

Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015
e-ISSN 2346-0199

Vol 24

Suplemento

2020



Editorial

Pandemia de la covid19 y cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología –ESE: Cómo actuar pronto y seguro
Sonia Cuervo

Artículo Especial

CONSENSO Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL) para el manejo del Linfoma en estado de Pandemia SARS CoV-2 / COVID 19

Juan Alejandro Ospina Idárraga, Humberto Martínez Cordero, Henry Idrobo Quintero, Conrad Ortiz Alfaro, Lina María Martínez Corre, Juan Esteban García, Luis Malpica, Jorge Castillo, María Alejandra Torres, Luis Vilella, Myrna Candelaria, Alana Von Glasenapp, Brady Beltran, Sally Paredes, Denisse Castro, Virginia Prates, Marcos Di Stefano, Eloísa Riva, Virginia Abello Polo, Juan Antonio Choque, Camila Peña, Christine Rojas, Fabiola Valvert Gamboa, Lorena Fíad

Consenso del Grupo Latinoamericano de estudio de Mieloma Múltiple (MM) GELAMM para el manejo del MM en estado de Pandemia SARS CoV-2 / COVID 19

Humberto Martínez-Cordero, Lina María Martínez, Juan Alejandro Ospina, Guillermo Ruiz Argüelles, Virginia Abello Polo, Camila Peña Ojeda, Macarena Roa, Carlos Fernández de Larrea, Rosa Olday Ríos Jiménez, Dorotea Fantl, Natalia Schütz, Eloísa Riva, Fiorella Villano, Henry Idrobo, Virginia Bove, Manuel Antonio Granja Morá, Marcela Zamora

Recomendaciones para el cuidado de pacientes con cáncer y neoplasias hematológicas en el estado de pandemia COVID-19 en Colombia.

Aylen Ospina-Serrano, Virginia Abello-Polo, Bonell Patino-Escobar, Javier Godoy-Barbosa, Jaime Gonzalez, Henry Idrobo, Diego Emilio Lopera-Cortés, Humberto Martínez-Cordero, Mario Fernando Quintero-Ocaris, Javier Segovia-Gomez, Carlos Alberto Vargas-Baez, Andres Yepes.

Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama durante la pandemia de SARS-Cov-2/COVID-19 en Colombia.

Fernando Herazo, Ricardo Brugués, Ana Hincapié, Ana Carvajal, Aylen Vanessa Ospina, Carlos Restrepo, Carolina Benavides, Cesar Álvarez, David Gomez, Jose Caicedo, Iván Bobadilla, Jairo Patiño, Javier Cuello, Johanna Ibarra, John Sánchez, Jorge Eguurrola, Jose Caicedo, Lina Torres, Luis Viaña, Luis Guzmán, Luis Palacios, Luis Gallon, Mauricio Lema, Michel Hernández, Natalia Jaramillo, Néstor Llinás, Ray Manneh

Artículo Especial

Reporte de caso: Presentación clínica e importancia de coinfecciones durante pandemia por COVID-19 en pacientes con neoplasias malignas.
Juan Rojas, Carolina Wiesner, Julio Gómez, Sonia Cuervo.



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

CONTENIDO

Editorial

Pandemia de la covid19 y cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología -ESE:
Cómo actuar pronto y seguro.
Sonia Cuervo

188

Artículo especial

Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL) para el manejo del linfoma en estado de pandemia SARS CoV-2 / COVID 19.
Juan Ospina, Humberto Martínez, Henry Idrobo Quintero, Conrad Ortiz, Lina Martínez, Juan García, Luis Malpica, Jorge Castillo, María Torres, Luis Villeda, Myrna Candelaria, Alana Von Glasenapp, Brady Beltran, Sally Paredes, Denisse Castro, Virginia Prates, Marcos Di Stefano, Eloísa Riva, Virginia Abello-Polo, Juan Choque, Camila Peña, Christine Rojas, Fabiola Valvert, Lorena Fiad

192

Artículo especial

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.
Humberto Martínez-Codero, Lina María Martínez, Juan Alejandro Ospina, Guillermo Ruiz Argüelles, Virginia Abello-Polo, Camila Peña Ojeda, Macarena Roa, Carlos Fernández de Larrea, Rosa Olday Ríos Jiménez, Dorotea Fantl, Natalia Schutz, Eloísa Riva, Fiorella Villano, Henry Idrobo, Virginia Bove, Manuel Antonio Granja Morá, Marcela Zamora

227

Artículo especial

Recomendaciones para el cuidado de pacientes con cáncer y neoplasias hematológicas en el estado de pandemia COVID-19 en Colombia.
Aylen Ospina-Serrano, Virginia Abello-Polo, Bonell Patino-Escobar, Javier Godoy-Barbosa, Jaime Gonzalez, Henry Idrobo, Diego Emilio Lopera-Cortés, Humberto Martínez-Cordero, Mario Fernando Quintero-Ocaris, Javier Segovia-Gomez, Carlos Alberto Vargas-Baez, Andres Yepes.

241

Artículo especial

Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama durante la pandemia de SARS-Cov-2/COVID-19 en Colombia.
Fernando Herazo, Ricardo Bruges, Ana Hincapié, Ana Carvajal, Aylen Vanessa Ospina, Carlos Restrepo, Carolina Benavides, Cesar Álvarez, David Gomez, Jose Caicedo, Iván Bobadilla, Jairo Patiño, Javier Cuello, Johanna Ibarra, John Sánchez, Jorge Egurola, Jose Caicedo, Lina Torres, Luis Viaña, Luis Guzmán, Luis Palacios, Luis Gallon, Mauricio Lema, Michel Hernández, Natalia Jaramillo, Néstor Llinás, Ray Manneh.

252

Reporte de casos

Reporte de caso: Presentación clínica e importancia de coinfecciones durante pandemia por COVID-19 en pacientes con neoplasias malignas.
Juan Rojas, Carolina Wiesner, Julio Gómez, Sonia Cuervo.

258

Imagen de portada

Cirugía en tiempos de COVID-19. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. Bogotá, Colombia.

CONTENTS

Editorial

COVID-19 pandemic at Instituto Nacional de Cancerología -ESE: How to act quick and safe.

Sonia Cuervo

188

Special article

Latin American Study Group of Lymphoproliferatives (GELL) for the management of Lymphoma in a state of Pandemic SARS CoV-2 / COVID 19.

Juan Ospina, Humberto Martínez, Henry Idrobo Quintero, Conrad Ortiz, Lina Martínez, Juan García, Luis Malpica, Jorge Castillo, María Torres, Luis Vilella, Myrna Candelaria, Alana Von Glasenapp, Brady Beltran, Sally Paredes, Denisse Castro, Virginia Prates, Marcos Di Stefano, Eloisa Riva, Virginia Abello-Polo, Juan Choque, Camila Peña, Christine Rojas, Fabiola Valvert, Lorena Fiad

192

Special article

Consensus of the Latin American Study Group on Multiple Myeloma (MM) GELAMM for the management of MM in a state of Pandemic SARS-CoV-2 / COVID-19.

Humberto Martínez-Codero, Lina María Martínez, Juan Alejandro Ospina, Guillermo Ruiz Argüelles, Virginia Abello-Polo, Camila Peña Ojeda, Macarena Roa, Carlos Fernández de Larrea, Rosa Olday Ríos Jiménez, Dorotea Fantl, Natalia Schutz, Eloisa Riva, Fiorella Villano, Henry Idrobo, Virginia Bove, Manuel Antonio Granja Morá, Marcela Zamora

227

Special article

Care recommendations for patients with cancer and hematological neoplasms amid the COVID-19 pandemic in Colombia.

Aylen Ospina-Serrano, Virginia Abello-Polo, Bonell Patino-Escobar, Javier Godoy-Barbosa, Jaime Gonzalez, Henry Idrobo, Diego Emilio Lopera-Cortés, Humberto Martínez-Cordero, Mario Fernando Quintero-Ocaris, Javier Segovia-Gomez, Carlos Alberto Vargas-Baez, Andres Yepes.

