como forma de precaución, aproximándose de esta manera a la recomendación hecha años atrás durante los brotes de SARS-CoV y MERS-CoV⁸⁸. La AABB, ECDC y FDA no sugieren por ahora tomar ninguna acción concerniente a la colecta de sangre como tal, ni a realización de pruebas durante esta, ya que no existen datos que sugieran un riesgo considerable de transmisión asociada a transfusión del SARS-CoV-2/COVID-19^{84,89}.

Sin embargo, hay varios puntos que deben aclararse. El ARN viral en plasma o suero puede ser detectado en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 durante los primeros 2 o 3 días después del inicio de los síntomas. La mayoría de los pacientes, sobre todo los adultos jóvenes que sean potenciales donantes, presentan generalmente síntomas más leves que los adultos mayores. Los pacientes que son portadores asintomáticos (que han sido previamente identificados alrededor del mundo), son quienes pueden potencialmente acercarse más frecuentemente a los centros de donación. La tasa de infección de pacientes que se encuentran en periodo de incubación permanece incierta, y no hay datos concretos sobre la carga viral en plasma, suero o linfocitos entre los pacientes que se encuentran en periodo de incubación. Sin embargo, se debe ser cuidadoso con la evaluación de cualquier medida que implique diferir la donación y el método de selección de donantes, tamizaje para ARN SARS-CoV-2, pruebas para la medición de anticuerpos para el virus y el método de inactivación de patógenos en productos sanguíneos⁸⁴.

Las últimas actualizaciones disponibles en los sitios web de la FDA y la AABB del 11 y 6 de marzo del año en curso respectivamente, manifiestan que si bien el potencial de transmisión del SARS-CoV-2/COVID-19 a través de transfusión de componentes sanguíneos es desconocido a la fecha, los virus respiratorios no se transmiten generalmente por transfusiones de hemoderivados ni mucho menos durante el proceso de donación. Además, tampoco se han documentado casos de infección a través de transfusiones durante otros brotes de coronavirus en las últimas dos décadas (SARS, MERS-CoV). Por lo tanto, se considera que, con la evidencia disponible a la fecha, las personas no están en riesgo de contraer SARS-CoV-2/COVID-19 a través de transfusión de componentes sanguíneos ni mucho menos durante el proceso de donación por se.

Las medidas de tamizaje y de elección de donantes que se hacen rutinariamente, deben encaminarse a evitar la donación de individuos con infecciones respiratorias evidentes de forma clínica. Por ejemplo, los donantes de sangre deben estar en buena condición de salud y tener una temperatura normal el día de la donación. A la fecha, ni la FDA ni la AABB recomienda usar pruebas de laboratorio para tamizar a donantes sanos. Basados en la información disponible, la detección de SARS-CoV-2/COVID-19 en muestras de sangre ha sido evidenciada únicamente en pacientes severamente enfermos y no en pacientes asintomáticos. Sin embargo, es claro que algunos bancos de sangre considerarán diferir donantes como respuesta al brote de SARS-CoV-2/COVID-19 y seleccionarlos ahora solo por su sitio de procedencia puede no ser factible.

Por otra parte, los centros de donación deben promover la educación de personas para fomentar el auto-diferimiento o el auto-desistimiento de donación si algún potencial donante ha tenido a su cargo, o ha vivido o ha tenido contacto estrecho con individuos diagnosticados o sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o la misma persona

haber sido sospechosa o confirmada con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Por ahora se sugiere que las personas deben restringir la donación de componentes sanguíneos por lo menos 28 días después de la resolución de síntomas después del diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 o 28 días después del último posible contacto estrecho o exposición con una persona positiva para SARS-CoV-2/COVID-19. Además, es mandatorio actualizar los datos e instrucciones post-donación de todos los donantes de componentes sanguíneos para reportar un diagnóstico posterior de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tan pronto como sea posible con el banco de sangre. Los bancos de sangre también deben considerar recuperar y poner en cuarentena los componentes sanguíneos recolectados en los 28 días anteriores o posteriores al inicio de los síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o recolectados en los 28 días anteriores o posteriores a la posible exposición a pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19^{90,91}.

Recomendaciones

- Se recomienda incentivar la donación de sangre y/o hemoderivados en individuos sanos y asintomáticos respiratorios, fomentando un rol voluntario de responsabilidad social que permita mantener las provisiones de unidades disponibles una vez que la capacidad y cantidad de donantes pueda verse seriamente disminuida.

Fuerte a favor

- Se recomienda indagar sobre sintomatología respiratoria en donantes de sangre y/o hemoderivados, así como la toma de su temperatura corporal en el momento previo a la colecta con el fin de evitar la donación de pacientes con signos y síntomas de infección respiratoria.

Fuerte a favor

- Se recomienda No usar pruebas de laboratorio para tamizar a donantes sanos. Las medidas de tamizaje y de elección de donantes que se hacen rutinariamente, deben encaminarse a evitar la donación de individuos con infecciones respiratorias evidentes de forma clínica. La selección de donantes solo por su sitio de procedencia puede no ser factible en el contexto actual de pandemia.

Fuerte a favor

- Se recomienda promover la educación de personas para fomentar el auto-diferimiento o el auto-desistimiento de donación si algún potencial donante ha tenido contacto o ha sido considerado sospechoso o positivo para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

- Se recomienda evitar la donación de sangre y/o hemoderivados de individuos que han tenido a cargo, han vivido o han tenido contacto estrecho con personas diagnosticadas o sospechosas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

- Se recomienda evitar la donación de individuos que son sospechosos o casos confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

- Se sugiere restringir la donación de componentes sanguíneos por lo menos 28 días después de la resolución de síntomas en los pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o 28 días después del último posible contacto estrecho o exposición con una persona positiva para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

- Se recomienda a los bancos de sangre actualizar los datos e instrucciones post-donación de todos los donantes de componentes sanguíneos para reportar un diagnóstico posterior de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tan pronto como sea posible con el fin de considerar recuperar y poner en cuarentena los componentes sanguíneos colectados en los 28 días anteriores o posteriores al inicio de los síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o recolectado en los 28 días anteriores o posteriores a la posible exposición a pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

VI.4.14. ¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta para el uso de factores estimulantes, y antibioticoterapia profiláctica y antivirales como terapia de soporte en paciente hemato-oncológico para disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas con la infección por SARS-Cov-2/ COVID-19?

A la fecha no existe evidencia disponible o publicada sobre el uso específico de factores estimulantes de colonias granulocíticas o uso de profilaxis antibiótica como estrategia para disminuir el riesgo de complicaciones derivadas de infección por SARS-COV-2/COVID-19. El uso de profilaxis antiviral contra SARS-COV-2/COVID-19 en el contexto de pacientes inmunosuprimidos no se aconseja. A la fecha no existe evidencia o guías publicadas enfocadas en profilaxis farmacológica contra SARS-COV-2/COVID-19 en esta población. No existe evidencia franca que sugiera que el Oseltamivir tiene potencial profiláctico o terapéutico en el contexto de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Búsquedas realizadas en PubMed, Google Scholar o internet el 17 de marzo del año en curso o en portales web no arrojan información de guías de práctica clínica o ensayos clínicos aleatorizados bajo la búsqueda de SARS-CoV-2/COVID-19 e inmunosupresión en español o inglés. Por lo tanto, las recomendaciones son basadas en opiniones de expertos⁷⁸.

Recomendaciones

- Se recomienda el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias en pacientes hemato-oncológicos en quienes están indicados regímenes de quimioterapia de alta intensidad con alto riesgo de desarrollar neutropenia.

Fuerte a favor

- Se recomienda continuar los antibióticos profilácticos en pacientes con alto riesgo de neutropenia derivada de quimioterapia de alta intensidad, ya que estos pacientes podrían tener un beneficio potencial al hacerlos menos vulnerables a complicaciones relacionadas con la coinfección bacteriana en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

- Se recomienda **NO** usar regímenes de profilaxis antiviral contra SARS-CoV-2/ COVID-19. La profilaxis antiviral utilizada en pacientes inmunosuprimidos está dirigida contra otras infecciones virales y debe continuarse de acuerdo a los estándares y guías de prácticas clínicas institucionales, dependiendo del diagnóstico y régimen de tratamiento.

Fuerte en contra

VI.4.15. ¿En qué casos debe modificarse o posponerse la indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos u órgano sólido?

En el momento no hay evidencia suficiente sobre el impacto de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en candidatos a trasplante y donantes de progenitores hematopoyéticos, ni en pacientes trasplantados. Sin embargo, conociendo las implicaciones de la infección por este tipo virus en enfermedades del tracto respiratorio bajo en pacientes trasplantados, hay suficiente motivo de preocupación. En 28 pacientes que habían sido sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (4 autólogos y 24 alogénicos), con aislamiento de coronavirus (sepas OC43, NL63, 229E, HKU1) en el lavado broncoalveolar, se demostró una alta necesidad de soporte de oxígeno incluyendo ventilación mecánica en 27% de los casos y una mortalidad a 90 días del 55% (30% por causas respiratorias)⁹². En general la morbilidad por virus respiratorios en pacientes trasplantados se caracteriza por mayores tasas de progresión del tracto respiratorio alto al bajo, mayor tiempo de excreción viral y mayor mortalidad⁹³. Están es especial riesgo aquellos receptores que se infectan en los primeros 6 meses postrasplante, quienes requieren ATG dentro del condicionamiento, los que presenta infecciones del tracto respiratorio bajo y aquellos con linfopenia⁹⁴. En el contexto actual de pandemia, se hace necesario trazar algunas recomendaciones sobre la posibilidad de posponer o incluso cancelar la realización de trasplantes de PH en casos en que el riesgo supere el beneficio del mismo, al pensar la posibilidad de una posible infección en el periodo postrasplante, teniendo en cuenta el riesgo de morbi-mortalidad para el paciente, además de los recursos en personal sanitario e instalaciones que requeriría su tratamiento; que debe ser sopesado con el riesgo de recaída de la enfermedad.

Al momento de tomar decisiones es claro que cada caso se debe analizar en forma individual.

Factores del paciente:

- **Riesgo de mortalidad y complicaciones por la infección de virus respiratorio de cada paciente:** el índice de inmunodeficiencia para virus sincitial respiratorio⁹⁴, predice la progresión a infección respiratoria baja y muerte. Este puede ser utilizado como una guía para pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. El índice, que ha sido validado en otros centros⁹⁵, considera el número de neutrófilos, linfocitos, la edad, el régimen de condicionamiento, la presencia o no de enfermedad injerto contra huésped, uso de esteroides y el tiempo al momento de la infección. Al momento de considerar usarlo antes del trasplante se debe tener en cuenta cual es la posibilidad de que estas condiciones se presenten (riesgo de EICH según el tipo de donante, uso de ATG en el condicionamiento, si requiere o no un acondicionamiento mieloablato, etc.)⁹⁵⁻⁹⁸.
- **Riesgo de toxicidad y mortalidad del trasplante:** varios índices se usan de rutina para predecir el riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante, en este escenario el uso obligatorio de estas escalas permiten objetivar cuál es la posibilidad de éxito del mismo, lo cual es una herramienta fundamental a la hora de decidir postergar o incluso cancelar la realización del trasplante^{97,98}.
- **Riesgo de recaída:** Se debe valorar en el momento de tomar la decisión de seguir adelante con el trasplante cual es el riesgo de progresión de la enfermedad con o sin el trasplante; una leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo molecular con enfermedad mínima residual positiva en un paciente joven en primera remisión completa podría en ese escenario considerarse una urgencia, mientras que un mieloma múltiple es una enfermedad en la que el beneficio del trasplante en términos de supervivencia global es discutible y por lo tanto podría decidirse iniciar mantenimiento y reservar el trasplante para la recaída.

Factores del Centro de Trasplante:

- Cada centro debe evaluar en el momento de tomar la decisión, cuál es su situación en relación con la ocupación hospitalaria, capacidad asistencial, disponibilidad de camas de cuidados intensivos y ventiladores, en caso de una complicación de un paciente trasplantado.
- Cada centro debe evaluar cuál es la disponibilidad de productos sanguíneos al momento de decidir un trasplante, ya que a pesar de todas las campañas de donación y esfuerzos, es posible que en la situación de pandemia en ciertos centros se llegue a una situación de baja disponibilidad de componentes sanguíneos.
- Disponibilidad de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2/COVID-19. Los pacientes y donantes para trasplante de progenitores hematopoyéticos deberán ser estudiados para la infección antes del trasplante, en el caso de riesgo epidemiológico y síntomas. En la medida en que la situación de la pandemia en el país evolucione, puede que algunos centros tengan dificultades para acceder a dichas pruebas. Esta es una situación que se debe tener en cuenta al momento de decidir la indicación de un trasplante.

Trasplante renal y combinado riñón-páncreas

Los pacientes candidatos a receptor de trasplante renal tienen particularmente alto riesgo de desarrollar una presentación grave de infección por SARS-Cov-2/COVID-19 debido a que en su gran mayoría tienen factores de riesgo como diabetes, hipertensión, tabaquismo, enfermedad cardíaca, y algunos estados de inmunosupresión como lupus y vasculitis^{80,99}. Son individuos quienes en determinado momento pueden cursar con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de forma asintomática, presintomática o con síntomas leves similar a la población general¹⁰⁰, con la necesidad en su gran mayoría de tener que desplazarse a las unidades renales para diálisis en donde están en contacto estrecho con otros pacientes^{101,102}. Al momento del trasplante, habitualmente son pacientes muy inmunizados, por lo que requieren usualmente inducción con agentes depletos de linfocitos (ej.: timoglobulina) y continuar niveles altos de inmunosupresión lo cual aunque no está demostrado parece empeorar su pronóstico^{103,104}.

Aunque la transmisión de SARS-CoV-2 a través del órgano donante no ha sido demostrada, es plausible creer que si puede ocurrir. Esto representa un reto adicional considerando que la infección por este nuevo coronavirus en gran parte de la población cursa de forma asintomática, presintomática o con síntomas leves, por lo que será muy importante determinar el riesgo de infección del donante y en lo posible contar con pruebas diagnósticas o de tamizaje^{105,106}.