241

Special article

Recommendations for the diagnosis, treatment and monitoring of breast cancer during the SARS-Cov-2/COVID-19 pandemic in Colombia.

Fernando Herazo, Ricardo Bruges, Ana Hincapié, Ana Carvajal, Aylen Vanessa Ospina, Carlos Restrepo, Carolina Benavides, Cesar Álvarez, David Gomez, Jose Caicedo, Iván Bobadilla, Jairo Patiño, Javier Cuello, Johanna Ibarra, John Sánchez, Jorge Egurrola, Jose Caicedo, Lina Torres, Luis Viaña, Luis Guzmán, Luis Palacios, Luis Gallon, Mauricio Lema, Michel Hernández, Natalia Jaramillo, Néstor Llinás, Ray Manneh.

252

Case report

Case report: Clinical presentation and importance of coinfections during the COVID-19 pandemic in patients with malignant neoplasms.

Juan Rojas, Carolina Wiesner, Julio Gómez, Sonia Cuervo.

258

Imagen de portada

Cirugía en tiempos de COVID-19. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. Bogotá, Colombia.

COMITE EDITORIAL

Jesús Pérez-Losada

Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC) CSIC-Universidad de Salamanca. España

Carmen García-Macías

Servicio de Patología Molecular Comparada, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC. Universidad de Salamanca-CSIC. España

Raul Murillo-Moreno

Director Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio. Colombia

Luis Felipe Torres

Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Enrique Cadena-Piñeres

Dpto Cirugía, Unidad de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia

Carlos Arturo Hernández

Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C. Colombia

Ricardo Sánchez-Pedraza

Instituto de Investigación Clínica. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia

Jovanny Zabaleta

Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana State University Health Sciences Center, Louisiana Cancer Research Center. USA

Stefano Vinaccia Alpi

Grupo de investigación Calidad de vida y Bienestar psicológico en contextos clínicos de la salud y ambiente psicosociales, Director del grupo Psychology and Health Sanitas, Unisanitas. Colombia

Sandra Milena Quijano-Gómez

Grupo de Inmunobiología y Biología Celular. Departamento de Microbiología, Pontificia Universidad Javeriana. Colombia

Jean Paul Vernot

Instituto de Investigación Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia

Carlos Duarte

Facultad de Medicina, Posgrado Cirugía Oncológica, Universidad Militar Nueva Granada. Colombia

Ricardo Bruges

Facultad de Medicina, Posgrado Oncología, Universidad de Bosque. Colombia. Servicio de Oncología, Hospital San Ignacio. Colombia

María Mercedes Bravo

Grupo Biología del Cáncer Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Mario Piñeros

Cancer Surveillance Sention, International Agency for Research on Cancer. France

Mónica Molano

Medical Scientist. The Royal Women's Hospital. Australia

Luis Carvajal

UC Davis Genome Center and Department of Biochemistry and Molecular Medicine, School of Medicine, University of California, Davis. Usa

Editora en jefe

Carolina Wiesner Ceballos

Directora General Instituto Nacional de Cancerología Colombia

Editora asistente

Julie Milena Galvis Jiménez

Editora asistente Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer Universidad de Salamanca/CSIC España

Secretaria del Comité Editorial

María Esperanza Garzón

Instituto Nacional de Cancerología Colombia

Corrección de estilo

Carlos David Contreras

Colombia

Revista Colombiana de Cancerología



Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología
Noviembre / 2020

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. y se publica cada tres meses. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a la avenida 1a No. 9-85, apartado aéreo 17158, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono. (571) 4320160 Ext. 4905 - Home page: www.cancer.gov.co, correo electrónico: revista@cancer.gov.co.

Tarifa postal reducida No 2009-392.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirá responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las acciones realizadas por su fabricante.

Revista Colombiana de Cancerología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología

Avenida 1ra No. 9-85
Apartado aéreo 17158
Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571)(571) 4320160 Ext. 4905

La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



EDITORIAL

Pandemia de la covid19 y cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología -ESE: Cómo actuar pronto y seguro

COVID-19 pandemic at Instituto Nacional de Cancerología -ESE: How to act quick and safe

<https://doi.org/0.35509/01239015.698>

*Festina lente (apresúrate lentamente).
Emperador César Augusto*

*Los dos guerreros más importantes son la paciencia y el tiempo.
León Tolstoi*

La descripción de las pandemias que ha sufrido la humanidad es tan antigua como su historia. El primer texto que describe una epidemia es el papiro de Ebers, encontrado en una tumba de Tebas y tiene 3.500 años (1). A partir de entonces muchas otras epidemias se han presentado y tal vez dos de las más recordadas, por ocasionar una alta tasa de mortalidad, son la peste negra o muerte negra que afectó a Eurasia en el siglo XIV (2) y la de 1918 conocida como “la gripa española” con cerca de 500 millones de personas infectadas (un tercio de la población mundial) y cerca de 50 millones de muertes en el mundo (3).

En el siglo XXI hay que mencionar tres epidemias que preceden a la actual; a finales de 2002, la epidemia de SARS (síndrome respiratorio agudo grave) causada por un coronavirus (CoV), cuyo primer caso se detectó en China, en donde alcanzó una tasa de letalidad del 10% y del 43% en personas mayores de 60 años. En septiembre de 2012, se informó el primer caso de infección por MERS (síndrome respiratorio del Oriente Medio) provocado por un nuevo CoV en Arabia Saudita con una tasa de mortalidad del 35% (4). En abril de 2009, aparece un nuevo virus de la influenza A(H1N1) en Estados Unidos, que se extendió rápidamente por el mundo y se designó como virus de la influenza AH1N1pdm09 (pandémico 09), por lo que la OMS declaró el inicio de la pandemia el 11 de junio

de 2009. Los centros de control de enfermedades de Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) estiman que entre 151.700 y 575.400 personas murieron en el mundo durante el curso del primer año. Aunque la OMS anunció el 10 de agosto de 2010 el fin de la pandemia, el virus AH1N1pdm09 sigue circulando en el mundo como virus de la influenza estacional y causa casos de influenza, hospitalizaciones y muertes cada año en el mundo (5).

A finales de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan (China) se describieron los primeros casos de un nuevo coronavirus con manifestaciones clínicas de diferente gravedad y en algunos casos la progresión a SARS con alta tasa de mortalidad; esta nueva enfermedad pandémica por coronavirus 2019, COVID-19 (CoV, coronavirus - ID, infectious disease), transformó en muy corto tiempo la manera de afrontar la infección y de preservar la salud en el mundo. En 1965 Tyrrell y Bynoe lograron cultivar un virus obtenido de las vías respiratorias de un niño con resfriado común que se denominó coronavirus por la característica de su estructura vista con el microscopio electrónico. Desde entonces se ha podido establecer que esta familia de virus que causa enfermedad en el hombre también lo hace en diferentes especies animales, muchas de las cuales son criadas para consumo humano (aves, conejos, terneros, cerdos, entre otros)

^aClínica de Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^bSubdirección de investigación, vigilancia epidemiológica, promoción y prevención, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^cServicio de Hematología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D. C., Colombia

con manifestaciones en el sistema respiratorio, digestivo, nervioso central y reproductor, entre otros órganos (6). Generalmente y durante la infancia un gran porcentaje de la población presenta infección por diversos coronavirus sin consecuencias graves para la salud. Actualmente se reconocen cuatro géneros pertenecientes a la familia de los coronavirus: alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus; el nuevo coronavirus responsable de la pandemia actual de la COVID-19 pertenece a la familia de los betacoronavirus. Por la rapidez de la diseminación y el alto número de casos en el mundo, la OMS declaró el estado de pandemia el 11 de marzo de 2020. Desde entonces y hasta la fecha (14 de abril de 2020), las cifras son de 1.812.734 casos confirmados y 113.675 muertes en el mundo, con un registro de casos nuevos confirmados por día de 913.349 en Europa; 644.986 en América; 122.805 en el Pacífico occidental; 102.710 en el Mediterráneo oriental; 17.385 en Asia suroriental y 10.787 en África. Hasta la fecha los países que han informado más números de casos son los Estados Unidos de América con 553.822; España, 166.0192; Italia, 156.363; Alemania, 123.016; Francia, 94.382; China, 84.283, y con menos de 30.000 casos confirmados Bélgica, Holanda y Suiza (7).

La situación en Colombia se inicia el 6 de marzo de 2020 cuando se confirmó el primer caso, y para el 14 de abril de 2020 se informan 2.852 casos confirmados, 319 recuperados y 112 fallecidos; las cinco ciudades con mayor número de casos son Bogotá, Cali, Medellín, Cartagena y Barranquilla, y el mayor número de casos importados procede de España y Estados Unidos. En cuanto a la distribución por género, 1.393 son mujeres y 1.459 son hombres. La distribución por grupo de edad es de 5,65% en menores de 19 años, 73,09% entre 20 y 59 años, 24,17% entre los 60 a los 89 y en centenarios 0,68%; el número de casos nuevos para el 14 de abril fue de 76 (8).

En las pandemias ocurridas en estas dos últimas décadas por diferentes tipos de coronavirus y por el virus de la influenza AH1N1pdm09, los estudios clínicos de personas con cáncer y SARS-CoV, MERS-CoV y virus de la influenza AH1N1pdm09 son muy escasos. La mayoría de la información se relaciona con la influenza AH1N1pdm09, en varios estudios se describen series de casos de pacientes con cáncer de pulmón, cáncer sólido y hematológico en los cuales

se anota que la presentación clínica en este grupo de pacientes es más grave y la evolución a SDRA es más rápida (9,10). En pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, la incidencia de neumonía es más alta y la mortalidad en quienes no habían sido vacunados alcanza el 18,5% (11). Otro estudio desarrollado en tres centros de cáncer durante la pandemia de AH1N1 incluyó 115 pacientes con tumores sólidos, las malignidades más frecuentes fueron cáncer de mama (24%), del sistema nervioso central (11%), sarcoma y cáncer de hueso (8% y 7%) respectivamente. Estos pacientes presentaron tasas más altas de hospitalización, 23% desarrolló neumonía y 11/115 (9,5%) fallecieron. Los pacientes que desarrollaron neumonía y fallecieron presentaron un grado entre moderado y severo de inmunosupresión. El análisis multivariado demostró que el retraso \geq de 48 horas en el inicio del tratamiento antiviral se asoció con un aumento en el riesgo de desarrollar neumonía (12). Un estudio realizado en México con seguimiento a 8 años después de la pandemia de AH1N1 mostró en 188 pacientes con cáncer, 75 (39,9%) cáncer sólido y 113 (60,1%) cáncer hematológico, que quienes tenían cáncer hematológico desarrollaron más neumonía (55% vs. 25% $P < 0,001$), necesitaron más hospitalización (75% vs. 39% $P < 0,0019$), presentaron mayor mortalidad a 30 días (20% vs. 9%, $P = 0,048$) y la mortalidad asociada a influenza fue del 17% vs. 7% $P = 0,041$ (13).

En lo que va corrido de la pandemia de COVID-19 la cantidad de información sobre el tema es abrumadora, hay alrededor 170.000 resultados en PubMed y en Google en español 15 páginas; sin embargo, la publicación de grandes series de pacientes con cáncer y COVID-19, al igual que con los otros virus pandémicos, es escasa. Los datos iniciales son del grupo de la Guanzhou Medical University recopilados al 31 de enero de 2020 sobre una población de 1.597 pacientes confirmados para COVID-19, en los que el 1% (18) tenía historia de cáncer y el cáncer de pulmón fue el más frecuente (28%), el 25% había recibido quimioterapia o había sido sometido a cirugía durante el último mes y 75% eran sobrevivientes en seguimiento. En esta serie los pacientes con cáncer presentaron mayor riesgo de complicaciones, con 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 (Hazard ratio [HR] ajustado

por edad: 3,56; $p < 0,0001$) (14). En un comentario a este artículo (15), otros autores sugieren que estos hallazgos se interpreten con precaución debido a que el tamaño de la muestra es pequeño, heterogéneo y no es una representación suficiente de la población con cáncer.

En todo caso, los autores (14) proponen estrategias para el tratamiento de pacientes con cáncer que están en riesgo de adquirir la COVID-19 o cualquier otra enfermedad infecciosa grave así: En zonas endémicas considerar el aplazamiento intencional de la quimioterapia adyuvante o de la cirugía electiva cuando la enfermedad se encuentre estable; recomendar el uso de medidas de protección más estrictas para pacientes y familiares, y para aquellos con comorbilidades y mayores de edad que desarrollen la infección por COVID-19, vigilancia y tratamiento más intensivos. El grupo de la Pekin Union Medical College y de la Chinese Academy of Medical Sciences sugiere que las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con cáncer se deben tomar individualmente, que se puede brindar asesoría por teleconsulta y que los casos de infección necesitan vigilancia y seguimiento intensivos.

Debido a la poca información existente sobre cáncer y COVID-19 y sobre la experiencia publicada en esta población con otras pandemias por virus acaecidas en estas dos últimas décadas, varias sociedades científicas como el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, la OMS, la American Association of Clinical Oncology (ASCO), la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) y la European Society for Bone Marrow Transplantation han publicado recomendaciones de expertos para el manejo de este grupo de pacientes. En Colombia varias de estas sugerencias han quedado plasmadas en las publicaciones de las sociedades científicas nacionales y en el documento de consenso liderado por la Asociación Colombiana de Infectología con el apoyo del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –IETS– (16) que contó con la participación de 130 profesionales de diferentes disciplinas y especialidades médicas con el objetivo de cubrir todas las áreas de la salud humana y su relación con la COVID-19. Consenso en el cual hemos participado algunos profesionales en representación del Instituto Nacional de Cancerología - Empresa Social del Estado (INC-ESE) con énfasis en los capítulos “I. Antecedentes de Infección por SARS-CoV-2/ COVID-19” y “VI. Poblaciones especiales”, numerales

24 y 25 en los que se presentan las recomendaciones generales para el paciente hematooncológico.

En el INC- ESE, para la atención de pacientes con COVID-19 se implementó el plan de acción para definir y ejecutar todas las acciones, los procesos y procedimientos para el diagnóstico temprano, tratamiento, prevención y control de la COVID-19 con el fin de proteger la salud de los pacientes, sus familias y los empleados de la institución, de acuerdo con los 14 procesos estratégicos, misionales y de apoyo. Este plan de acción se ha dividido en tres etapas: 1. Preparación: 11 al 23 de marzo; 2. Contención: 24 al 30 de marzo; 3. Mitigación: desde el 30 de marzo en adelante. Esta tercera etapa se enfoca en la preparación para el manejo de la crisis, el cual se fundamenta en la estructura organizacional “Comando COVID-19-INC”, que a su vez está integrado por cuatro equipos: equipo ejecutivo, equipo ejecutivo de apoyo, equipos líderes de respuesta y equipos de acción. Con la unión de los esfuerzos y los saberes de los empleados del instituto, se ha propuesto el proyecto de establecer al Instituto Nacional de Cancerología como una institución libre de COVID que pueda garantizar la continuidad de la atención de los pacientes con cáncer. Paralelamente se ha trabajado en la adquisición de elementos de protección personal para los trabajadores de la salud y para los pacientes, la disponibilidad de herramientas en el laboratorio para el diagnóstico rápido en pacientes y trabajadores de la salud, el apoyo para el desarrollo de la teleconsulta y telemedicina, la creación de grupos de investigación clínica y para el desarrollo de protocolos de atención del paciente con cáncer en el marco de la pandemia COVID-19 con la reformulación de los protocolos de tratamiento