A la fecha, las pocas series de casos publicadas de pacientes trasplantados de riñón con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 mostraron mayor mortalidad temprana, hasta de un 28% a las 3 semanas comparado con 1 a 5% en la población general y 15% en individuos mayores de 70 años^{104,107}. Es determinante que cada grupo de trasplante desarrolle protocolos según los recursos con los que cuenta: el tipo de trasplante, el momento epidemiológico, la disponibilidad de pruebas diagnósticas y el análisis individualizado del receptor. La implementación de sistemas de estratificación de riesgo basados en criterios clínicos y epidemiológicos permite de forma rápida y con mínimos recursos, descartar los donantes y receptores de alto riesgo de transmisión y con alta probabilidad de desarrollar COVID-19, además de optimizar el uso de pruebas moleculares para facilitar la toma de decisiones por el grupo de trasplantes^{105,106,108,109}.

Trasplante de hígado

La información es limitada en relación con el SARS-CoV-2/COVID-19 y los pacientes con cirrosis descompensada y en lista de espera para trasplante hepático. Se debe estimular un cuidado proactivo y no reactivo, que reduzca la necesidad de intervenciones electivas, visitas hospitalarias, dirigidas a prevenir las complicaciones y a generar educación para disminuir el riesgo de exposición al SARS-CoV-2/COVID-19. Se espera una disminución de los trasplantes por menor donación, a causa de las limitaciones relacionados con el SARS-CoV-2/

COVID-19, los recursos institucionales, el riesgo de transmisión del virus por el donante o de la infección en el receptor. Estos factores, impactan negativamente la lista de espera de trasplante, aumentándola^{110,111}.

La compleja decisión de continuar con un programa de trasplante hepático es muy cambiante debido a las condiciones locales del momento epidemiológico y del control de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19. La decisión para suspender trasplantes como corazón, hígado o pulmón es más compleja, por la mayor mortalidad en lista de espera a corto plazo^{106,112}.

La estratificación del riesgo es importante para definir quienes necesitan evaluación para trasplante hepático durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, incluyendo los pacientes con MELD elevado, riesgo de descompensación o Hepatocarcinoma con posibilidad de progresión tumoral. El tamizaje del donante tanto por tamizaje epidemiológico, clínica como por laboratorio es importante, particularmente, en áreas con alta transmisión en la comunidad. Con relación a las pruebas diagnósticas del SARS-CoV-2 en el contexto de trasplante hepático para el donante y el receptor, se desconoce el impacto de los falsos negativos (30%) del hisopado nasofaríngeo u oro faríngeo o ambos, el papel de la TAC de tórax como tamizaje tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos, aun sin las pruebas moleculares y la utilidad clínica de la RNA viral en plasma o suero^{105,113-118}.

Trasplante de órganos torácicos (corazón y pulmón)

Los pacientes que están en consideración para trasplante de corazón o pulmón tienen patologías terminales que centran su esperanza de vida en la realización del trasplante, o en algunos casos en el uso de dispositivos de asistencia ventricular como terapia puente al trasplante y en algunos casos definitiva, pero estos tratamientos son costosos y poco disponibles en el medio¹¹⁹. Ante la amenaza persistente para la vida de pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar terminal, se debe tratar de preservar la actividad de donación y trasplante en la medida en la que la epidemia lo permita, e individualizando cada caso y situación de trasplante bajo las connotaciones de estimación del beneficio de supervivencia si se realiza el trasplante, maximizar el número de vidas salvadas, énfasis categórico en salvar vidas amenazadas inminentemente ("Regla de rescate") y la estimación utilitaria de la supervivencia esperada (años de vida perdidos y riesgo de COVID-19). Todo esto, además debe acompañarse de un principio de eficiencia para no desaprovechar órganos de pacientes con muerte encefálica, y que tenga en cuenta el uso adecuado de los recursos¹²⁰⁻¹²².

Al evaluar la literatura se ha encontrado disminución notable en las tasas de trasplante de órganos torácicos en el mundo, así como en el número de donantes¹²³. Las organizaciones dedicadas al trasplante de órganos torácicos en general señalan que se puede realizar trasplante de órganos torácicos teniendo en cuenta las siguientes premisas^{121,124}:

- Componente epidemiológico: no hay pico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la ciudad que este saturando el sistema hospitalario.
- Componente institucional: hay disponibilidad de equipos de protección personal para los trabajadores de salud, hay disponibilidad de insumos para el trasplante, hay disponibilidad de camas de UCI sin perjuicio para los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y con medidas de aislamiento adecuadas para el trasplantado, hay disponibilidad hemoderivados, hay disponibilidad del recurso humano capacitado para el trasplante (incluye cirujanos, intensivistas, neumólogos y cardiólogos).
- Componente del donante: no hay infección activa clínicamente. La estratificación de riesgo para SARS-CoV-2/COVID-19 es baja (No hay riesgo de transmisión cruzada en la UCI donde está el donante; no hay referencia por parte de familiares sobre síntomas sugestivos de infección en las últimas 3 semanas y no hay ningún miembro de la familia con infección confirmada o sospechada por SARS-CoV-2/COVID-19 en el mismo tiempo; y no hay condiciones de georreferenciación o contactos estrechos con alto riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19). En relación con la realización de exámenes previos en el donante como tomografía de tórax y PCR-RT debe individualizarse su solicitud de acuerdo con el estado del donante y la estratificación del riesgo.
- Componente del receptor: no tiene infección activa. Si tuvo infección por SARS-CoV-2/COVID-19, esperar 21 días y debe tener dos PCR negativas antes de procederse con trasplante.

Recomendaciones

Candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

- Se recomienda al momento de decidir la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos tener en cuenta en forma individualizada las condiciones propias del paciente en relación con su riesgo de complicaciones y recaída, y por otra parte las condiciones del centro trasplantador, relacionadas con el acceso a pruebas, componentes sanguíneos y capacidad hospitalaria.

Fuerte a favor

- Se recomienda en pacientes candidatos a trasplante, con síntomas respiratorios activos, hacer tamizaje para virus respiratorios. Si estos son negativos, se debe realizar PCR específica si está disponible. Si la prueba para SARS-CoV-2/COVID-19 no está disponible, todos los procedimientos relacionados (movilización, recolección de médula ósea, recolección de progenitores hematopoyéticos, condicionamiento, etc.) deben ser postergados por al menos 14 días y hasta que los síntomas se hayan resuelto completamente. En pacientes con alta sospecha, aún con una prueba negativa (ya que se han reportado falsos negativos), si el riesgo de recaída de la enfermedad lo permite, el trasplante se debe diferir al menos 14 días.

Fuerte a favor

- Se recomienda en caso de confirmarse la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por PCR, en un paciente con alto riesgo de recaída, postergar todos los procedimientos hasta que el paciente esté completamente asintomático y tenga al menos dos pruebas de PCR negativas separadas al menos por una semana (tiempo mínimo de postergación del trasplante 14 días). Para pacientes de menor riesgo de recaída (por ejemplo: con enfermedad controlada en primera remisión), se podría considerar un retraso hasta de 21 días.

Fuerte a favor

- Se recomienda, si la prevalencia de la enfermedad en la comunidad es muy alta, y la enfermedad tiene otras alternativas de tratamiento, postergar el trasplante al menos tres meses o en forma definitiva (por ejemplo: mieloma múltiple iniciar mantenimiento, esclerosis sistémica, lupus, etc).

Fuerte a favor

- Se recomienda postergar, al menos por dos semanas, los procedimientos relacionados con trasplante en todos aquellos pacientes que hayan tenido contacto cercano con personas con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19. Estos individuos deben ser monitorizados en forma estricta para el desarrollo de síntomas y realizar la prueba tan pronto estos se presenten. Ningún procedimiento se debe realizar antes de 14 días (preferiblemente 21 días) del último contacto.

Fuerte a favor

- Se recomienda que todos los candidatos para trasplante y sus posibles donantes de progenitores hematopoyéticos, deben evitar viajes a áreas con presencia de casos terciarios o con circulación local del virus, por lo menos 14 a 21 días antes de la fecha de inicio de condicionamiento.

Fuerte a favor

- Se recomienda en todo paciente proveniente de zona de alta prevalencia para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que sea candidato a trasplante, diferir todos los procedimientos relacionados a éste al menos 14 días (preferiblemente 21) después de su regreso. Si el trasplante es urgente, antes de iniciar el tratamiento de condicionamiento, deberán idealmente ser tamizados para SARS-CoV-2/COVID-19, en dos oportunidades.

Fuerte a favor

- Se recomienda en caso que la prevalencia de la enfermedad sea alta, realizar la prueba para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en muestras del tracto respiratorio, 2 días antes de iniciar el condicionamiento, independiente de la presencia de síntomas.

Fuerte a favor

Donantes de progenitores hematopoyéticos.

- Se recomienda que en caso de que en un donante se documente infección por SARS-CoV-2/COVID-19 debería ser no elegible como donante, sin embargo, si no hay otros donantes, y el trasplante es urgente, podría considerarse la donación, después de explicar muy bien al paciente los riesgos. Se puede considerar al candidato apto para donar, si después de 28 días de la prueba inicial, el paciente persiste asintomático y no hay antecedente de una enfermedad respiratoria severa. Las mismas consideraciones deben tenerse para donantes potenciales en contacto estrecho con personas que viajaron a zonas de alta prevalencia, o que hayan viajado ellos mismos a estas zonas.

Fuerte a favor

- Se recomienda descartar infección activa con PCR RT para SARS-CoV-2/COVID-19 a los donantes de progenitores de órganos hematopoyéticos que tengan síntomas de infección viral en los últimos 21 días.

Fuerte a favor

Potenciales receptores de órganos sólidos

- Se recomienda diferir el trasplante en un potencial receptor de trasplante de órgano sólido con enfermedad activa por SARS-CoV-2/COVID-19 por un periodo mínimo de 3 semanas. Para reingresar a lista de trasplante se debe encontrar asintomático, tener al menos una RT-PCR para SARS-CoV-2 negativa y seroconversión de anticuerpos.

Fuerte a favor

- Se recomienda realizar estratificación de riesgo a todos los potenciales donantes de órganos sólidos basada en investigación epidemiológica y búsqueda activa de síntomas (ver formulario de evaluación del riesgo en personas asintomáticas, Grupo VIII del consenso). Según el tipo de trasplante, la estratificación del riesgo y en el momento epidemiológico de la pandemia, cada grupo de trasplante deberá definir, individualizando cada caso, la realización de RT-PCR y anticuerpos para descartar infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y la ejecución del trasplante.

Fuerte a favor

Punto de buena práctica:

- En potenciales receptores de trasplante de órgano sólido de donante fallecido o vivo, y en donantes de trasplante de órgano sólido vivo que son casos confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, diferir el trasplante hasta que cumplan un periodo mínimo de aislamiento de dos (2) semanas desde el inicio de los síntomas o 14 días desde la realización del test diagnóstico para asintomáticos. Los donantes y receptores de trasplante de órgano sólido deben estar asintomáticos al momento del trasplante y deben tener al menos una RT-PCR negativa.

VI.4.16. ¿Qué pacientes adultos asintomáticos con tumores sólidos requieren tamización para SARS-CoV-2/COVID-19 previo al inicio de tratamiento oncológico?

Desde hace años es conocido que las infecciones virales son causa importante de morbimortalidad en pacientes sometidos a quimioterapia, que pueden llegar a tener una mortalidad en pacientes mayores y con linfopenia importante hasta del 30%¹²⁵. La incidencia del cáncer aumenta con la edad, por lo tanto, los pacientes con esta patología usualmente son mayores y tienen múltiples comorbilidades, lo que aunado al tratamiento inmunosupresor los hace una población de especial interés en el estado de pandemia actual. Es indispensable por lo tanto detectar quienes tienen infección asintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 antes de iniciar una quimioterapia inmunosupresora que los ponga en riesgo.

Prevalencia de cáncer en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Desai et al. identificaron 11 estudios de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que informaron sobre la prevalencia de cáncer en esos pacientes mediante una revisión sistemática. Encontraron una prevalencia estimada de cáncer del 2% (IC 95%, 2% -3%) en pacientes tratados por SARS-CoV-2/COVID-19 (126). De otra parte, Emami et al. informaron una revisión y metaanálisis similares e identificaron 10 estudios y encontraron una prevalencia de malignidad de 0,92% (IC 95%, 0,56% -1,34%). Sin embargo, se ha observado una mayor prevalencia de cáncer en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en estudios no incluidos en las revisiones sistemáticas debido a la fecha de publicación⁽¹²⁷⁾ y Montopoli et al. informaron que entre 9.280 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tratados en 68 hospitales en Véneto, Italia, el 8,5% tenía un diagnóstico de cáncer¹²⁸.

Morbi-mortalidad de los pacientes con cáncer a causa de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Existe controversia sobre la mortalidad en pacientes con tumores sólidos, ya que algunos reportes sugieren que tendrían mayor impacto los factores de riesgo usuales como la edad y comorbilidades que el mismo cáncer. Probablemente esto se debe a la gran heterogeneidad entre tipos de cáncer y tratamientos incluidos en las diferentes publicaciones.

Los estudios iniciales provenientes de la China principalmente mencionaban mortalidades cercanas al 30%, en especial en pacientes que habían recibido tratamiento antitumoral en los últimos 14 días¹²⁹.

Sin embargo, estudios de mayor tamaño en Europa muestran resultados distintos, en el Reino Unido Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP) se incluyeron 800 pacientes con diagnóstico de cáncer en tratamiento activo en las últimas 4 semanas y sintomáticos para infección por SARS-CoV-2/CO-

VID-19 en el cual no se encontró impacto sobre la mortalidad para pacientes con inmunoterapia, hormonoterapia, terapia dirigida y radioterapia comparada con quienes no recibían tratamiento para el cáncer (27% vs 29%). Y en esta serie de pacientes se relaciona la mortalidad por causa de la edad, el género y las comorbilidades más que por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19¹³⁰. Mientras que en el estudio multicéntrico de USA, España y Canadá (CCC19), que incluyó 928 pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, mostró una tasa de mortalidad del 13% que es superior a lo reportado en poblaciones no seleccionadas en China, por ejemplo. Además, 26% cumplieron con criterios compuestos de severidad (muerte, intubación, ingreso a UCI). De estos, 50% murieron¹³¹. Un hallazgo importante de este estudio son los factores asociados a alta morbi-mortalidad en pacientes con cáncer y COVID-19, aparte de los ya conocidos para la población general (edad y comorbilidades): ECOG mayor de 2, cáncer activo, (en especial en progresión), neoplasias hematológicas, antecedente de tabaquismo y obesidad.