A manera de reflexión, en la historia de las pandemias que han acompañado el crecimiento y evolución de la humanidad se han producido cambios sociales, económicos, políticos, y con el objetivo específico de controlar su expansión se han puesto en escena prácticas para prevenir el contagio de una enfermedad que son tan antiguas como las descritas en la religión católica: la cuarentena en referencia a los 40 días que Jesús ayunó en el desierto para vencer al demonio, ya que en aquel entonces se asemejaba a las plagas con el demonio (17). También se recurre a un hábito que olvidamos con frecuencia como lo es el correcto lavado de las manos, el modo de toser y estornudar; a una nueva manera de

saludar para mantener el distanciamiento social, y al confinamiento para salvaguardar la salud individual y colectiva, además del cierre de centros educativos, de comercio y de otros lugares en donde se realizan actividades productivas para disminuir el número de personas circulantes en la calle con la finalidad de ganar tiempo en la preparación y disposición de los elementos necesarios para atender a la población que puede enfermar a causa de la COVID-19. Todas estas medidas nos recuerdan lo que la humanidad ha hecho muchas veces para frenar “estos nuevos peligros” que amenazan la sobrevivencia de la especie, y aunque esta no será la última pandemia que enfrente la humanidad, sí abrigamos la esperanza de que, de esta experiencia personal, colectiva y profesional permaneciendo unidos, saldremos fortalecidos y con algunas lecciones aprendidas que ojalá no olvidemos pronto.

Sonia Isabel Cuervo Maldonado

Especialista en Infectología y Magíster en Educación

Grupo de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Profesora Titular, Líder del Grupo de Investigación - GREICAH, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

Bibliografía

1. Wasserman M. Plagas en la antigüedad. *Epidemias y guerras. El Tiempo* (Bogotá, Colombia). 2020 abril 3; Sec. Opinión.
2. Las primeras epidemias de la Historia [internet]. [consultado el 9 de abril de 2020]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/bmn/las_primeras_epidemias_de_la_historia.pdf
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recordamos la pandemia de influenza de 1918 [internet]. [consultado el 8 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/especialscdc/pandemia-influenza-1918/index.html>
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) [internet]. 11 de marzo de 2019 [consultado el 8 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pandemia AH1N1. [consultado el 7 de abril de 2020]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/pandemic-resources/h1n1-summary.htm>
6. McIntosh K, Perlman S. Capítulo 155: Coronavirus, incluido el coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SRAG). En: Mandell GL, Douglas, Bennett JE. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Prácticas*. Séptima edición. Tomo 2. Elsevier España; 2012. p. 2196-203.
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). Coronavirus CoVID19. [consultado el 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://who.sprinklr.com/>
8. Coronavirus (CoVID-19) en Colombia. [consultado el 14 de abril de 2020]. Disponible en: https://public.tableau.com/profile/summan.sas#!/vizhome/CoronavirusenColombia_15850013785920/CORONAVIRUSENCOLOMBIA
9. Chen M, Perng RP, Chu H, Tsai CM, Whang-Pengb J. Impact of severe acute respiratory syndrome on the status of lung cancer chemotherapy patients and a correlation of the signs and symptoms. *Lung Cancer*. 2004;45(1):39-43. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.01.002>
10. Hajjar LA, Mauad T, Galas FR, Kumar A, da Silva LF, Dolhnikoff M, et al. Severe novel influenza A (H1N1) infection in cancer patients. *Ann Oncol*. 2010;21(12):2333-41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq254>
11. Dignani MC, Costantini P, Salgueira C, Jordán R, Guerrini G, Valledor A, et al. Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection in cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients; a multicenter observational study. *F1000Res*. 2015, 3:221. <https://doi.org/10.12688/f1000research.5251.2>
12. Chemaly RF, Vigil KJ, Saad M, Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P, Pérez-Jiménez C, et al. A multicenter study of pandemic influenza A (H1N1) infection in patients with solid tumors in 3 countries. *Cancer*. 2012;118(18):4627-33. <https://doi.org/10.1002/cncr.27447>
13. Ángeles-Sistac D, Martin-Onraet A, Cornejo-Juárez P, Volkow P, Pérez-Jimenez C, Vilar-Compte D. Influenza in patients with cancer after 2009 pandemic AH1N1: An 8-year follow-up study in Mexico. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(2):196-203. <https://doi.org/10.1111/irv.12704>
14. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
15. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(4). Epub March 3, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)
16. Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por sars-cov-2/covid 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020; 24(3):Suplemento 1. <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.851>
17. Chilla S. La gripe española: la última gran pandemia que los médicos ‘curaban’ con café, tabaco, ajo y coñac. *lavozdelsur.es* [internet]. 2020 Marzo 17 [consultado el 11 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.lavozdelsur.es/la-gripe-espanola-la-ultima-gran-pandemia-que-los-medicos-curaban-con-cafe-tabaco-ajo-y-conac/>

CONSENSO

Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL) para el manejo del linfoma en estado de pandemia SARS CoV-2 / COVID 19

Latin American Study Group of Lymphoproliferatives (GELL) for the management of Lymphoma in a state of Pandemic SARS CoV-2 / COVID 19

Juan Alejandro Ospina-Idárraga^{a,b}, Humberto Martínez-Cordero^{b,c}, Henry Idrobo-Quintero^{b,d,e}, Conrad Ortiz-Alfaro^f, Lina María Martínez-Correa^g, Juan Esteban García^h, Luis Malpicaⁱ, Jorge Castillo^j, María Alejandra Torres^k, Luis Villeda^l, Myrna Candelaria^m, Alana Von Glasenappⁿ, Brady Beltrán^{o,p}, Sally Paredes^{o,p}, Denisse Castro^{o,p}, Virginia Prates^q, Lorena Fiad^q, Marcos Di^r, Eloísa Riva^{s,t}, Virginia Abello-Polo^{b,u}, Juan Antonio Choque^v, Camila Peña^w, Christine Rojas^x, Fabiola Valvert-Gamboa^y

Fecha de sometimiento: 17/04/2020, fecha de aceptación: 06/05/2020
 Disponible en internet: 22/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.690>

Abstract

The existence of SARS-CoV2, the cause of COVID 19 disease, was detected for the first time in China in December 2019. The virus quickly spread across Europe and Asia, taking a couple months to reach Latin America. It has been shown that elderly patients and those with chronic diseases, including cancer, have a higher risk of mortality from COVID-19. Consequently, many doubts arise in the group of health professionals responsible for treating patients with cancer during the pandemic, as they must balance the risk-benefit of delivering treatment to patients with an increased risk for severe manifestations resulting from COVID-19. In this consensus we propose recommendations for hematology professionals who provide treatment to patients suffering from some type of lymphoma, with the aim of clarifying the clinical picture during the pandemic.

Keywords: COVID-19, Lymphoma, Treatment

Resumen

En diciembre de 2019 se detectó por primera vez en China la existencia del SARS-CoV2, causante de la enfermedad COVID-19. El virus rápidamente se propagó por Europa y Asia, tardándose un par de meses antes de llegar a América Latina. Se ha demostrado que los pacientes que desarrollan una enfermedad severa y que tienen mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 son aquellos con edades avanzadas y que presentan por lo menos una enfermedad crónica, incluyendo el cáncer. Debido a lo anterior, surgen muchas dudas en el grupo de profesionales encargados de brindar tratamiento a pacientes con cáncer durante la pandemia, pues se debe equilibrar el riesgo-beneficio de proveer tratamiento a pacientes que se encuentran de base con un riesgo incrementado para tener manifestaciones severas por COVID-19. En este consenso planteamos recomendaciones para los profesionales en hematología que brindan tratamiento a pacientes que padecen de algún tipo de linfoma, con el fin de aclarar el panorama clínico durante la pandemia.

Palabras clave: Covid-19; Linfoma; Tratamiento farmacológico.

^a Los COBOS Medical Center, Universidad El Bosque, Bogotá, D. C., Colombia
^b Asociación Colombia de Hematología y Oncología (ACHO), Bogotá, D. C., Colombia
^c Servicio de Hematología y Trasplante de Medula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D. C., Colombia
^d Facultad de Medicina, Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Cali Colombia
^e Facultad de Medicina, Universidad Libre, Cali, Colombia
^f Facultad de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú
^g Sociedad de Hematología, Oncología y Trasplante SHOT SAS, Bogotá, D. C., Colombia
^h Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia
ⁱ División de Hematología y Oncología, Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill -Carolina del Norte, USA
^j División de Oncología, Médica Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA
^k Oncología y Hematología, Clínica Santa Sofía, Caracas, Venezuela
^l Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de Sonora (ISSSTESON), Centro Médico Dr. Ignacio Chávez, Hermosillo, México.
^m Instituto Nacional de Cancerología México, Ciudad de México, México
ⁿ Servicio Hematología, Hospital Central Instituto de Previsión Social (IPS), Asunción, Paraguay.
^o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú
^p Centro de Investigación de Medicina de Precisión, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú
^q Hospital Italiano La Plata, Buenos Aires, Argentina
^r Hospital Solo Espinoza Ayala de la Solca - Hospital de los Valles, Quito, Ecuador
^s Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela y Asociación Española, Montevideo, Uruguay
^t Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Clínica del Country, Bogotá, D. C., Colombia
^v Caja Nacional de Salud (CNS), Hospital Materno Infantil - Hospital Arco Iris, La Paz, Bolivia
^w Hospital del Salvador, Santiago, Chile
^x Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile
^y Liga Nacional contra el Cáncer Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Ciudad de Guatemala, Guatemala

Contenido

Introducción	4
Objetivo	4
Metodología	4
1. Contexto de la pandemia SARS-CoV-2 / COVID-19 en Latinoamérica.	5
2. Consideraciones generales	6
2.1 ¿Se debe considerar diferir inicio de tratamiento en linfomas agresivos o “indolentes” con alta carga tumoral durante la pandemia?	6
2.2 ¿En los esquemas de tratamiento de primera línea para linfomas agresivos se debe contemplar la administración de etopósido? (VG. Esquemas CHOEP)	7
2.3 ¿En el contexto de linfomas en recaída se deben emplear esquemas infusionales basados en platinos?	7
2.4 ¿Existen limitantes para el uso de anticuerpos monoclonales en la contingencia?	8
2.5 ¿Debe elegirse la vía de administración subcutánea vs. intravenosa de rituximab en caso de ser disponible?	9
2.6 ¿Qué consideraciones especiales se deben tener en cuenta para el uso de medicamentos incluidos en el tratamiento de la infección por COVID-19 en pacientes con linfomas? (VG. antimaláricos, macrólidos)	9
2.7 ¿Qué recomendaciones se pueden hacer para racionalizar los requerimientos de soporte transfusional en pacientes con linfoma?	10
2.8 ¿En casos de sospecha, curso o confirmación de infección por COVID-19 se debe suspender el tratamiento en pacientes con linfomas?	11
3. Consideraciones para manejo de estado de inmunosupresión asociado a quimioterapia	12
3.1 ¿Está indicado el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas como profilaxis de neutropenia asociada a quimioterapia?	12
3.2 ¿Deben hacerse modificaciones en los esquemas de profilaxis antimicrobiana en el tratamiento de linfomas durante la etapa de contingencia?	13
3.3 ¿Se deben contemplar modificaciones en la administración de radioterapia para pacientes con linfomas durante la etapa de contingencia?	14
3.4 ¿Se debe considerar diferir la realización de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos en pacientes con respuesta completa? (VG. Linfomas B que alcanzan respuesta posterior a rescate, linfomas de células T en primera o posteriores respuestas)	15
3.5 ¿Qué ajustes se deben hacer para el tratamiento de pacientes que se encuentran incluidos en estudios clínicos?	16
3.6 ¿Se debe suspender el tratamiento para pacientes con diagnóstico de linfomas no elegibles para tratamiento y candidatos a terapia con intención paliativa o con enfermedad quimiorrefractaria en situación de pandemia?	16

4	Consideraciones para los controles médicos	17
4.1	¿Se requiere modificar la periodicidad de los controles médicos y buscar estrategias para realizar estos controles de revaloración en pacientes con linfoma en estado de pandemia?	17
4.2	¿Se debe racionalizar el uso de herramientas diagnósticas durante la contingencia? (VG. Laboratorios, imágenes diagnósticas)	18
5.	Consideraciones específicas por subgrupos:	18
5.1	Linfomas B agresivos	18
5.1.1	¿Se deben elegir esquemas de administración corta o esquemas infusionales?	18
5.1.2	¿Deben realizarse ajustes en la periodicidad de administración de ciclos de quimioterapia? ¿Cuál es el intervalo ideal (14 días vs. 21 días)?	19
5.1.3	¿Cuál es el esquema de elección para profilaxis de sistema nervioso central en la etapa de contingencia? (altas dosis de metotrexate sistémico / citarabina vs. administración intratecal)	20
5.2	Linfomas B de bajo grado	20
5.2.1	¿Se deben utilizar protocolos intensivos para linfomas del manto durante esta pandemia por COVID-19?	20
5.2.2	¿Cuál es el enfoque recomendado para la terapia inicial en pacientes con linfomas de bajo grado durante la contingencia por COVID-19?	21
5.2.3	¿Se debe hacer uso de esquemas de intensificación tardía durante la pandemia para linfomas de bajo grado?	22
5.2.4	¿Es prudente suspender o ajustar la terapia de mantenimiento en linfomas indolentes CD20+ durante la contingencia por COVID-19?	22
5.3	Linfomas de Hodgkin	23
5.3.1.	¿Se deben ajustar las dosis o suspender la bleomicina por potencial toxicidad pulmonar durante la pandemia por COVID-19?	23
5.3.2	¿Se debe emplear de forma rutinaria PET scan corporal total en la contingencia? (Valoración inicial/ intermedia/de fin de tratamiento)	24
5.4	Linfomas de células T	25
5.4.1	¿Es prudente la administración de esquemas basados en L o P-Asparaginasa durante la etapa de contingencia? (Linfomas Nk/T)	25
	Conclusiones	25

Introducción

La actual pandemia de la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) provocada por el virus respiratorio SARS-CoV-2 es hoy en día una emergencia sanitaria que compromete todas las esferas de atención médica, incluyendo a los pacientes con cáncer¹.

Los pacientes oncológicos suelen presentar estados de inmunosupresión variables que son inherentes a su patología específica y a los efectos adversos de los tratamientos suministrados². En el caso de los linfomas, las líneas afectadas primordialmente son las linfocitarias B y T que juegan un papel esencial en la inmunidad adaptativa tanto celular como humoral³, existiendo además un efecto negativo sobre la línea granulocítica secundario a mielotoxicidad por quimioterapia. De esta forma, los pacientes con linfomas de cualquier tipo presentan un compromiso importante de su función inmunológica^{4,5} celular y humoral. Lo anterior sugiere categóricamente que los pacientes con linfomas tienen un riesgo superior de adquirir la infección por SARS-CoV2, presentar manifestaciones clínicas severas y mayor mortalidad asociada⁷. Lo anterior aunado a el conocido alto potencial de transmisibilidad del virus y la circulación del mismo en centros hospitalarios además de otras variables específicas dentro del tratamiento activo en linfomas que puede incluir glucocorticoides de alta potencia, citotóxicos, anticuerpos monoclonales, agentes que alteran la coagulación y protocolos de condicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos⁸; resaltan la necesidad de ajustes a los esquemas de tratamiento.

El Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos-GELL consciente de las necesidades de los ajustes de tratamiento, dada la existencia de esta nueva variable, desarrolla el presente consenso de expertos basándose en la evidencia disponible sobre el tratamiento de los desórdenes linfoproliferativos y la pandemia COVID-19. Presentamos las recomendaciones que se consideran urgentes para el manejo de pacientes con linfomas en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 unificando criterios en toda Latinoamérica.