Una revisión sistemática reciente, reúne información de 23.736 pacientes con cáncer (edad media 65.1 +/- 8 años), de 31 publicaciones. La proporción de comorbilidades fue mayor en los pacientes con cáncer. La mortalidad en todos los estudios fue del 19,2%; en los 10 estudios que la comparan con la población sin cáncer (n=165.980), esta fue del 16,6% (95% CI; 10,4%-22,8%) en el grupo con cáncer y 5,4% (95% CI, 4,1-6,7%) en el grupo control (OR 2,54 95%, IC 95% 1,47 a 4,42, I² = 92%). Al hacer una búsqueda por regiones estas diferencias fueron más evidentes en los pacientes de China, que en los de Europa o USA. El tipo de cáncer más frecuentemente reportado al agrupar todos los estudios fue el hematológico (34,3%); este tipo de cáncer tuvo la mortalidad más alta en comparación con los demás grupos (33,1%), seguido del cáncer de pulmón (28%) y el gastrointestinal (19,8%). Los pacientes con cáncer tuvieron mayor riesgo de presentar formas severas de la enfermedad, ingreso a UCI e intubación orotraqueal; en especial aquellos en tratamiento activo¹³². Asociaciones médicas de todos le mundo recomiendan la tamización por esta razón¹³³⁻¹³⁶.

Tamización con RT-PCR en pacientes con cáncer

La experiencia de Arabia Saudita, donde todos los pacientes con cáncer aún estando asintomáticos fueron tamizados con una prueba RT-PCR, si bien es pequeña, muestra la relevancia de esta intervención. Si la prueba era positiva, se realizaba un radiografía de tórax, y pruebas consecutivas hasta obtener 2 negativas. 7 de los 85 pacientes tamizados (8,24%) fueron positivos; todos desarrollaron síntomas, dos de los cinco en tratamiento activo requirieron manejo en UCI y uno de ellos murió.

Aunque los datos son limitados, existen informes que documentan brotes de virus respiratorios en huéspedes inmunocomprometidos hospitalizados. Es conocido el mal desenlace de pacientes inmunosuprimidos cuando padecen infecciones respiratorias durante el tratamiento¹²⁵. Además, se documentan

mayores riesgos de resultados adversos graves relacionados con el virus respiratorio en esta población. Se ha informado un mayor porcentaje de ingresos en UCI entre pacientes con cáncer con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (39% versus 8% entre pacientes sin cáncer). El panel consideró que los pacientes que recibirán quimioterapia inmunosupresora podrían sufrir resultados catastróficos si tienen infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no diagnosticada. Por lo tanto, la fuerte recomendación en el contexto de muy baja certeza.

El potencial de transmisión nosocomial de la enfermedad en una sala de pacientes hospitalizados de pacientes de alto riesgo también podría provocar una enfermedad grave con malos resultados.

Seroconversión en pacientes con cáncer

Una experiencia reportada por un grupo francés, se realizó tamización RT-PCR y serología a todos los pacientes con cáncer; de 85, 10 (12%) tuvo RT-PCR positiva y 5 (6%) anticuerpos positivos. De 244 trabajadores de la salud, la tasa de seroconversión a los 15 días después de una RT-PCR positiva fue significativamente más baja en pacientes con cáncer (30%) en comparación con trabajadores de la salud sanos (71%) ($p=0.04$)¹³⁷.

Recomendación

- Se recomienda tamización en los pacientes con tumores sólidos que van a ser sometidos a terapia inmunosupresora, terapias biológicas de larga duración o inmunoterapia celular y en todos aquellos pacientes con cáncer que van a iniciar terapia activa que tienen factores de alto riesgo para complicaciones y mortalidad por SARS-CoV-2/COVID-19

Fuerte a favor

VI.4.17. ¿Cuál es el método de elección para tamización de infección por SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos con tumores sólidos o neoplasias hematológicas?

- Se recomienda como método de tamización en pacientes asintomáticos con neoplasias hematológicas o tumores sólidos la RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

VI.4.18. ¿Cómo debe realizarse el seguimiento en pacientes asintomáticos con cáncer que requieren cirugía, tratamiento oncológico o tratamiento para neoplasias hematológicas, sin contacto positivo y que cuentan con una RT PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 positiva previamente?

Recomendación

- Se recomienda no realizar RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 adicional.

Fuerte en contra

Punto de buena práctica:

- Se considerará resolución de la infección pasados 14 días desde la positividad de la prueba, siempre y cuando el paciente continúe asintomático sin contactos positivos. A partir de este momento se podrá iniciar tratamiento individualizando cada caso, según la urgencia del tratamiento y balance riesgo/beneficio.

VI.4.19. ¿Qué pacientes adultos con neoplasias hematológicas asintomáticos requieren tamización para SARS-CoV-2 previo al inicio de tratamiento de quimioterapia?

Recomendación

- Se recomienda en los pacientes con neoplasias hematológicas la realización de pruebas para SARS-CoV-2/COVID-19 con RT-PCR previo al inicio de cada ciclo de quimioterapia, haciendo una priorización según el riesgo de complicaciones.

Fuerte a favor

Punto de buena práctica:

- Todos los pacientes que se hospitalicen en forma electiva para recibir tratamiento deberán tener una prueba de SARS-CoV-2/COVID-19 negativa, mínimo 72 horas antes de iniciar el tratamiento. El reporte de estos estudios debe estar disponible máximo 48-72 horas después de haber sido obtenida la muestra para ser oportuna en la toma de decisiones médicas. En caso de no tener disponible RT-PCR, se podrá realizar la encuesta de salud estandarizada

Definir la priorización según lo siguiente:

Prioridad 1:

- Pacientes asintomáticos con diagnóstico reciente de leucemia aguda o síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo, que vayan a iniciar tratamiento mieloablativo de inducción.
- Pacientes asintomáticos con diagnóstico reciente de Linfoma de Burkitt y linfoblástico que requieren regímenes similares a los usados en leucemias agudas.
- Pacientes asintomáticos con aplasia medular con indicación de terapia activa con trasplante o inmunosupresora.
- Pacientes con neoplasias hematológicas que requieran hospitalización por complicaciones relacionadas con la quimioterapia, en especial quienes consultan con neutropenia febril.
- Pacientes asintomáticos que vayan a recibir quimioterapias de consolidación para leucemias.
- Los pacientes con alto riesgo por comorbilidades o edad >60 años, en quienes se esté planeando el inicio de quimioterapia mielosupresora.

Prioridad 2:

- Mieloma múltiple/macroglobulinemia de Waldenström/Leucemia Células plasmáticas/Amiloidosis de diagnóstico reciente o recaída que requiera protocolos altamente inosupresores (dosis altas de esteroides).

- Pacientes con linfomas agresivos o en recaída que requieran terapias con platinos o dosis altas de MTX y/o citarabina, altamente aplásiante.

Prioridad 3:

- Linfoma de Hodgkin ABVD o similares si han tenido contactos sospechosos.
- Linfoma no Hodgkin CHOP o similares si han tenido contactos sospechosos.
- SMD de bajo riesgo o Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas (MPC) si han tenido contactos sospechosos.

VI.4.20. ¿Los pacientes y donantes adultos y pediátricos asintomáticos candidatos para trasplante de progenitores hematopoyéticos requieren tamización para SARS-CoV-2/COVID-19 previo al inicio de tratamiento del trasplante?

Recomendación

- Se recomienda que todos los procedimientos de trasplante sean precedidos de una prueba RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 negativa para el donante y el receptor de progenitores hematopoyéticos, con vigencia máxima de una semana antes de iniciar cualquier procedimiento de trasplante, asegurando que se hayan cumplido las condiciones de estricto aislamiento después de la toma de la muestra.

Fuerte a favor

VI.4.21. ¿Es necesaria la realización de tamización para SARS-CoV-2 a los pacientes pediátricos con neoplasias que requieran quimioterapia y/o radioterapia?

La información específica en pediatría sobre la severidad y el curso de la enfermedad en pacientes oncológicos es escasa. Con reportes generales que sugieren que menos del 5% de los casos se presentan en niños^{5,138,139}, la mayoría indican que la enfermedad en pediatría es de baja severidad, pero que puede mostrar una mayor severidad y/o mortalidad especialmente en menores de 1 año y en adolescentes^{5,138,140}.

En cuanto a otros factores de riesgo relacionados con la severidad del cuadro, los reportes son escasos, pero se acepta la condición de inmunodeficiencia como uno de estos. Ante lo cual, basados en la experiencia previa con infecciones virales como influenza, se prevé que la severidad del cuadro sea más alta en pacientes con cáncer, especialmente en aquellos con malignidades hematológicas que implican una alta mielosupresión¹⁴¹.

En un estudio reciente, realizado por González-Dambrasuskas y colaboradores¹³⁹, de 17 pacientes en cuidado intensivo pediátrico el 12% tenían malignidad/inmunodeficiencia de base.

En una serie de casos, presentada por Rojas y colaboradores¹⁴², de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con malignidad en España, detectaron 15 pacientes en Ma-

dríd, de los cuales el 73% tenían malignidad hematológica y el 27% habían recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos. 7 pacientes (43%) se hospitalizaron a causa de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, 4 ya estaban hospitalizados y 4 se manejaron de forma ambulatoria; no hubo casos de mortalidad relacionada en la serie de casos, solo 2 pacientes con requerimiento de oxígeno, ninguno en estado crítico.

Otra serie de casos reportada al inicio de la pandemia, evidenció 9 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 recibiendo quimioterapia, todos con curso asintomático o leve¹⁴³. La serie francesa con 33 pacientes pediátricos confirmados con infección por COVID-19 en centros oncológicos, reportando 5 pacientes de estos en estado crítico, 3 de estos con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) con quimioterapia activa, uno de ellos con trasplante de progenitores hematopoyéticos reciente (HSCT). Un cuarto paciente con anemia de células falciformes con HSCT y un quinto paciente con glioma de alto grado en mal estado general. Al momento del reporte sin mortalidad en el grupo de pacientes¹⁴⁴. Este último es el único reporte que sugiere alta severidad en pacientes oncológicos.

En una serie de casos de Italia de 6 centros de oncohematología pediátrica durante 8 semanas de la pandemia, se evaluaron 286 pacientes, 187 asintomáticos a modo de tamizaje, 25 por contacto estrecho con caso confirmado y 74 sintomáticos. Identificaron 21 casos positivos, 6 casos en el grupo de tamizaje, 6 en el de contacto estrecho y 9 en el de los sintomáticos. De los positivos, la mitad tenían tumores de origen hematológico y la otra mitad tumores sólidos. 6 pacientes ya no recibían manejo terapéutico. Se realizó modificación de terapia en 10 pacientes; 2 pacientes presentaron complicación del cuadro viral: uno con necesidad de ventilación mecánica y otro con neumonía leve difusa¹⁴⁵.

Se han generado por varios entes recomendaciones sobre la preparación de los centros de cáncer para la atención de la pandemia, la mayoría centrándose en la prevención de la transmisión y en la detección temprana de síntomas^{146,147}. Pero también recomendando la tamización del personal de salud y de los pacientes que van a ingresar a procedimientos electivos, sin retrasar la quimioterapia especialmente para las malignidades hematológicas¹⁴⁶.

En datos generales, la malignidad (tumores sólidos o hematológicos) se ha descrito como factor de riesgo relacionado con mortalidad en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes adultos^{130,131,148,149}. Dentro de los factores más frecuentemente descritos están la edad, a mayor edad mayor mortalidad, el género masculino, la presencia de otras comorbilidades, el tabaquismo, la quimioterapia¹³¹.

Basándose en la información descrita hasta el momento la guía de la IDSA sobre el tamizaje para SARS-CoV-2/COVID-19 hace la recomendación de evaluar mediante RT-PCR a los pacientes que van a ser hospitalizados para terapia in-

munosupresora así estén asintomáticos¹⁵⁰. Esto con muy bajos niveles de evidencia y dicha recomendación ajustándose a la capacidad de realización de las pruebas.

De forma paralela en Reino Unido, la guía de evaluación de pacientes oncológicos no quirúrgicos recomienda la realización de RT-PCR para infección por SARS-CoV-2/COVID-19, 72 horas previo al ingreso hospitalario para terapia, entendiendo que esto puede ser modificado basado en la prevalencia de la infección y si los pacientes con riesgo de infección grave, están protegidos¹⁵¹.

Además de las guías mencionadas, tanto en Colombia como en Chile, se han hecho recomendaciones desde las sociedades científicas para el tamizaje para SARS-CoV-2/COVID-19 de los pacientes que vayan a recibir terapia inmunosupresora, tanto en el contexto de malignidad como de trasplante, prefiriendo la detección por RT-PCR que el estudio de anticuerpos, debido a la incertidumbre de su variación por el déficit inmunitario^{152,153}.

La recomendación enviada para centros pediátricos de cáncer desde Estados Unidos por múltiples sociedades al inicio de la pandemia sugiere, además de las medidas estándar para el control de la pandemia, La realización de una estratificación de riesgo de los pacientes para definir el inicio de las terapias. Anotando que existe el riesgo de consultas tardías de los pacientes con cáncer debido a la pandemia. Hacen recomendaciones sobre la posible modificación de los esquemas de quimioterapia de acuerdo al tumor y a la fase de tratamiento, describiendo las alternativas que recomiendan. Así mismo, recomienda la realización de tamizaje para SARS-CoV-2/COVID-19, evaluando la disponibilidad y la prevalencia de la enfermedad, pero aclarando que al momento de la realización de las recomendaciones la evidencia es muy baja¹⁴⁶.

Es recomendable hacer una evaluación del riesgo del retraso en la quimioterapia, especialmente en los tumores hematológicos en los pacientes a los que se les tome la prueba y puedan presentar retrasos en la terapia, tanto por la espera del resultado como por la espera en la terapia en caso de que sea positiva. Siendo importante la evaluación del riesgo beneficio antes de la toma de la prueba. En los tumores sólidos la evaluación del riesgo también se deberá hacer basados en el riesgo del retraso de la quimioterapia, entendiendo además que no es claro que esta someta, en el caso los pacientes pediátricos, a un mayor riesgo de complicaciones severas.

Recomendaciones

No se genera recomendación a favor o en contra de la realización de la tamización para SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes pediátricos asintomáticos.

Punto de buena práctica:

- En cada centro se debe evaluar la relación riesgo-beneficio del retraso de la quimioterapia de acuerdo a la toma y reporte oportuno de la prueba. En caso de realizar tamización, se sugiere toma de RT-PCR.

VI.4.22. ¿Es necesario realizar RT PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 en el estudio inicial de la neutropenia febril en los pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica?

Los virus respiratorios son una causa importante de infección en el paciente pediátrico con patología oncohematológica, estudios realizados antes de la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19, demostraron una prevalencia de infección viral en el 49,5% y 86,5% de los pacientes con patología oncohematológica que presentaban fiebre y síntomas respiratorios^{154,155}.