Objetivo

Definir mediante un consenso de expertos especialistas latinoamericanos en el manejo de linfomas, las recomendaciones dirigidas a hematólogos, oncólogos,

médicos de soporte oncológico y residentes de hematología, que constituyen la primera línea de atención a estos pacientes, y así unificar la práctica clínica y controlar el riesgo de infección en profesionales de la salud y pacientes durante la pandemia.

Metodología

El consenso fue elaborado con la metodología de “*Consenso Informal*”, el cual se basa principalmente en la opinión de expertos que llegan a un acuerdo durante un proceso de discusión abierta no sistematizada con el único fin de generar recomendaciones cuya limitación es la poca disponibilidad de información⁹. Esta metodología fue seleccionada teniendo en cuenta la emergencia sanitaria dada por la pandemia SARS-CoV-2 / COVID-19 y la necesidad de generar un constructo que oriente de manera pertinente sobre el manejo de pacientes con Linfoma en estos momentos donde el profesional de la salud solicita información para llevar a cabo terapias eficientes en el cuidado del paciente. Debemos recordar que la información en la literatura científica sobre el virus SARS-CoV-2 / COVID-19 aun es limitada debido a su reciente aparición en el sistema biológico.

Bajo una coordinación general desarrollada por médicos especialistas, una coordinación metodológica y operativa, se realizó de manera virtual una reunión con expertos hematólogos en el manejo de Linfomas en Latinoamérica pertenecientes al GELL con representación de la mayoría de los países de la región y dos asesores expertos. Esto ocurrió entre el 28 de marzo y 7 de abril de 2020 con el objeto de generar mediante consenso, recomendaciones informadas en evidencia, priorizando los temas que representan las necesidades urgentes para la región en términos de manejo de Linfomas durante el estado pandémico por SARS-CoV-2 / COVID-19 en Latinoamérica.

La coordinación general asignó las preguntas a los expertos participantes del panel, donde cada uno revisó la literatura y respondió las preguntas realizando recomendaciones preliminares. Para lo anterior se otorgaron 48 horas a partir de la asignación. La revisión de la literatura no fue sistemática y en su gran mayoría fue sugerida por expertos y estrategia de bola de nieve. Todo lo anterior para definir el enfoque y manejo clínico con las siguientes consideraciones en Linfomas.

Tabla 1. Clasificación de los temas priorizados por el grupo desarrollador.

Temas priorizados en el consenso
Contexto de la pandemia SARS-CoV-2/COVID-19 en Latinoamérica
Consideraciones generales
Recomendaciones para el manejo de estado e inmunosupresión asociado a quimioterapia
Recomendaciones para los controles médicos
Recomendaciones específicas por subgrupos de linfomas
<ul style="list-style-type: none"> • Linfomas B agresivos • Linfomas B de bajo grado • Linfoma de Hodgkin clásico • Linfoma de células T

Se realizó una votación inicial de la totalidad del grupo para definir estar de acuerdo con la metodología y la redacción de las preguntas. Una vez logrado el consenso en este sentido, la redacción de las preguntas fue revisada y ajustada por los coordinadores del consenso y los asesores expertos.

Luego del último paso, el cual fue la revisión por los asesores expertos, se procede a la votación. Todos los participantes (21 asistentes expertos) tuvieron voz y voto. Posteriormente, las recomendaciones preliminares realizadas a las preguntas fueron presentadas en una reunión y discutidas por todo el panel de expertos, antes de llegar a un consenso.

Se realizó un consenso informal bajo la metodología de acuerdo aproximado en donde se definió como criterio de aceptación que el 80% del total de participantes estuvieran de acuerdo sobre las recomendaciones definidas por pregunta, en caso de no alcanzar el criterio en la primera votación, se realizó un segundo debate donde se presentaron los argumentos y contraargumentos por quien contestó inicialmente la pregunta, los coordinadores y los asesores expertos encargado de la pregunta específica, para disminuir el desacuerdo y en casos en que fue necesario se realizaron modificaciones mínimas, finalmente se procedió nuevamente a la votación.

Tabla 2. Clasificación de la recomendación.

Dirección de la recomendación	Fuerza de la recomendación	Implicaciones de la fuerza de la recomendación
En contra o a favor	Fuerte o Débil/ Condicional	Recomendación fuerte
		La mayoría de los pacientes deben recibir el curso de acción recomendado
		Recomendación débil o condicional
		Se debe reconocer que las diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias.

La fuerza de la recomendación se calificó siguiendo la recomendación del marco de Evidence to decision, considerando cuatro dominios que guiaron el juicio.

1. Balance beneficio - riesgo
2. Calidad de la evidencia
3. Recursos requeridos para la implementación
4. Valores y preferencias de los profesionales de la salud

1. Contexto de la pandemia SARS-CoV-2 / COVID-19 en Latinoamérica

Finalizando el 2019, en Wuhan, China se evidenció un pico de casos de neumonía con características atípicas^{10,11}, de los cuáles se aisló un virus respiratorio de la familia de los coronavirus al que se denominó SARS-CoV-2¹², cuyo origen se presume zoonótico¹³.

Diferentes estudios descriptivos encontraron que la enfermedad por SARS-CoV-2, denominada COVID-19¹⁴, tiene una tasa de mortalidad asociada muy variable dependiendo de la población estudiada, oscilando entre 0,2% al 7% de los casos. afectando principalmente a pacientes con edades avanzadas mayores de 70 años; múltiples comorbilidades de índole crónico como diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer¹⁵, condiciones médicas que provocan algún grado de inmunosupresión; misma relación que se asoció a la severidad de los casos y

el riesgo de mortalidad^{10,16}. Un estudio realizado con pacientes de Wuhan, China, encontró en su muestra que la tasa de casos-fatalidad en pacientes con cáncer fue del 5,6%⁷, mostrando un riesgo 1,5 veces mayor que el de población general.

En Latinoamérica el primer caso confirmado de COVID-19 ocurrió el 25 de febrero de 2020, en un paciente de Brasil que llegaba desde Milán, Italia, región que días antes fue un epicentro de casos en la región italiana¹⁷. Rápidamente no tardaron en aparecer casos en otras latitudes de Latinoamérica.

Para finales de marzo de 2020 se estimaron aproximadamente 16.000 casos en Suramérica, siendo Brasil, Chile y Ecuador los más afectados sin existir pico de incidencia aun en estos países. Según diferentes expertos, los casos fatales de COVID-19 pueden incluso llegar a ser hasta del 2-3%¹⁸. En el caso de Latinoamérica, se han registrado aproximadamente 771 muertes para finales del mes de marzo según lo reportado por el Centro de Recursos sobre el Coronavirus, Johns Hopkins University, BBC Mundo.

A diferencia de países como Estados Unidos, varios países europeos y algunos países asiáticos, las respuestas de control a la pandemia no se han dado de forma exitosa. Lo anterior sucede también en nuestra región, y esto genera un riesgo mayor de mortalidad en comparación con pacientes en países donde hay un mejor acceso al cuidado de alta complejidad como los denotados¹⁹.

Los pacientes con cáncer, y específicamente con linfomas, tienen un riesgo aumentado de fatalidad en caso de generarse el contagio con COVID-19; esto agravado además por el hecho de que por la naturaleza agresiva de muchas de estas enfermedades, la falta de tratamiento oportuno puede derivar en mayor morbilidad y muerte^{10,20,21}.

Diferentes sociedades científicas de países del primer mundo han elaborado estrategias y recomendaciones necesarias para el manejo de los pacientes con neoplasias hematológicas durante la pandemia COVID-19, sin embargo, al ser los países Latinoamericanos tan diferentes desde el punto de vista socioeconómico, se hace necesaria la realización de recomendaciones ajustadas a nuestra realidad en materia de control pandémico y del nivel acceso al cuidado de los pacientes oncológicos.

Referencias

2. Consideraciones generales

2.1 ¿Se debe considerar diferir inicio de tratamiento en linfomas agresivos o “indolentes” con alta carga tumoral durante la pandemia?

En pacientes con cáncer las intervenciones deben ser valoradas en un balance riesgo sobre beneficio, considerando por parte del clínico mitigar las interrupciones significativas de la terapia que se asocian con la necesidad del aislamiento social, a su vez encontrando la ubicación adecuada de los pacientes en áreas de menor riesgo por circulación del virus ante la realidad de recursos limitados de atención médica en este momento sin precedentes de la historia moderna de la medicina¹.

Ala actualidad no existen datos específicos discriminados con significancia estadística que permitan afirmar por subgrupos de enfermedades oncológicas una conducta a seguir, con representación casi nula en los reportes publicados de pacientes con linfomas, no obstante, las observaciones evaluadas a la fecha permiten determinar los potenciales riesgos de pacientes que son sometidos a tratamientos de quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia².

Los linfomas de alto grado son neoplasias de comportamiento agresivo, con rápido crecimiento y que muchas veces condicionan la presencia de urgencias hematooncológicas en las que se incluyen el síndrome de lisis tumoral, la compresión de estructuras vitales, las coagulopatías, y las infecciones, entre otras²². De igual forma, los **linfomas** considerados como **indolentes pero que presentan carga tumoral elevada** o formas leucémicas, (aspectos que son determinantes en resultados de supervivencia global y tasas de respuesta de manera independiente a la estadificación global de riesgo -IPI-) pueden tener un comportamiento similar a los linfomas de alto grado²³⁻²⁷.

Las guías NICE recomiendan que pacientes con alta probabilidad de curación (mayor del 50%), como es el caso de los linfomas B agresivos, tienen prioridad de recibir tratamiento sistémico²⁸. Por otro lado, sociedades de amplio reconocimiento como la ASH y el grupo español de Linfomas y Trasplante de Médula Ósea (GELTAMO) recomiendan mantener los protocolos para los linfomas agresivos en la mayoría de los casos, sin dilaciones^{29,30}.

Adicionalmente, es importante tener en cuenta que existen subgrupos de la población con mayor riesgo de morbimortalidad asociada a la infección por COVID-19¹.

RECOMENDACIÓN 2.1

¿Se debe considerar diferir inicio de tratamiento en linfomas agresivos o “indolentes” con alta carga tumoral durante la pandemia?

Teniendo en cuenta la naturaleza agresiva de los linfomas de alto grado y los linfomas indolentes con criterios de alta carga tumoral, se recomienda no diferir el inicio de tratamiento para este grupo de patologías en el contexto de SARS-CoV-2 (COVID-19).

Aquellos casos de pacientes mayores de 70 años y/o con comorbilidades significativas, la decisión de brindar un tratamiento inmediato se debe llevar a cabo tras un balance riesgo/ beneficio.

Fuerte a favor

2.2 ¿En los esquemas de tratamiento de primera línea para linfomas agresivos se debe contemplar la administración de etopósido? (VG. Esquemas CHOEP)

El etopósido (Vp-16) es un medicamento citotóxico con alto riesgo de mielotoxicidad y subsecuente neutropenia y linfopenia. Esta mielosupresión disminuye la actividad inmunológica celular primordialmente de los linfocitos T que es fundamental en el control de infecciones virales (como se ha demostrado en modelos *in vitro* de hepatitis B, C, VIH)³¹.

Etopósido se utiliza en múltiples escenarios para el tratamiento de linfomas debido a su efectividad fundamentalmente en tres grupos de patologías: linfoma difuso de células grandes B en pacientes jóvenes (<60 años) con doble expresión (c-MYC, bcl-2, bcl-6) y/o “Double Hit”³², linfomas de Burkitt³³ y en linfomas T periféricos³⁴, este último principalmente en linfoma T anaplásico de células grandes (ALK positivo o negativo) de bajo riesgo por IPI en pacientes jóvenes (<60 años)³⁵.

Debido a su potencial de toxicidad hematológica, las administraciones de protocolos en combinación con etopósido deben hacerse frecuentemente de forma intrahospitalaria (teniendo en cuenta además que no se dispone globalmente de la forma oral del medicamento), acarreado con alta frecuencia requerimiento de soporte transfusional e infecciones asociadas a inmunosupresión³⁶.

A pesar de no encontrarse disponible de forma global, existe la presentación oral de etopósido, sin embargo,

su evidencia hasta el momento está limitada a estudios de farmacocinética (en los cuales ha sido equiparable a la forma intravenosa), pero no se dispone de desenlaces clínicos aplicables a tratamientos rutinarios³⁷.

RECOMENDACIÓN 2.2

¿En los esquemas de tratamiento de primera línea para linfomas agresivos se debe contemplar la administración de etopósido? (VG. Esquemas CHOEP)

El uso de etopósido debe restringirse para aquellos grupos de pacientes con linfomas en quienes se haya demostrado su utilidad con extensa evidencia:

1. Linfoma difuso de células grandes B en pacientes jóvenes (<60 años) con doble expresión (c-MYC, bcl-2, bcl-6) y/o “Double Hit”
2. Linfoma difuso de células grandes B mediastinal primario
3. Linfomas de Burkitt
4. Linfoma T anaplásico de células grandes anaplásicos (ALK positivo o negativo) de bajo riesgo por IPI en pacientes jóvenes (<60 años).

Se recomienda suprimir el uso de etopósido en aquellos pacientes que tengan alto riesgo de toxicidad hematológica o previamente la hayan presentado bajo tratamiento con este medicamento.

Siempre se debe evaluar el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas en pacientes que reciban protocolos con etopósido.

Se debe considerar siempre la posibilidad de administración ambulatoria del medicamento y en esquemas de dosis densas (200 mg/m²).

Fuerte a favor

2.3 ¿En el contexto de linfomas en recaída se deben emplear esquemas infusionales basados en platinos?

El régimen de quimioterapia de rescate óptimo para pacientes con linfomas de Hodgkin o no Hodgkin aún permanece bajo investigación, siendo de elección y recomendación el uso de esquemas basados en platinos y gemcitabine, lo cual implicaría altos índices de toxicidad renal, hematológica (neutropenia, anemia, trombocitopenia), auditiva y neurológica³⁸. Su administración en la mayoría de los casos tiene que ser intrahospitalaria, requiere la colocación de dispositivos intravasculares de alta complejidad y frecuentemente conlleva a estados de inmunosupresión, necesidad de soporte transfusional, entre otras complicaciones desencadenadas por su aplicación³⁹.

A pesar de recibir esquemas estándar de tratamiento de rescate basados en platinos, los pacientes con diagnóstico de linfomas de células B agresivos que

presentan recaídas a esquemas de primera línea de inmunoterapia, incluso de alta intensidad o tienen enfermedad refractaria, presentan generalmente pobres desenlaces en términos de supervivencia global y libre de progresión, en especial aquellos que presentan recaídas de forma temprana inferior a 12 meses⁴⁰⁻⁴².

En el caso de los pacientes con linfomas indolentes recaídos/refractarios y con índices pronóstico de alto riesgo, el comportamiento es similar, con impacto negativo en términos de supervivencia⁴³. Para los linfomas T el escenario es mucho peor, con tasas de respuesta global inferiores al 30% con el empleo de esquemas de rescate con quimioterapia convencional basada en platinos con intención de llevar a trasplante de precursores hematopoyéticos⁴⁴.

En cuanto a los linfomas de Hodgkin existen resultados mucho más favorables, sobre todo tras la aparición del anticuerpo monoclonal anti-CD30 brentuximab vedotin para el tratamiento en estado de recaída o con enfermedad refractaria que ha permitido omitir incluso el uso de esquemas de rescate con alto potencial de toxicidad^{45,46}.