Otros estudios han determinado la prevalencia de infección viral en pacientes con neutropenia febril en 45%, siendo el rinovirus el virus identificado con mayor frecuencia (21,24%), seguido del coronavirus (no SARS-CoV-2) (7,8%), influenza (5%), Virus sincitial respiratorio (3,3%), parainfluenza (3,3%), metapneumovirus (2,2%), bocavirus (2,2%) y adenovirus (1,1%). El 2% tenían más de un virus¹⁵⁶.

Un estudio comparó la prevalencia de virus respiratorios en los pacientes con neutropenia y fiebre que presentaban síntomas respiratorios con los pacientes con neutropenia y fiebre que no presentaban síntomas respiratorios, siendo 76,5% y 48,6% respectivamente. Los virus más frecuentes fueron rinovirus (36,8%) y virus sincitial respiratorio (13,6%); este estudio también comparó los desenlaces de los pacientes que tenían infección viral con los que no tenían infección viral. La duración de la fiebre fue mayor en los pacientes con infección viral (4 días vs. 3 días) y la duración del antibiótico fue mayor en los pacientes con infección viral (9 días vs. 7 días)¹⁵⁷.

Un ensayo clínico demostró que es seguro retirar los antibióticos a las 48 horas en los pacientes con neutropenia febril en los que se documente infección por un virus respiratorio y que tengan evolución adecuada¹⁵⁸.

Algunos estudios han caracterizado los pacientes oncohematológicos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y han encontrado que algunos pacientes presentan fiebre como único síntoma^{142,159}. Varias sociedades científicas han recomendado realizar RT PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 en los pacientes con neutropenia febril para aumentar la sensibilidad del diagnóstico de COVID-19, esto puede permitir ajustar la quimioterapia de forma individual, disminuir el consumo de antibióticos, disminuir el riesgo de transmisión intrahospitalaria y disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a la infección^{138,150,152,153}.

- Se recomienda realizar RT PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 a los pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica que presenten neutropenia y fiebre en quien, durante la valoración inicial, no se encuentre otra causa, independientemente si presentan síntomas respiratorios o no.

Fuerte a favor

Punto de buena práctica:

- Se considera realizar RT PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 a los pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica que cumplan los criterios de caso sospechoso de paciente pediátrico.

VI.4.23. ¿Es necesario realizar RT PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 a los acompañantes asintomáticos de los pacientes pediátricos con neoplasias que requieran manejo con quimioterapia radioterapia y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos?

Es importante describir que existe escasa información sobre la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 en pediatría y es casi nula en caso de los acompañantes de estos pacientes; los estudios revisados determinan que la menor proporción de los casos totales que presentan la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 fueron pacientes pediátricos y se describe un bajo porcentaje del total de pacientes afectados^{138,140,141}. Asociado a esto se encontró que la mayoría de reportes muestran que la enfermedad en pediatría se caracteriza por expresar un espectro de sintomatología muy variable con predominio de expresión con intensidad leve a moderada^{5,138}.

Aunque es importante advertir que dentro de estos estudios se encontró que el estado de inmunodeficiencia especialmente determinado por neoplasias hematológicas implica un alto grado de inmunosupresión y por tanto tienen una mayor posibilidad de complicaciones infecciosas, sobre todo en pacientes oncohematológicos en trasplante^{141,153}. Y en el caso de los acompañantes asintomáticos de los pacientes oncohematológicos pueden generar un riesgo de contagio al paciente y también pueden tener complicaciones relacionadas con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, los reportes encontrados en estudios como el de Lee y Col. describen la relación que existe en adultos entre mayor edad > 65 años y presencia de comorbilidades entre ellas obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular con más severas complicaciones asociadas a la infección; aunque esta relación no puede ser asumida como un hecho epidemiológico de contagio o severidad y en las series descritas no fueron evaluadas^{130,143,153}.

Por otra parte, en dos series de casos en España y en Italia describen que pacientes con neoplasias e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se encontró mayor posibilidad de requerir manejo hospitalario y en un porcentaje similar se encuentran relacionados los pacientes que tuvieron un contacto estrecho con un caso positivo y los que se presentaron como asintomáticos; los dos grupos descritos tenían neoplasias hematológicas como tumores sólidos y en la mayoría de pacientes analizados se encontró una relación mayor con la presencia de síntomas. Aunque se reportaron 2 casos en estado crítico en el estudio de Ferrari y col. en ambos estudios no se reportó mortalidad asociada^{142,145}.

Reconocidas sociedades científicas recomiendan la tamización del personal de salud y de los pacientes prefiriendo la detección de SARS-CoV-2/COVID-19 por RT-PCR que van a ingresar a procedimientos electivos en el contexto de manejo con quimioterapia y trasplante, sin describir acciones puntuales hacia los acompañantes permanentes, sin olvidar el beneficio de la prevención de la transmisión y la detección temprana de síntomas^{146,152,153}. Por último, recomiendan la realización de tamizaje, siempre evaluando la disponibilidad y la prevalencia de la enfermedad en el momento de la toma de decisiones, y describen que a la luz de la evidencia actual las recomendaciones son de muy baja calidad, pero con mayor asociación en los pacientes en trasplante de progenitores hematopoyéticos¹⁴⁶.

En las series de casos no es clara la relación directa entre la presencia de una prueba positiva para SARS-CoV-2/COVID-19 en un paciente pediátrico con neoplasia asintomático con un mayor riesgo de complicaciones severas y por esto algunas guías no recomiendan realizar la prueba a los acompañantes permanentes, desconociendo la relación que este nexo epidemiológico puede asociar al riesgo de contagio y complicaciones potenciales^{151,153}.

Recomendaciones

No se emite recomendación a favor ni en contra, en cuanto a realizar tamización para SARS-CoV-2/COVID-19 con RT-PCR en acompañantes asintomáticos de los pacientes pediátricos que se hospitalicen en las unidades hemato-oncológicas o de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Puntos de buena práctica:

- En caso de considerar realizar la prueba, se debe tener en cuenta la oportunidad del resultado de la misma y la prevalencia de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
- En los casos a los que se realice prueba, si el resultado es negativo, dado que este resultado no descarta la infección, se debe continuar utilizando las medidas de protección personal definidas por el Consenso Colombiano.
- Se aconseja que los acompañantes no sean de una edad >60 años o con comorbilidades asociadas, y deben seguirse de forma estricta las medidas de protección recomendadas por el consenso en la sección correspondiente.
- Todos los acompañantes antes de ingresar al hospital deben realizar la encuesta epidemiológica y de síntomas, con resultado negativo.

VI.4.24. ¿Cuál es el riesgo de complicaciones de infección por SARS-CoV-2 / COVID-19 en los pacientes portadores VIH o con sida?

Al explorar las series de casos y las descripciones del origen de la pandemia en China y los reportes de casos, solo se encuentra la descripción de un hombre de 66 años, quien presentó infección VIH y SARS CoV-2/COVID 19, en quien se administró terapia con Lopinavir/ritonavir 400/100 mg O dos veces al

día más moxifloxacina 400 mg vía oral cada día por 7 días, más gammaglobulina por 3 días, su evolución fue favorable¹⁶⁰. No se describen otros casos en China¹⁶¹, Italia¹⁶², Irán o España¹⁶³.

Punto de buena práctica:

- No considerar mayor riesgo de complicaciones. No hay evidencia de que la infección VIH, confiera mayor riesgo de complicaciones en los pacientes con infección SARS CoV-2 /COVID 19.

VI.4.25 ¿Cómo se debe conciliar la medicación antirretroviral y la terapia recomendada para pacientes con coinfección VIH y SARS-CoV-2 / Covid-19?

A la fecha se han considerado varios medicamentos como alternativas terapéuticas en los pacientes con covid-19. La secuenciación genética sugiere la utilidad de lopinavir/ritonavir, el cuál es un tratamiento antirretroviral con amplia experiencia, la cloroquina, el interferón beta y remdesivir. La cloroquina es un agente usado en pacientes con malaria y también en patologías autoinflamatorias como artritis reumatoidea. Las interacciones de la cloroquina con la terapia antirretroviral han sido estudiadas en poblaciones con malaria y no se han identificado cambios en la concentración de la cloroquina o antirretrovirales. Se considera que existe riesgo teórico en la combinación de elvitravir-cobicistat con cloroquina porque esta última se metaboliza por múltiples vías, entre ellas el CYP3A4 y 2D6, por lo que cobicistat podría aumentar sus niveles, aunque de forma moderada. Es probable que no se requiera disminuir la dosis, pero se recomienda monitorizar la toxicidad.

Rilpivirina a dosis supraterapéuticas puede prolongar el QTc y teniendo en cuenta el riesgo de Torsade de pointes asociado a cloroquina, se recomienda vigilar el electrocardiograma.

No se han descrito interacciones entre interferón beta y antirretrovirales, pero debe tenerse en cuenta que estas asociado a leucopenia, la cual se encuentra presente en las fases graves del covid-19 y puede estarlo en pacientes con fases avanzadas de la infección por VIH. No hay información a la fecha de interacciones entre remdesivir y los antirretrovirales¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.

Recomendación

- Se recomienda no hacer ajustes a los esquemas de tratamiento antirretroviral a los pacientes con VIH y covid-19.

Fuerte en contra

Referencias

1. Chinen J, Cowan MJ. Advances and highlights in primary immunodeficiencies in 2017. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(4):1041-51.
2. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;
3. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *Jama*. 2020;

4. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *Journal of the Formosan Medical Association*. Elsevier B.V.; 2020.
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Mar 16; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>
6. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 Apr 22;S0091-6749(20)30557-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32333914>
7. Minotti C, Tirelli F, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect* [Internet]. 2020 Apr 23;S0163-4453(20)30237-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335173>
8. Sociedad de Inmunología de Madrid [SICAM]. Recomendaciones de la Sociedad de Inmunología de la comunidad de Madrid para la prevención y manejo de la infección por el coronavirus (covid-19) en pacientes con inmunodeficiencia. 2020.
9. Fernandez-Ruiz M, Garcia-Rodriguez J, Lopez-Granados E, Gonzalez Fernandez M. Recomendaciones para la prevención frente al coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes inmunodeprimidos. Sociedad Española de Inmunología [SEI] y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [SEIMC] 2020.
10. IPOPI – ESID-INGID – APSID-ARAPID- ASID- LASID- SEAPID-ALAS. Declaración conjunta sobre la pandemia actual por el nuevo Coronavirus (SARS-CoV-2 – COVID-19). 2020.
11. LASID. Revisión diagnóstica y terapéutica frente a la infección viral por COVID-19: Consideraciones generales sobre el comportamiento frente al COVID-19 en pacientes con defectos de la inmunidad primaria y secundaria, pacientes pediátricos y población general. [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 4]. Available from: <https://lasid.org/archives/12733?lang=es>
12. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2005;94(5):S1-63.
13. Jiang S, Du L, Shi Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):275-7.
14. OMS. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
15. European League Against Rheumatism. EULAR. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. 2020. 2020.
16. National Health Services. Clinical guide for the management of rheumatology patients during the coronavirus pandemic. 2020.
17. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2007 May 3;46(7):1157-60. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem076>
18. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2008 Mar 1;35(3):387 LP – 393. Available from: <http://www.jrheum.org/content/35/3/387.abstract>
19. Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro-Peyret C, Miossec P, Revillard J. Immunosuppressive properties of methotrexate: Apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest*. 1998 Aug 1;102:322-8.
20. BIRD P, GRIFFITHS H, TYMMS K, NICHOLLS D, ROBERTS L, ARNOLD M, et al. The SMILE Study — Safety of Methotrexate in Combination with Leflunomide in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2013 Mar 1;40(3):228 LP – 235. Available from: <http://www.jrheum.org/content/40/3/228.abstract>
21. Singh G, Fries JF, Spitz P, Williams CA. Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. A national post-marketing perspective. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1989;32(7):837-43. Available from: <http://europemc.org/abstract/MED/2751718>
22. Amos RS, Pullar T, Bax DE, Situnayake D, Capell HA, McConkey B. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1986 Aug 16;293(6544):420-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2874863>
23. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A RANDOMIZED ACTIVE-CONTROLLED TRIAL OF MYCOPHENOLATE MOFETIL IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS1. *Transplantation* [Internet].

- 1998;66(4). Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1998/08270/A_RANDOMIZED_ACTIVE_CONTROLLED_TRIAL_OF.16.aspx
24. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant* [Internet]. 2000 Apr 1;14(2):136–8. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0012.2000.140206.x>
 25. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2002;16(2):281–91. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694201902268>
 26. A Comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine for Immunosuppression in Liver Transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Oct 27;331(17):1110–5. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199410273311702>
 27. Hu SC-S, Yen F-L, Wang T-N, Lin Y-C, Lin C-L, Chen G-S. Immunosuppressive medication use and risk of herpes zoster (HZ) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 Jul 1;75(1):49–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.059>
 28. COVID-10 Global Rheumatology Alliance. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance | The Global Rheumatology Community's response to the worldwide COVID-19 Pandemic. 2020.
 29. Lee G-E, Shin C-G. Influence of Pretreatment with Immunosuppressive Drugs on Viral Proliferation. *J Microbiol Biotechnol*. 2018;28(10):1716–22.
 30. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* [Internet]. 2012 Nov 27;52(11):53–61. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes305>
 31. Greenberg SB. Infections in the immunocompromised rheumatologic patient. *Crit Care Clin* [Internet]. 2002 Oct 1;18(4):931–56. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(02\)00022-2](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(02)00022-2)
 32. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(5):528–34.
 33. Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015;17(1):362. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0880-2>
 34. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol* [Internet]. 2019 Jan 1;46(1):7 LP – 18. Available from: <http://www.jrheum.org/content/46/1/7.abstract>
 35. National Institute of Health. COVID Treatment Guidelines. 2020.
 36. Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, Leydon G, McDermott L, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ Br Med J* [Internet]. 2013 Oct 25;347:f6041. Available from: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f6041.abstract>
 37. Wen Y-C, Hsiao F-Y, Lin Z-F, Fang C-C, Shen L-J. Risk of stroke associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs during acute respiratory infection episode. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2018 Jun 1;27(6):645–51. Available from: <https://doi.org/10.1002/pds.4428>
 38. Le Bourgeois M, Ferroni A, Lereuz-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr* [Internet]. 2016 Aug 1;175:47-53.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.025>
 39. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. Vol. 8, *Journal of Clinical Medicine*. 2019.
 40. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;19(5):102523. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997220300781>
 41. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011;13(4):R139. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar3453>
 42. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Nov 21;197(6):757–67. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>
 43. Ni Y-N, Chen G, Sun J, Liang B-M, Liang Z-A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2019;23(1):99. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2395-8>
 44. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Nov 16;381(26):2497–505. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
 45. Deftereos SG, Siasos G, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Angelidis C, Giotaki SG, et al. The Greek study in the effects of colchicine in COVID-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. *Hell J Cardiol* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1109966620300610>
 46. Grailer JJ, Canning BA, Kalbitz M, Haggadone MD, Dhond RM, Andjelkovic A V, et al. Critical Role for the NLRP3 Inflammasome during Acute Lung Injury. *J Immunol* [Internet]. 2014 Jun 15;192(12):5974 LP – 5983. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/192/12/5974.abstract>
 47. Bussel JB, Szatrowski TP. Uses of Intravenous Gammaglobulin in Immune Hematologic Disease. *Immunol Invest* [Internet]. 1995 Jan 1;24(1–2):451–6. Available from: <https://doi.org/10.3109/08820139509062794>
 48. Lew TWK, Kwek T-K, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome. *JAMA* [Internet]. 2003 Jul 16;290(3):374–80. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.290.3.374>
 49. Dalakas MC, Clark WM. Strokes, thromboembolic events, and IVIg: rare incidents blemish an excellent safety record. *Neurology* [Internet]. 2003;60(11):1736–7. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/12796522>
 50. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* [Internet]. 2020 May 1;92(5):479–90. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>
 51. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1;9(1):687–90. Available from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1741327>
 52. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1;9(1):727–32. Available from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
 53. The Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia. [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261426>
 54. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 May 1;79(5):667 LP – 668. Available from: <http://ard.bmj.com/content/79/5/667.abstract>
 55. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmona L, Mateus EF, et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020 May 1;2(5):e250–3. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30095-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30095-3)
 56. Australian Rheumatology Association. Important information for people with Rheumatoid and other Inflammatory Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus and other Autoimmune Diseases in the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. [Internet]. Available from: https://rheumatology.org.au/documents/COVID-19advicev4.2_000.pdf
 57. American College of Rheumatology- ACR. COVID-19 Clinical Guidance Task Force. COVID-19 Clinical Guidance for Adult Patients with Rheumatic Diseases.
 58. National Institute for healthcare and excellence-NICE. COVID-19 rapid guideline: rheumatological autoimmune, inflammatory and metabolic bone disorders. NICE guideline [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng167
 59. Mao R, Liang J, Shen J, Ghosh S, Zhu L-R, Yang H, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;
 60. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–7.
 61. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;2045(20):30150. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32142622>
 62. ASCO. ASCO Coronavirus Resources [Internet]. Available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>
 63. SEOM. Recomendaciones SEOM sobre la infección por coronavirus SARS-CoV-2. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020.

64. Comunicado MD Anderson Cancer Center. Madrid, España; 2020.
65. American Cancer Society. Preguntas comunes acerca del brote del nuevo coronavirus [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/es/noticias-recientes/preguntas-comunes-acerca-del-brote-del-nuevo-coronavirus.html>
66. ASCO. Coronavirus 2019: Qué deben saber las personas con cáncer [Internet]. Available from: <http://cancer.net/es/blog/2020-03/coronavirus-2019-qué-deben-saber-las-personas-con-cáncer>
67. EBMT. 10 March 2020 Coronavirus Disease COVID-19 : Updated EBMT Recommendations. 2020;2019(March):2-4.
68. American Society of Transplantation, Cellular Therapy Infectious Diseases Special Interest Group. Interim guidelines for covid-19 management in hematopoietic cell transplant and cellular therapy patients. 2020.
69. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Vol. 7, Military Medical Research. BioMed Central Ltd.; 2020.
70. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? J Med Virol [Internet]. 2020;2019:0-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32170865>
71. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020;21(3):335-7.
72. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 Feb 28; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
73. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. China (February 17, 2020). 2020;
74. Martínez Cordero H, Schutz N, Riva E, Fantl D, Idrobo H, Idárraga JA, et al. Consenso del Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple (MM) GELAMM para el manejo del MM en estado de Pandemia SARS CoV-2 / COVID 19 Recomendaciones Basadas en Consenso de Expertos Marzo de 2020. 2020.
75. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends [Internet]. 2020;1-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>
76. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Vol. 30, Cell Research. Springer Nature; 2020.
77. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McCreery B, Jagels B, Crane A. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic : Agility and Collaboration Toward a Common Goal. 2020;19:1-10.
78. ASCO. COVID-19 Clinical Oncology Frequently Asked Questions (FAQs). 2020.
79. Zhang H, Huang Y, Xie C. The Treatment and Outcome of a Lung Cancer Patient Infected with SARS-CoV-2. J Thorac Oncol [Internet]. 2020; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155608642030191X>
80. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
81. Drosten C, Günther S, Preiser W, Van Der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;348(20):1967-76.
82. Grant PR, Garson JA, Tedder RS, Chan PKS, Tam JS, Sung JY. Detection of SARS coronavirus in plasma by real-time RT-PCR. NEW ENGL J MED. 2003;349(25):2468-9.
83. Ng EKO, Hui DS, Chan KCA, Hung ECW, Chiu RWK, Lee N, et al. Quantitative analysis and prognostic implication of SARS coronavirus RNA in the plasma and serum of patients with severe acute respiratory syndrome. Clin Chem. 2003;49(12):1976-80.
84. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. Transfus Med Rev. 2020;
85. OMS. WHO Recommendations on SARS and Blood Safety [Internet]. Available from: <https://www.who.int/csr/sars/guidelines/bloodsafety/en/>
86. FDA. Guidance for Industry: Revised Recommendations for the Assessment of Donor Suitability and Blood Product Safety in Cases of Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) or Exposure to SARS. 2003 [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/media/124354/download>
87. Corman VM, Albarrak AM, Omrani AS, Albarrak MM, Farah ME, Almasri M, et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Clin Infect Dis. 2016;62(4):477-83.
88. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of Acute Respiratory Syndrome Associated with a Novel Coronavirus, Wuhan, China. First update. Rapid Risk Assess. 2020.
89. American Association of Blood Banks. Update : Impact of 2019 Novel Coronavirus and Blood Safety. 2020; Available from: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>
90. FDA. Updated Information for Blood Establishments Regarding the Novel Coronavirus Outbreak.
91. American Association of Blood Banks. Statement on Coronavirus and Blood Donation [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 16]. Available from: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/Statement-on-Coronavirus-and-Blood-Donation.aspx>
92. Ogimi C, Waghmare AA, Kuypers JM, Xie H, Yeung CC, Leisenring WM, et al. Clinical significance of human coronavirus in bronchoalveolar lavage samples from hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis. 2017;64(11):1532-9.
93. De Lima CRA, Mirandolli TB, Carneiro LC, Tusset C, Romer CM, Andreolla HF, et al. Prolonged respiratory viral shedding in transplant patients. Transpl Infect Dis. 2014;16(1):165-9.
94. Piñana JL, Pérez A, Montoro J, Hernani R, Lorenzo I, Giménez E, et al. The effect of timing on community acquired respiratory virus infection mortality during the first year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective epidemiological survey. Bone Marrow Transplant. 2020;55(2):431-40.
95. Wang L, Allen J, Diong C, Goh Y, Gopalakrishnan S, Ho A, et al. Respiratory virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplant in a tropical center: predictive value of the immunodeficiency scoring index. Transpl Infect Dis. 2017;19(3):e12693.
96. Shah DP, Ghantaji SS, Ariza-Heredia EJ, Shah JN, El Taoum KK, Shah PK, et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. Blood, J Am Soc Hematol. 2014;123(21):3263-8.
97. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2014;32(29):3249.
98. Barba P, Martino R, Pérez-Simón JA, Fernández-Avilés F, Castillo N, Piñana JL, et al. Combination of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index and the European Group for Blood and Marrow Transplantation score allows a better stratification of high-risk patients undergoing reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transp. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(1):66-72.
99. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020;1-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
100. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med [Internet]. 2020 Apr 24; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>
101. Klinger A, Silberzweig J. Mitigating Risk of COVID-19 in Dialysis Facilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Mar 20;15:CJN.03340320.
102. Izkizler TA, Klinger AS. Minimizing the risk of COVID-19 among patients on dialysis. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0280-y>
103. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? Am J Transplant [Internet]. 2020 Mar 20;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/ajt.15874>
104. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. N Engl J Med. 2020 Apr 24;
105. American Society of Transplantation. (Coronavirus): FAQs for Organ Donation and Transplantation. [Internet]. 2020. Available from: [https://www.myast.org/sites/default/files/COVID19 FAQ Tx Centers 2020.03.11_FINAL.pdf](https://www.myast.org/sites/default/files/COVID19%20FAQ%20Tx%20Centers%202020.03.11_FINAL.pdf)
106. Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, Grossi P, Han S-H, et al. COVID-19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic. Am J Transplant. 2020 Mar 23;
107. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. Kidney Int. 2020 Apr 1;
108. Andrea G, Daniele D, Barbara A, Davide M, Laura A, Paolo R, et al. Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside. Am J Transplant. 2020 Mar 17;

109. Wall A, Prueett T, Stock P, Testa G. Coronavirus disease 2019: Utilizing an ethical framework for rationing absolutely scarce healthcare resources in transplant allocation decisions. *Am J Transplant*. 2020 Apr 1;
110. Fix O, Hameed B, Fontana R, Kwok R, McGuire B, Mulligan D, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020 Apr 16;
111. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 31;69.
112. Boyarsky B, Chiang T, Werbel W, Durand C, Avery R, Getsis S, et al. Early Impact of COVID-19 on Transplant Center Practices and Policies in the United States. *Am J Transplant*. 2020 Apr 13;
113. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loainz C, Delgado J, López-Medrano F, Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant*. 2020 Apr 16;
114. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transplant [Internet]*. 2020 Mar 20;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/lt.25756>
115. Nair A, Rodrigues J, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J, et al. A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol*. 2020 May 1;75:329–34.
116. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, Kunishima N, Watanabe S, Suzuki Y, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship "Diamond Princess" with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Apr 1;2:e200110.
117. Boettler T, Newsome P, Mondelli M, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports*. 2020 Apr 1;2:100113.
118. Meyer T, Chan S, Park JW. Management of HCC during Covid-19: ILCA Guidance. 8th April 2020. [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://ilca-online.org/>
119. DeFilippis E, Farr M, Givertz M. Challenges in Heart Transplantation in the Era of COVID-19. *Circulation*. 2020 Apr 21;
120. Holm A, Mehra M, Courtwright A, Teuteberg J, Sweet S, Potena L, et al. Ethical Considerations regarding Heart and Lung Transplantation and Mechanical Circulatory Support during the COVID-19 Pandemic: An ISHLT COVID-19 Task Force Statement. *J Hear Lung Transplant*. 2020 Apr 1;
121. ISHLT. Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic REVISED: April 18, 2020. [Internet]. 2020. Available from: https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-centers.pdf
122. Aslam S, Mehra M. COVID-19: Yet Another Coronavirus Challenge in Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2020 Mar 1;39.
123. Organización Nacional de trasplantes de España. COVID-19: Impacto en la actividad de donación y trasplantes [Internet]. 2020. Available from: http://www.ont.es/infesp/Paginas/Impacto_tx.aspx
124. Organización Nacional de trasplantes, Ministerio de Sanidad de España. Recomendaciones Donación y Trasplante frente al COVID-19. [Internet]. 2020. Available from: <http://www.ont.es/infesp/RecomendacionesParaProfesionales/Recomendaciones Donación y Trasplante frente al COVID-19 ONT.pdf>
125. Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy [Internet]. Vol. 9, *The Lancet Oncology*. *Lancet Oncol*; 2008 [cited 2020 Jul 18]. p. 982–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19071255/>
126. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. Covid-19 and cancer: Lessons from a pooled meta-analysis. Vol. 6, *JCO Global Oncology*. *American Society of Clinical Oncology*; 2020. p. 557–9.
127. Emami A, Javanmardi F, Pirbonveh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jul 18];8(1):e35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32232218>
128. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano C V., et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jul 18]; Available from: [/pmc/articles/PMC7202813/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702813/?report=abstract)
129. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol [Internet]*. 2020 Jul 1 [cited 2020 Jul 18];31(7):894–901. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
130. W Lee LY, Baptiste Cazier J, Starkey T, Turnbull CD. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jul 18];395:1919–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
131. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study Summary Background Data on patients with COVID-19 who have cancer are lacking. Here we characterise the outcomes of a cohort of patients with cancer and COVID-19 and identify potential prognostic factors for mortality and severe illness. *www.thelancet.com [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jul 18];395. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
132. Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Girdhar P, Advani P, Sharma A, Elumalai T, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci [Internet]*. 2020 May 29 [cited 2020 Jul 18]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511470>
133. ASCO Special Report: A guide to cancer care delivery during the COVID-19 PANDEMIC. May 19, 2020 [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19.pdf>
134. ESMO. Cancer Patient Management During the COVID-19 Pandemic [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>
135. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
136. Posicionamiento-recomendaciones SEOM sobre el cribado serológico previo al inicio de una quimioterapia inmunosupresora durante la pandemia COVID-19. Pacientes asintomáticos sin infección COVID-19 conocida - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://seom.org/otros-servicios/noticias/207966-posicionamiento-recomendaciones-seom-sobre-el-cribado-serologico-previo-al-inicio-de-una-quimioterapia-inmunosupresora-durante-la-pandemia-covid-19-pacientes-asintomaticos-sin-infeccion-covid-19-conocida>
137. Solodky ML, Galvez C, Russias B, Detourbet P, N'Guyen-Bonin V, Herr AL, et al. Lower detection rates of SARS-COV2 antibodies in cancer patients versus health care workers after symptomatic COVID-19 [Internet]. *Annals of Oncology*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360743/>
138. Bouffet E, Challinor J, Sullivan M, Biondi A, Rodriguez-Galindo C, Pritchard-Jones K. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. *Pediatr Blood Cancer [Internet]*. 2020 Jul 1;67(7):e28327. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.28327>
139. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, Piñeres-Olave BE, Fernández-Sarmiento J, et al. Pediatric Critical Care and COVID19. *Pediatrics [Internet]*. 2020 Jun 1;e20201766. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2020/06/05/peds.2020-1766.abstract>
140. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics [Internet]*. 2020 Jun 1;145(6):e20200834. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/145/6/e20200834.abstract>
141. Kotecha RS. Challenges posed by COVID-19 to children with cancer. *Lancet Oncol [Internet]*. 2020 May 1;21(5):e235. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30205-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30205-9)
142. de Rojas T, Pérez-Martínez A, Cela E, Baragaño M, Galán V, Mata C, et al. COVID-19 infection in children and adolescents with cancer in Madrid. *Pediatr Blood Cancer [Internet]*. 2020 Jul 1;67(7):e28397. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.28397>
143. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, Balduzzi A, Provenzi M, Rizzari C, et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer [Internet]*. 2020 Jun 1;132:11–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.021>
144. André N, Rouger-Gaudichon J, Brethon B, Pulpin P, Thébault É, Pertuisel S, et al. COVID-19 in pediatric oncology from French pediatric oncology and hematology centers: High risk of severe forms? *Pediatr Blood Cancer [Internet]*. 2020 Jul 1;67(7):e28392. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.28392>
145. Ferrari A, Zecca M, Rizzari C, Porta F, Provenzi M, Marinoni M, et al. Children with cancer in the time of COVID-19: An 8-week report from the six pediatric onco-hematology centers in Lombardia, Italy. *Pediatr Blood Cancer [Internet]*. 2020 Aug 1;67(8):e28410. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.28410>
146. Sullivan M, Bouffet E, Rodriguez-Galindo C, Luna-Fineman S, Khan MS, Kearns P, et al. The COVID-19 pandemic: A rapid global response

- for children with cancer from SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSCO, PROS, CCI, and St Jude Global. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020 Jul 1;67(7):e28409. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.28409>
147. He Y, Lin Z, Tang D, Yang Y, Wang T, Yang M. Strategic plan for management of COVID-19 in paediatric haematology and oncology departments. *Lancet Haematol*. 2020 Apr 1;7.
 148. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 May 22;369:m1985. Available from: <http://www.bmj.com/content/369/bmj.m1985.abstract>
 149. Williamson E, Walker A, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton C, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. 2020.
 150. Hanson K, Caliendo A, Arias C, Englund J, Lee M, Loeb M. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. [Internet]. 2020. Available from: www.idsociety.org/COVID19guidelines/dx
 151. RCR. Guidance of SRAS-CoV- 2 antigen testing for asymptomatic healthcare workers (HCW) and patients in non-surgical oncology in the UK. [Internet]. 2020. Available from: www.rcr.ac.uk/covid19-clinical-oncology-resources
 152. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Recomendaciones ACHO para el manejo de los pacientes oncológicos y hematológicos durante el estado de Pandemia COVID 19. Versión 3, junio 10, 2020.
 153. Programa PINDA. Recomendaciones frente a la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas y Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Actualización Junio 2020. Santiago de Chile; 2020.
 154. Han SB, Shin JA, Kim SK, Lee JW, Lee D-G, Chung N-G, et al. Respiratory Viral Infections in Children and Adolescents with Hematological Malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2019 Jan 1;11(1):e2019006–e2019006. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671212>
 155. Soudani N, Caniza MA, Assaf-Casals A, Shaker R, Lteif M, Su Y, et al. Prevalence and characteristics of acute respiratory virus infections in pediatric cancer patients. *J Med Virol* [Internet]. 2019 Jul 1;91(7):1191–201. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25432>
 156. Söderman M, Rhedin S, Tolfvenstam T, Rotzén-Östlund M, Albert J, Broliden K, et al. Frequent Respiratory Viral Infections in Children with Febrile Neutropenia - A Prospective Follow-Up Study. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 16;11(6):e0157398–e0157398. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27309354>
 157. Meena JP, Brijwal M, Seth R, Gupta AK, Jethani J, Kapil A, et al. Prevalence and clinical outcome of respiratory viral infections among children with cancer and febrile neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2019 Aug 18;36(6):330–43. Available from: <https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1631920>
 158. Santolaya M, Palma A, Acuña M, Aviles CL, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Nov 1;23.
 159. Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, Manguen A, Kung AL. COVID-19 in Children With Cancer in New York City. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020 May 13; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2028>
 160. Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol* [Internet]. 2020;10.1002/jmv.25732. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160316>
 161. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>
 162. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020;
 163. Amodio E, Vitale F, Cimino L, Casuccio A, Tramuto F. Outbreak of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2): First Evidences From International Scientific Literature and Pending Questions. In: *Healthcare. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2020. p. 51.
 164. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;
 165. Mohapatra PK, Pachua E, Kumar C, Borkakoty B, Zomawia E, Singh A, et al. HIV-malaria interactions in North-East India: A prospective cohort study. *Indian J Med Res*. 2017;145(3):387.
 166. Ippolito MM, Jacobson JM, Lederman MM, Winterberg M, Tarning J, Shapiro TA, et al. Effect of antiretroviral therapy on plasma concentrations of chloroquine and desethyl-chloroquine. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1617–20.

VI.5. PACIENTES CON PATOLOGÍA HEPÁTICA

VI.5.1. ¿Cuáles son las consideraciones que se deben tener en cuenta al evaluar la función hepática en un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

El virus SARS-CoV-2/COVID-19 es un virus ARN que requiere una polimerasa de RNA para su replicación¹. Este virus se une a la célula blanco e ingresa a esta a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) que actúa como su receptor funcional². La ECA-2 está presente en las células epiteliales hepáticas y biliares, por lo que el hígado pudiera ser un posible blanco para la infección³.

Típicamente, los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se presentan con fiebre y enfermedad respiratoria. Algunos pacientes pueden presentarse con síntomas gastrointestinales como diarrea, vómito y dolor abdominal¹. En las diferentes series de pacientes infectados por el SARS-CoV-2/COVID-19, la elevación de las enzimas hepáticas ha fluctuado entre el 14-53%^{1,4-7}. Durante el inicio de la infección se puede observar una elevación leve de aspartato aminotransferasas (AST) y de alanino aminotransferasa (ALT) en el rango de 1-2 veces el valor normal y también una elevación moderada de las bilirrubinas⁵. También se ha descrito elevación de gamaglutamil transpeptidasa (GGT) hasta 3 veces el valor normal sin presentarse elevación concomitante de las fosfatasa alcalinas⁸. En los casos leves de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 el compromiso hepático es generalmente pasajero y no requiere tratamiento específico. En los casos más severos se puede presentar compromiso hepático incluso con hepatitis agudas severas. El compromiso hepático ha sido significativamente mayor en los casos severos que en los casos leves⁵. Se ha descrito, además, que los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con elevación de enzimas hepáticas mayores de 3 veces el valor normal con un patrón hepatocelular o mixto tienen mayor posibilidad de neumonía severa⁸. En los pacientes fallecidos por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 la incidencia de compromiso hepático puede ser hasta del 58,6% y 78%^{1,9}.

El nivel de la albúmina fue estadísticamente más bajo en los que no sobrevivieron comparado con los que sobrevivieron a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en un estudio de pacientes en China¹⁰.

El compromiso hepático puede reflejar un efecto citopático directo del virus y/o un daño inmune provocado por la respuesta inflamatoria^{6,11}. Sin embargo, otros estudios han demostrado elevación de creatin-kinasa (CK) y lactato deshidrogenasa (LDH) o mioglobina en asociación con la severidad de la infección por el SARS-CoV-2/COVID-19. Esto puede indicar que la elevación de las aminotransferasas no solo es de origen hepático sino también secundario a miositis inducida por el virus similar a la observada en los pacientes con infección por influenza¹².

Las muestras de tejido hepático de personas fallecidas por la infección del SARS-CoV-2/COVID-19 han mostrado esteatosis micro vacuolar moderada y leve actividad lobular y portal, lo que pudieran indicar ya sea compromiso directo del virus o compromiso hepático inducido por drogas¹³.

Muchas de las drogas que se utilizan durante el tratamiento de la infección por el SARS-CoV-2/COVID-19 tales como remdesivir, tocilizumab, lopinavir/ritonavir y en menor proporción cloroquina, hidroxicloroquina y azitromicina, pueden ser hepatotóxicas y pudieran tener interacciones medicamentosas con otras medicinas, tales como antivirales de acción directa y drogas inmunosupresoras^{6,13}. Una acción importante es consultar en los diferentes portales de interacciones medicamentosas para tener una información más apropiada en el momento de tomar decisiones terapéuticas, especialmente si los pacientes vienen recibiendo un tratamiento para su enfermedad hepática de base.

De acuerdo con el centro para el control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos (CDC), los pacientes mayores de 65 años, los pacientes con enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidad mórbida, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedad hepática están en mayor riesgo para infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19¹⁴. Sin embargo, hasta la fecha no hay claridad de que los pacientes con enfermedad hepática crónica, especialmente aquellos con hepatitis B y C crónica, pudieran ser más susceptibles a daño hepático por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁷. Se ha observado en un estudio que los pacientes con enfermedad hepática crónica por hígado graso, alcohol y hepatitis B pueden tener mayor elevación de enzimas hepáticas, pero no mayor severidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁸. Tampoco hay información de empeoramiento de la colestasis en los pacientes con enfermedad hepática colestásica crónica.

En la evaluación del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y elevación de enzimas hepáticas se deben evaluar otras causas como infecciones por los virus de la hepatitis A, B y C. También considerar otras causas de elevación de enzimas hepáticas como miositis (AST>ALT), isquemia hepática o síndrome de liberación de citoquinas¹⁵⁻¹⁷.

VI.5.2. ¿Cuáles son las modificaciones al manejo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, que cursan con enfermedad hepática estable, ambulatorios?

La información en pacientes con enfermedad hepática crónica e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es limitada.

Según datos del CDC sobre 122.653 casos de SARS-CoV-2/COVID-19, 1/3 de estos pacientes (37.6%) tenían una condición subyacente o un factor de riesgo para un desenlace severo. Únicamente 41 pacientes (0.6%) tenían enfermedad hepática crónica, incluyendo 7 de ellos, que ingresaron a Cuidado Intensivo¹⁸. En otra serie de pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 en centros de China, 2-11 % de los pacien-

tes tenían enfermedad hepática crónica⁵. Estos pacientes, a menudo, tienen otras comorbilidades como diabetes e hipertensión y enfermedad cardiovascular, especialmente en pacientes con hígado graso no alcohólico, que incrementa el riesgo de mortalidad en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En una cohorte de 2.780 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en los Estados Unidos, se encontró que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tenían un mayor riesgo de mortalidad (RR 2,8, 95% CI 1,9-4,0), cuando se comparaba con los pacientes sin enfermedad hepática y el riesgo relativo fue mayor en los pacientes con cirrosis (RR 4,6, 95 IC 2,6-8,6 p <0,001). Además, se realizó pareamiento por puntaje de propensión (Propensity Score Matching), y todavía persistió el mayor riesgo de mortalidad y hospitalización en los pacientes con enfermedad hepática preexistente¹⁹.

Las posibles razones para peores desenlaces en los pacientes con enfermedad hepática previa e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, requieren mayor investigación. Se ha postulado, daño directo del SARS-CoV-2/COVID-19 dada la presencia de receptores ACE2 en el hígado, medicamentos, hipoxia con liberación de radicales libres y falla de órgano o producción no controlada de citoquinas proinflamatorias²⁰. Muchos pacientes con cirrosis tienen síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar o hidrotórax hepático, que incrementa el riesgo de falla respiratoria²¹.

Se prefiere la realización de consulta no presencial, cuando sea posible y revisar laboratorios por tele consulta. Si el paciente requiere consulta presencial, debe atenderse inmediatamente, evitando la acumulación de pacientes en el área de espera, con las medidas de protección y distanciamiento físico recomendadas, incluyendo un número limitado de acompañantes²².

Puntos de buena práctica:

- En pacientes con cirrosis hepática, la vigilancia para Hepatocarcinoma (HCC) se mantendrá cada 6 meses, idealmente, pero podría retrasarse hasta 2 meses más, en casos seleccionados.
- No se considera adecuado suspender ningún tratamiento farmacológico. En pacientes con enfermedades autoinmunes hepáticas, se deben reducir los esteroides y antimetabolitos, a las dosis mínimas requeridas, pero manteniéndolas en remisión clínica y paraclínica

VI.5.3. ¿Cuáles son las modificaciones al manejo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, que tienen un diagnóstico de hepatocarcinoma (HCC) asociado?

Se desconoce si los pacientes con hepatocarcinoma (HCC) tienen un riesgo aumentado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, por su neoplasia o por sus tratamientos. Una serie de casos mostró una asociación entre infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo e historia de cáncer no hepático. Pacientes con historia de quimioterapia reciente, tuvieron un mayor riesgo de enfermedad severa²³.

Dada la gran cantidad de pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 durante esta pandemia, algunos requerirán manejo hospitalario y en cuidado crítico, haciendo que otras condiciones médicas pasen a un segundo plano, incluyendo los pacientes con cáncer. Además, el riesgo de infección asociado con las visitas a los hospitales, en pacientes mayores con cáncer, los convierte en un grupo de alto riesgo. Hay disminución de la oportunidad de realizar procedimientos que requieren anestesia general, como las terapias loco-regionales para HCC.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, se deben considerar modificaciones a las pautas de seguimiento y tratamiento estándar del HCC, contemporizando, minimizando el riesgo para el paciente, hasta que las terapias definitivas puedan realizarse, previa decisión de un equipo multidisciplinario.

Recomendaciones

- Se recomienda que durante la pandemia cualquier variación al tratamiento estándar para HCC, sea decidida por un equipo multidisciplinario.

Fuerte a favor

- Se recomienda que las terapias loco-regionales se ofrezcan a pacientes con bajo riesgo de descompensación y sin comorbilidades que incrementen el riesgo de enfermedad severa por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a Favor

VI.5.4. ¿Cuáles son las modificaciones al manejo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que cursan con cirrosis descompensada, o se encuentran en evaluación o en Lista de espera para trasplante hepático?

La información es limitada en relación con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con cirrosis descompensada y en lista de espera para trasplante hepático. Se debe estimular un cuidado proactivo y no reactivo, que reduzca la necesidad de intervenciones electivas, visitas hospitalarias, dirigidas a prevenir las complicaciones y a generar educación para disminuir el riesgo de exposición al virus.

La estratificación del riesgo es importante para definir quienes necesitan evaluación para trasplante hepático durante la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19. Se considera prioritario en pacientes con falla hepática fulminante, pacientes con MELD elevado y riesgo de descompensación o pacientes con HCC y riesgo de progresión tumoral¹⁵⁻¹⁷.

Recomendaciones

- Se recomiendan incluir la realización de pruebas para SARS-CoV-2/COVID-19 en el estudio de pacientes con descompensación aguda o falla hepática crónica agudizada de causa no explicada.

Fuerte a favor

Puntos de buena práctica:

- No se considera adecuado el uso de lopinavir/ritonavir en pacientes cirróticos CHILD-PUGH B y C.
- No se considera adecuado el uso de tocilizumab o baricitinib en los pacientes con cirrosis hepática descompensada.

VI.5.5. ¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo de los pacientes postrasplante hepático durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

Hay gran incertidumbre sobre el efecto de la pandemia en los pacientes con trasplante de órgano sólido, los riesgos de la inmunosupresión basal, el impacto sobre el paciente y el injerto y las interacciones medicamentosas de los tratamientos propuestos con los inmunosupresores.

Recientemente, en casos severos de SARS-CoV-2/COVID-19, se ha postulado que la inmunosupresión podría proteger, en el contexto de que el daño pulmonar es secundario a un síndrome de activación del macrófago, con tormenta de citoquinas, síndrome hiperinflamatorio y falla multi-orgánica²⁴.

La inmunosupresión postrasplante hepático, no fue un factor de riesgo para mortalidad durante el SARS (2002-2003) o MERS (2012). Los efectos de la inmunosupresión en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, no se han establecido en el momento, aunque se sospecha que puede prolongar la eliminación del virus²⁵.

Un estudio retrospectivo de 90 pacientes con trasplante de órgano sólido en Nueva York, incluyendo 13 pacientes con trasplante hepático (9 con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve/moderada, y 4 con enfermedad severa). La transmisión nosocomial se sospechó en 3 casos, incluyendo un paciente postrasplante hepático quien fue hospitalizado por rechazo agudo. La inmunosupresión fue reducida en los pacientes hospitalizados: antimetabolitos (88%), esteroides (7%) y el inhibidor de calcineurina en el 18%. 34 pacientes requirieron UCI a la admisión, 35 % con ventilación mecánica. La mortalidad fue del 24% (52% de los pacientes en UCI) y 54 % habían egresado al momento de la publicación. No hubo ningún caso con rechazo agudo²⁶.

Puntos de buena práctica:

- Se plantea el seguimiento de los lineamientos para controles médicos:
 - Trasplante mayor de 1 año estable con controles previos.
 - Controles cada 3 meses.
 - Controles no presenciales, con laboratorios.
 - Trasplante Menor de 1 año.
 - Controles cada 1 o 2 meses, según estabilidad.
 - Controles no presenciales, con laboratorios.
- Enfatizar las medidas de prevención como el lavado de manos, el distanciamiento social y uso de tapabocas.
- Evaluar la posibilidad de vacunación para neumococo e influenza.
- En pacientes con trasplante hepático sin infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no se considera adecuado redu-

cir la inmunosupresión solo por motivo de la pandemia. Es pertinente ajustarse a las guías de manejo establecidas por cada centro de trasplante.

- Se recomiendan los siguientes lineamientos para pacientes con trasplante hepático e infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
 - ▶ Reducción de la inmunosupresión, especialmente los antimetabolitos como la azatioprina y el micofenolato.
 - ▶ Considere reducir, pero no suspender la dosis diaria del inhibidor de calcineurina, especialmente en el contexto de linfopenia, fiebre o empeoramiento del estado pulmonar secundario a infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
 - ▶ Considere minimizar las dosis altas de prednisona, pero mantenga al menos una dosis diaria de 10 mg por día, para evitar la insuficiencia suprarrenal.
 - ▶ Si inicia un tratamiento medicamentoso (antiviral o inmuno-modulador) para la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, evalúe las interacciones medicamentosas con los inmunosupresores y reduzca aproximadamente un 20-50% la dosis diaria del inhibidor de calcineurina, con evaluación de los niveles cada 48.
 - ▶ Si se requiere suspender la inmunosupresión temporalmente o reiniciarla sin tolerancia de la vía oral, se puede usar como inmunosupresor la metilprednisona a dosis bajas (20-40 mg/día).

Referencias

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
2. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* [Internet]. 2020;581(7807):215-20. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
3. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.02.03.931766. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/02/04/2020.02.03.931766.abstract>
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507-13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
5. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 May 1;5(5):428-30. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
6. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, et al. Clinical Features of COVID-19 Related Liver Damage. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.02.26.20026971. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/28/2020.02.26.20026971.abstract>
7. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* [Internet]. 2020 May 1;40(5):998-1004. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
8. Qingxian C, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. Characteristics of Liver Tests in COVID-19 Patients. *J Hepatol*. 2020 Apr 1;
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054-62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
11. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-9.
12. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jun 1;5(6):529-30. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4)

13. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 1;8(4):420-2.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Cleaning and disinfection for community facilities. [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/organizations/cleaning-disinfection.html>
15. Fix O, Hameed B, Fontana R, Kwok R, McGuire B, Mulligan D, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020 Apr 16;
16. Boettler T, Newsome P, Mondelli M, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports*. 2020 Apr 1;2:100113.
17. Meyer T, Chan S, Park JW. Management of HCC during Covid-19: ILCA Guidance. 8th April 2020. [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://ilca-online.org/>
18. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Piliushvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 31;69.
19. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Among Patients with Pre-Existing Liver Disease in United States: A Multi-Center Research Network Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 May 18; Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>
20. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Dec 1;61(6):1385-96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>
21. Karcz M, Bankey B, Schwaiberger D, Lachmann B, Papadakis PJ. Acute Respiratory Failure Complicating Advanced Liver Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(01):96-110.
22. Sociedad Chilena de Gastroenterología. Recomendaciones para manejo de pacientes con Enfermedad Hepática crónica y trasplantados hepáticos durante la Pandemia por COVID-19. Versión 1.0. [Internet]. 2020. Available from: http://www.sociedadgastro.cl/gastroweb/documentos/2020/Recomendaciones_Hepatopatia_COVID-19_ABRIL.pdf
23. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7.
24. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
25. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transplant* [Internet]. 2020 Mar 20;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/lt.25756>
26. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant* [Internet]. 2020 Apr 24;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>

VI.6. PACIENTES CON COMPROMISO NEUROLÓGICO

VI.6.1. ¿En qué pacientes con sintomatología neurológica debe sospecharse infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Las series de casos sugieren algún tipo de alteración neurológica en el 36% de los casos de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, y la presentación de síntomas neurológicos se observa en los pacientes con mayor severidad de la infección. Se consideran tres dominios en los cuales se presenta sintomatología neurológica asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

- Sistema nervioso central: expresiones neurológicas de los síntomas de la enfermedad subyacente (dolor de cabeza, mareos, alteración en el alertamiento, ataxia, crisis epilépticas y ataque cerebrovascular).

- Sistema nervioso periférico: hipo-agueusia, hiposmia, neuralgia.
- Sistema músculo esquelético: síntomas de daño del músculo esquelético, Caracterizado por mialgias asociado a elevación de la CPK encima de 200 U/L.

En los pacientes con síntomas del SNC, las quejas más comunes fueron mareos (16,8%) y dolor de cabeza (13,1%). En los pacientes con síntomas del SNP, las quejas más comunes fueron hipogeusia (5,6%) e hiposmia (5,1%).

Otros compromisos corresponden a un ataque cerebrovascular agudo (5,7%) de predominio isquémico, convulsiones (0,5%), encefalopatía (7,5%), encefalitis y meningitis, alteración de la conciencia (14,8%) y lesión del músculo esquelético (19,3%)^{1,2}.

El compromiso neurológico puede estar presente durante la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o hacer su aparición durante el curso de la hospitalización, lo que implica incluso que este tipo de compromiso sea evidente al momento de retirar intervenciones como la sedación y/o relajación en los pacientes críticos. En los pacientes en UCI una de las manifestaciones más frecuentes corresponde a la confusión y la agitación (69%)^{3,4}.

La mayoría de las manifestaciones neurológicas tiende a presentarse en los primeros días de hospitalización de los pacientes (1-2 días). Sin embargo, el ACV y el compromiso de la conciencia suele presentarse hacia el día 9 de hospitalización. Si bien la casuística conocida hasta ahora es limitada, el 30% de los ACV isquémicos pueden ser la primera manifestación y motivo de consulta a urgencias^{5,6}. En los 6 casos de síndrome de Guillain Barre reportados, uno de ellos fue la primera manifestación, y en los otros el compromiso motor se presentó entre el quinto y el décimo día de enfermedad^{6,7}. Se ha observado en los 2 artículos de reporte, casos con el clásico compromiso mielínico y la variante axonal^{6,7}.

Recomendaciones

- Se recomienda evaluar el compromiso neurológico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

- Se recomienda prestar mayor atención a los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que presenten limitación para la comunicación, alteración del estado de conciencia o se encuentren bajo sedación/relajación o bajo soporte ventilatorio mecánico.

Fuerte a favor

- En pacientes con compromiso neurológico dado por ACV, síndrome de Guillain Barre, meningitis o meningoencefalitis, se recomienda indagar en busca de signos y síntomas típicos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 como fiebre, odinofagia, síntomas respiratorios, y algunos síntomas neurológicos tempranos como hiposmia o disgeusia.

Fuerte a favor

- En pacientes con compromiso neurológico dado por ACV, síndrome de Guillain Barre, meningitis o meningoencefalitis, que cursen con alteración de la conciencia o no puedan comunicarse y aportar información sobre síntomas, se recomienda considerar la posibilidad de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y manejar en consecuencia.

Débil a favor

VI.6.2. ¿Cuáles son las medidas que se deben adoptar en los pacientes con sospecha de enfermedad cerebrovascular durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

El manejo del ACV isquémico en la fase aguda tiene una estrecha ventana de tiempo para la intervención oportuna ya sea con trombólisis sistémica o a través de técnicas endovasculares de trombectomía⁷. Con base en estas consideraciones, la atención de estos pacientes se realiza bajo un proceso denominado Código ACV, el cual busca optimizar los tiempos de atención de los pacientes e identificar rápidamente a aquellos que son candidatos a este tipo de terapias de recanalización y mejorar el desenlace funcional de los mismos. Ahora en estos tiempos de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, la atención de pacientes con ACV debe modificarse en consideración a que un porcentaje de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 hacen como primera manifestación de la infección un ACV isquémico o hemorrágico (en menor frecuencia), lo cual obliga considerar el diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 y la consecuente modificación del proceso de atención en el proceso del Código ACV, y a trabajar bajo un Código ACV Protegido (CACVP)^{7,8}. Esto obliga entre otros aspectos al uso de EPP en el personal de atención, modifica los cuidados sobre el paciente y los riesgos de potencial transmisión y el cambio en el papel de algunas personas con el objetivo de limitar contactos⁸.

Punto de buena práctica:

- Es razonable que durante el periodo de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, la atención de pacientes con ACV que ingresen en tiempo de ventana terapéutica para terapias de recanalización, se aborden bajo el proceso de Código ACV Protegido.

VI.6.3. ¿Cuál es el papel del video-electroencefalograma (video-EEG) en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos (UCI)?

Ante los nuevos conocimientos, particularmente de alteraciones neurológicas en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, es importante identificar técnicas que permitan un diagnóstico oportuno y acertado. Por lo tanto, una opción que podría ser muy útil en estos momentos de la pandemia es el Video-EEG, técnica de exploración funcional del sistema nervioso central (SNC) que permite observar la actividad eléctrica en tiempo real⁹.

Esta técnica se caracteriza por ser no invasiva, bajo costo económico, indolora y de gran utilidad en la práctica clínica. Aunque su uso principal es el diagnóstico de epilepsia, es también empleado para otras patologías no epilépticas, en el coma y en la muerte cerebral⁹, las migrañas¹⁰, los accidentes isquémicos cerebrales^{11,12}, las encefalopatías metabólicas (encefalopatía hepática, eclampsia, hipo e hipercalcemias, hiponatremia, hipertiroidismo)¹³, las encefalopatías mixtas, los traumatismos craneoencefálicos, las infecciones del sistema nervioso central (entre ellas la encefalitis, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la panencefalitis esclerosante subaguda) y los tumores intracraneales¹¹. Para su realización, se adhieren dos electrodos de superficie al cuero cabelludo por medio de un gel conductor¹¹.

Además, el video -EEG también es útil para pacientes que se encuentran en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) bajo sedo analgesia, en quienes es complicado determinar su estado neurológico^{12,14}, lo cual permitiría tomar una decisión adecuada en cada caso debido a que da un resultado más certero sobre el estado del paciente y, por ende, sobre su pronóstico.

Finalmente, los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave pueden tener hipoxia, falla multiorgánica y trastornos metabólicos y electrolíticos, y pueden requerir regímenes de medicación sofisticados. Por lo tanto, es plausible esperar que ocurran crisis sintomáticas agudas clínicas o subclínicas y el estado epiléptico en estos pacientes. Uno debe asegurarse de que el estado epiléptico no convulsivo (NCSE) no forme parte del escenario clínico. Con frecuencia se pasa por alto el diagnóstico de NCSE, ya que los pacientes en condiciones médicas críticas tienen otros problemas graves. Es necesario realizar un monitoreo continuo de Video-EEG en cualquier paciente con una condición médica crítica, que tenga un cambio en el estado mental, para hacer un diagnóstico oportuno de NCSE. El criterio de consenso de Salzburgo para el estado epiléptico no convulsivo es una guía útil para hacer un diagnóstico de NCSE en pacientes críticos^{15,16}.

Punto de buena práctica:

- Es razonable que en los lugares con disponibilidad de Video-EEG, este se realice en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 moderada a severa, en el contexto de UCI, con sospecha diagnóstica de encefalopatía de etiología no clara, estado epiléptico convulsivo y estado epiléptico no convulsivo.

VI.6.4. ¿Cuáles son las recomendaciones de manejo para los pacientes con Miastenia Gravis (MG)/ Síndrome de Eaton-Lambert (SEL) durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

No hay evidencia científica que sugiera que las terapias sintomáticas como la piridostigmina aumenten el riesgo de infección y no deben suspenderse a menos que existan otras razones clínicas para hacerlo.

Ciertas terapias de infusión en MG pueden requerir viajes a hospitales o centros de infusión. Actualmente no hay evidencia que sugiera que la inmunoglobulina intravenosa o la plasmaféresis conlleven un riesgo adicional de contraer SARS-CoV-2/COVID-19. Sin embargo, el uso debe basarse en la necesidad individual del paciente y debe reservarse a exacerbaciones agudas.

Antes de comenzar una terapia de agotamiento de células B, como rituximab, el médico tratante debe considerar el riesgo de empeorar la miastenia o crisis y el riesgo de contraer la infección viral. Esta decisión se toma en función de la incidencia regional de SARS-CoV-2/COVID-19 y el riesgo / beneficio de la terapia para el paciente individual¹⁷.

Puntos de buena práctica:

- Es razonable que los pacientes con MG/SEL, continúen su tratamiento actual y se les aconseje no suspender ningún medicamento de base, a menos que el médico tratante lo apruebe y recomiende específicamente.
- Es adecuado retrasar el inicio de las terapias de agotamiento celular, hasta que el pico del brote haya terminado en el área geográfica, tomando la decisión con base en la actividad actual de la enfermedad y el riesgo de recaídas.

VI.6.5. ¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo de pacientes con enfermedad desmielinizante: Esclerosis Múltiple, Desorden del Espectro de Neuromielitis Óptica, durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

Actualmente, no existe evidencia sólida sobre la susceptibilidad y comportamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sobre las personas con Esclerosis Múltiple (EM) o Desorden del Espectro de Neuromielitis Óptica (NMOSD)^{1,13}, en ninguna de sus formas clínicas. Así mismo y con base en los registros ya iniciados de pacientes con diagnóstico de EM y resultado positivo para SARS-CoV-2/COVID-19, no se ha encontrado que estas condiciones sean un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad con mayor gravedad, ni se ha reportado que el tratamiento modificador de enfermedad (TME) actúe como factor protector o de riesgo para la infección¹⁸. Sin embargo, el riesgo aumenta al recibir tratamientos inmunosupresores, como algunos de los utilizados para la EM o NMO^{19,20}. Adicionalmente, el riesgo aumenta en áreas de pico epidemiológico de contagio para SARS-CoV-2/COVID-19. Las personas con EM y NMOSD que están gravemente discapacitadas por tener debilidad marcada en los brazos y, por lo tanto, posiblemente cursen con debilidad de la musculatura respiratoria, tienen un mayor riesgo de complicaciones respiratorias graves^{20,21}. La suspensión de algunos tratamientos para la EM y NMOSD puede desencadenar una reactivación grave de la enfermedad (rebote) por lo cual es adecuado continuar el tratamiento que el paciente esté recibiendo sin ningún cambio^{22,23}.

Se debe tener en cuenta que ciertos pacientes con enfermedad desmielinizante son especialmente sensibles a la respuesta inflamatoria de las infecciones (fiebre), incluido

el SARS-Cov-2/COVID-19, lo cual podría causar empeoramiento temporal de los síntomas de la EM (pseudo-recaída). Las pseudo-recaídas pueden ser difíciles de distinguir de los brotes. Por lo general, estos síntomas de pseudo-recaídas resuelven una vez que la infección desaparece²⁴.

Respecto a los tratamientos modificadores de la Esclerosis Múltiple:

Se elaboró la Tabla VI.3., que condensa las sugerencias respecto al inicio, continuación y seguimiento de TME específicas²⁵⁻²⁸.

Recomendaciones

- Se recomienda no considerar a la EM en sí misma como factor de riesgo de contraer SARS-CoV-2/COVID-19 o para su severidad. Sin embargo, ciertos factores asociados con EM pueden aumentar el riesgo de complicaciones

Fuerte a favor

- Se recomienda valorar el riesgo-beneficio relacionado con TME, teniendo en cuenta la tasa de infección y contagio local de SARS-CoV-2/COVID-19, la actividad de la

enfermedad, riesgo de deterioro y los factores de riesgo individuales del paciente: el inicio de TME, mantenimiento TME (inyectables, orales), continuación de TME que requieren infusiones periódicas, o completar el esquema de inducción (oral, infusión).

- En caso de recaída:
 - Puede utilizarse el tratamiento habitual.
 - Considerar el manejo de los brotes con terapia de corticoides orales a dosis equivalentes a la infusión intravenosa de 1 gramo de metilprednisona, asociado a gastroprotección durante su toma.
- Si solo se tiene la disponibilidad de manejo intravenoso de corticoides, se podrían usar infusiones domiciliarias del mismo y evitar el desplazamiento del paciente a hospital / clínica.

Fuerte a favor

Punto de buena práctica:

- Se considera razonable seguir los lineamientos dados en la Tabla 1, respecto al inicio, continuación y seguimiento de TME específicas.

Tabla VI.3. Lineamientos para el inicio, continuación y seguimiento de TME e pacientes con enfermedad desmielinizante durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19

Mecanismo	TME	Vía	Inicio de TME	Continuidad de TME	Infección por SARS-CoV-2	Consideraciones especiales
Influencia sistema Inmune	Interferon Beta 1 ^a o Beta 1 ^b	Subcutáneo, Intramuscular	Seguro	Continuar no suspender	Seguro*	
	Acetato de Glatiramero	Subcutáneo	Seguro	Continuar no suspender	Seguro *	
Inhibe la replicación celular	Teriflunomida	Oral	Seguro	Continuar no suspender	Seguro *	Vigilar linfopenia
Influencia sistema Inmune	Dimetil Fumarato	Oral	Probable. Balance riesgo beneficio	Continuar no suspender	Individualizar	Vigilar linfopenia. Riesgo ** ≤ 800 cel/mm ³
Bloqueador migración: moléculas adhesión	Natalizumab	Intravenoso	Probable. Balance riesgo beneficio	Continuar no suspender [†]	Individualizar	Considerar intervalo extendido de dosis
Bloqueador migración: modulador receptor S1P	Fingolimod/ Siponimod	Oral	Probable. Balance riesgo beneficio	Continuar no suspender [†]	Individualizar	Vigilar linfopenia. Riesgo ** ≤ 200 cel/mm ³ . Interacción ⁽⁺⁾
Depleción linfocitaria	Ocrelizumab ²¹	Intravenoso	Probable. Balance riesgo beneficio [‡]	Considerar diferir [‡]	Considerar diferir [‡]	
	Cladribina	Intravenoso	Considere alternativa o diferir [§]	Considerar diferir [§]	Considerar diferir [§]	No iniciar ciclo de 2 años si linfopenia ** ≤ 800 cel/mm ³ . En caso de recibir 1 o 2 ciclo***
	Alemtuzumab	Intravenoso	Considere alternativa o diferir [§]	Considerar diferir [§]	Considerar diferir [§]	

TME: Tratamiento modificador de enfermedad

*: vigilar linfopenia **: dicho valor de linfopenia, incrementa riesgo de infección. ***: mantener autoaislamiento hasta linfocitos > 500 cel/mm³. †: riesgo de rebote de enfermedad en caso de retiro sin inicio de alternativa de TME. [+]: fingolimod/siponimod: Con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT se incrementa el riesgo de prolongación intervalo QT. ‡: retrase el inicio o difiera la dosis de mantenimiento hasta que las condiciones epidemiológicas de contagio por SARS-Cov-2 sean favorables. § No inicie durante pico epidemiológico de contagio de SARS-Cov-2. Valore riesgo beneficio de diferir y considere según el caso alternativa de tratamiento. Se debe valorar retrasar el segundo curso o los adicionales en función de la actividad de la enfermedad en cada paciente. ∅: contraindicado en caso de infección activa.

Referencias

- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;1–4.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;1–2.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;
- Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413(116832).
- Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;
- Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020;51.
- Baracchini C, Pieroni A, Viaro F, Cianci V, Cattelan AM, Tiberio I, et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci.* 2020;
- Ramos-Argüelles F, Morales G, Egozcue S, Pabón RM, Alonso MT. Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. *An Sist Sanit Navar.* 2009;32:69–82.
- Loreto RP, Carolina AD. Aporte de los distintos métodos electroencefalográficos (eeg) al diagnóstico de las epilepsias. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2013;24(6):953–7.
- Finnigan SP, Rose SE, Chalk JB. Contralateral hemisphere delta EEG in acute stroke precedes worsening of symptoms and death. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(7):1690–4.
- De Vos CC, Van Maarseveen SM, Brouwers PJAM, Van Putten MJAM. Continuous EEG monitoring during thrombolysis in acute hemispheric stroke patients using the brain symmetry index. *J Clin Neurophysiol.* 2008;25(2):77–82.
- Bjørk MH, Sand T. Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack. *Cephalalgia.* 2008;28(9):960–8.
- Amodio P, Campagna F, Olanas S, Iannizzi P, Mapelli D, Penzo M, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: Normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol.* 2008;49(3):346–53.
- Niedermeyer E. The Clinical Relevance of EEG Interpretation. *Clin EEG Neurosci.* 2003;34(3):93–8.
- Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3):e7352.
- Jacob S, Muppidi S, Guidon A, Guptill J, Hehir M, Howard JF, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci.* 2020;20(5):e79.
- Grupo GITEM de la Societat Valenciana de Neurologia. Propuesta de actuación para el manejo de pacientes con Esclerosis Múltiple y otros procesos inmunes neurológicos en el contexto de la epidemia de SARSCoV-2 [Internet]. Available from: https://www.svneurologia.org/wordpress/wp-content/uploads/2020/05/COVID-19-y-EM_actualizacion-2.pdf
- Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña. Información sobre la infección por coronavirus (SARS-CoV-2) para pacientes con esclerosis múltiple [Internet]. Available from: https://www.cem-cat.org/sites/default/files/informacion_sobre_la_infeccion_por_coronavirus_y_em.pdf
- Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2020.
- Multiple Sclerosis International Federation. Recomendaciones internacionales sobre COVID-19 para personas con EM [Internet]. Available from: https://www.cem-cat.org/sites/default/files/covid19_y_em_comunicado_130320_msif_spanish.pdf
- Australian COVID-19 guidelines. Advice for neurologists regarding COVID-19 outbreak and patients on therapy for MS and related conditions [Internet]. Available from: <https://www.msaustralia.org.au/news-blogs/latest-news/advice-patients-multiple-sclerosis-and-related-disorders-regarding-covid-19>
- Grupo de estudio de enfermedades desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología G de estudio de enfermedades desmielinizantes de la SE de N. Recomendaciones Actualizadas 1. Manejo de pacientes con Esclerosis Múltiple durante la infección por Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Available from: <http://www.sen.es/attachments/article/2657/Recomendaciones manejo EM COVID-19 Actualizacion 1.pdf>
- Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarelli O. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology.* 2020;
- National Multiple Sclerosis Society NMSS. Disease Modifying Therapies During the COVID-19 Pandemic [Internet]. Available from: <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/ms-treatment-guidelines-during-coronavirus>
- Coles A. ABN GUIDANCE ON THE USE OF DISEASE-MODIFYING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS IN RESPONSE TO THE THREAT OF A CORONAVIRUS EPIDEMIC. *ABN.* 2020.
- Sormani MP. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2020;
- Costa-Frossard L, Moreno-Torres I, Meca-Lallana V, Garcia-Dominguez JM, En Representacion Del Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes de la Comunidad Autonoma de Madrid E. [EMCAM (Multiple Sclerosis Autonomous Community of Madrid) document for the management of patients with multiple sclerosis during the SARS-CoV-2 pandemic]. *Rev Neurol.* 2020;70(9):329–40.

1. Universidad Nacional de Colombia
2. Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Sede Pereira
3. Pontificia Universidad Javeriana
4. Universidad Antonio Nariño
5. Universidad el Bosque
6. Universidad del Valle
7. Universidad Icesi
8. Universidad Libre Seccional Cali
9. Universidad Tecnológica de Pereira
10. Academia Colombiana de Patología Oral
11. Academia Nacional de Medicina
12. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología
13. Asociación Colombiana de Cirugía
14. Asociación Colombiana de Cirugía Artroscópica – ACCAT
15. Asociación Colombiana de Cirugía Vascular y Angiología
16. Asociación Colombiana de Coloproctología
17. Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos (ACCPaliativos)
18. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes Y Metabolismo
19. Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
20. Asociación Colombiana de Especialistas en Medicina de Urgencias y Emergencias – ACEM
21. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME
22. Asociación Colombiana de Farmacovigilancia
23. Asociación Colombiana de Gastroenterología
24. Asociación Colombiana de Gerontología y Geriátría
25. Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos
26. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO
27. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica ACHOP
28. Asociación Colombiana de Hepatología
29. Asociación Colombiana de Medicina Aeroespacial
30. Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
31. Asociación Colombiana de Medicina del Sueño
32. Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
33. Asociación Colombiana de Medicina Interna
34. Asociación Colombiana de Medicina Osteopática – ACMOST
35. Asociación Colombiana de Neumología pediátrica
36. Asociación Colombiana de Neonatología
37. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
38. Asociación Colombiana de Neurología
39. Asociación Colombiana de Otolología y Neurotología
40. Asociación Colombiana de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial
41. Asociación Colombiana de Psiquiatría
42. Asociación Colombiana de Químicos Farmacéuticos Hospitalarios
43. Asociación Colombiana de Radiología
44. Asociación Colombiana de Reumatología
45. Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
46. Asociación Colombiana de terapia Neural (medicina Neuralterapetica) ACOLTEN
47. Asociación Colombiana de Trauma
48. Asociación Colombiana de Virología
49. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor –ACED
50. Asociación de Medicina del Deporte de Colombia
51. Asociación de Cuidados Paliativos de Colombia ASOCUPAC
52. Colegio Colombiano de Hermodinamia e Intervencionismo Cardiovascular
53. Colegio Colombiano de Odontólogos
54. Colegio Nacional De Bacteriología CNB – Colombia
55. Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG
56. Federación Odontológica Colombiana
57. Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
58. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
59. Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología SCCOT
60. Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica
61. Sociedad Colombiana de Medicina China y Acupuntura
62. Sociedad Colombiana de Oftalmología
63. Sociedad Colombiana de Pediatría
64. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE
65. Red Latinoamericana de Investigación en Enfermedad por Coronavirus 2019 - LAN-COVID
66. Instituto Nacional de Cancerología - ESE
67. Fundación Valle del Lili
68. Clínica Colsanitas
69. Clínica de Oftalmología San Diego
70. Clínica Las Américas Auna
71. Fundación Clínica Infantil Club Noel de Cali
72. Fundación HOMI Hospital Pediátrico La Misericordia
73. Hospital Clínica San Rafael
74. Hospital Universitario Nacional de Colombia
75. Hospital Universitario San Ignacio
76. Centro Medico Imbanaco
77. Fundación Cardioinfantil
78. Fundación Hospital San Carlos
79. Unidad de Geriátría y Cuidados Paliativos SES Hospital Universitario de Caldas

Avalan:



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Colombia



Asociación Colombiana de Alergia,
Asma e Inmunología (ACAAI).



Asociación Colombiana
de Coloproctología



Asociación Colombiana de Especialistas
en Medicina de Urgencias y Emergencias



Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947