Existen a disponibilidad estudios directamente comparativos para evaluar la efectividad de esquemas basados en gemcitabine (GDP) sobre aquellos que son usados en la práctica rutinaria (DHAP) que han demostrado no inferioridad en análisis aleatorizados para linfomas no Hodgkin de histología agresiva - con rituximab para enfermedades CD20+/-, logrando disminuir la toxicidad asociada al tratamiento y la posibilidad de administración ambulatoria (45% vs 44% respectivamente, hazard ratio [HR] = 1,03; P = ,78)⁴⁷.

RECOMENDACIÓN 2.3

¿En el contexto de linfomas en recaída se deben emplear esquemas infusionales basados en platinos?

En pacientes con linfomas T, en caso de tener acceso a terapias de segunda línea novedosas, no se recomienda la administración de regímenes basados en platinos con miras a realización de trasplante de precursores hematopoyéticos; tanto los que se encuentran en primera remisión (CR1) como en aquellos pacientes con enfermedad refractaria, dada la limitada evidencia existente y los pobres resultados obtenidos.

En caso de considerar el uso de esquemas de rescates basados en platinos, se recomienda tomar todas las medidas posibles para prevenir toxicidad renal y estados de inmunosupresión que impliquen hospitalizaciones prolongadas, incluyendo el uso rutinario de factores estimulantes de colonias granulocíticas.

En estado de pandemia se recomienda evaluar el empleo de esquemas de rescate libres de platinos para los linfomas Hodgkin y la administración temprana de terapia dirigida con brentuximab vedotin de acuerdo con la regulación de cada país.

Se recomienda evaluar de forma individualizada cada caso particular realizando un balance entre los riesgos de exposición a la infección COVID-19 y los eventuales beneficios de la terapia de rescate en el complejo escenario de los linfomas en recaída.

Se recomiendan los esquemas ambulatorios como terapia de rescate para pacientes con linfomas en recaída en linfomas difusos de células B grandes en linfoma de Hodgkin de acuerdo con la regulación de cada país.

Se debe racionalizar el soporte transfusional plaquetario para aquellos pacientes que presenten trombocitopenia asociada a quimioterapia durante la pandemia, reservando la indicación de transfusión de plaquetas para sangrado con potencial de fatalidad.

Fuerte a favor

2.4 ¿Existen limitantes para el uso de anticuerpos monoclonales en la contingencia?

A la fecha poca información existe en relación a la vía de control de la respuesta inflamatoria mediada por COVID-19; sin embargo, la información disponible puede dar una orientación en el tópico. En una serie de 12 casos confirmados se observó que los pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos neutralizantes tuvieron una recuperación rápida⁴⁸. En otro estudio con 285 pacientes, se describe la cinética de aparición de anticuerpos frente al virus en personas infectadas. La mediana de seroconversión fue de 13 días desde el inicio de síntomas, tanto para IgM como para IgG. El 100% de los infectados había presentado seroconversión a los 20 días del inicio de síntomas⁴⁹. Los hallazgos sugieren un importante papel de la respuesta inmunológica humoral como principal mecanismo de defensa ante la infección por SARS-CoV-2⁴⁸.

Los anticuerpos monoclonales (en especial el anti-CD20 rituximab), son ampliamente empleados en el tratamiento de linfomas, reconociendo actualmente que su administración puede generar disminución en la capacidad de respuesta adaptativa humoral al producir depleción en la función linfocitaria B; sin embargo, hay datos contradictorios a esta información en trabajos que demuestran que a pesar del uso de rituximab en pacientes con Linfomas agresivos B la generación de novo de la respuesta adaptativa es normal en pacientes con remisión, sugiriendo quizás un papel relevante de las células plasmáticas que carecen de receptores comunes linfocitarios primitivos dentro de la generación adquirida de inmunidad⁵⁰.

El uso de quimioterapia con instauración tardía de anticuerpos monoclonales en linfomas puede tener buenos resultados en el contexto de enfermedades agresivas como la enfermedad linfoproliferativa multicéntrica postrasplante, con esquemas en los que se inicia quimioterapia de inducción sin rituximab⁵¹.

RECOMENDACIÓN 2.4

¿Existen limitantes para el uso de anticuerpos monoclonales en la contingencia?

Se recomienda que en aquellos pacientes que deben recibir tratamiento coincidiendo con la curva ascendente pandémica, evaluar la administración inicial de quimioterapia sin rituximab (los 3 meses de ascenso de la curva epidémica -fase 2 y 3-, correspondiente a 3 ciclos) y posteriormente agregar el rituximab en forma secuencial completando las dosis planeadas en los linfomas agresivos y en los indolentes que necesiten tratamiento.

Se recomienda el uso temprano de anticuerpos monoclonales cuando el paciente sea candidato sin implicar una contraindicación durante la pandemia.

Fuerte a favor

2.5 ¿Debe elegirse la vía de administración subcutánea vs. intravenosa de rituximab en caso de ser disponible?

El anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab es parte de la terapia estándar para el tratamiento de la mayor parte de pacientes con linfomas no Hodgkin⁵². Desde 2014, se tiene disponible en gran parte del mundo la presentación subcutánea, con múltiples publicaciones de estudios clínicos y de farmacocinética que sustentan que la administración de una dosis fija de 1.400 mg tiene iguales resultados que la aplicación intravenosa, con un perfil comparable de seguridad, especialmente en linfoma folicular^{53,54}.

La administración intravenosa de rituximab puede tomar de acuerdo a la tolerancia de los pacientes entre 1,5 a 6 horas posterior a la administración de premedicación con requerimiento de estancia en la unidad de administración hospitalaria o ambulatoria adscrita a un hospital necesariamente, mientras que la vía subcutánea es un procedimiento de pocos minutos, con ventajas evidentes desde el punto de vista de tolerancia y adherencia de los pacientes, con mínimos requerimientos de infraestructura^{55,56}. La administración SC debe hacerse en pacientes que no hayan presentado una reacción de hipersensibilidad al menos a la primera administración intravenosa del medicamento⁵⁶.

A pesar de las medidas de regulación, confinamiento e intentos de mitigación de la infección COVID-19, los centros hospitalarios de las ciudades del mundo que se han visto más afectadas por la pandemia se han convertido en focos importantes de concentración de la infección con altas tasas de circulación viral. Estos centros de atención han requerido ser habilitados para la atención de pacientes con infección por SARS-CoV-2 con adaptaciones de unidades de cuidados intensivos en salas generales o ambulatorias⁵⁷. Es por esta razón por la cual múltiples sociedades científicas recomiendan la administración ambulatoria de medicamentos durante la etapa pandemia⁵⁸⁻⁶⁰.

RECOMENDACIÓN 2.5

¿Debe elegirse la vía de administración subcutánea vs. intravenosa de rituximab en caso de ser disponible?

En casos en que sea estrictamente necesario la administración de rituximab, se recomienda que sea por vía subcutánea para aquellos pacientes con linfomas no Hodgkin B (CD20+) que hayan recibido de forma previa el medicamento por vía intravenosa sin haber presentado reacciones de hipersensibilidad de acuerdo con la regulación y posibilidades de cada país.

Fuerte a favor

2.6 ¿Qué consideraciones especiales se deben tener en cuenta para el uso de medicamentos incluidos en el tratamiento de la infección por COVID-19 en pacientes con Linfomas? (VG. antimaláricos, macrólidos)

Múltiples intentos se hacen día a día por parte de la comunidad médica y científica para encontrar posibilidades de tratamiento para la infección por COVID-19 y las severas complicaciones que puede acarrear la misma. Actualmente se dilucidan teorías acerca del comportamiento del virus en el cuerpo humano discriminando diferentes modelos de fisiopatología que sugieren una anormal, desordenada y compleja respuesta inflamatoria con compromiso multisistémico⁶¹.

Actualmente existen los siguientes fármacos bajo protocolos de investigación en el tratamiento de COVID-19:⁶²

Fármacos bajo protocolos de investigación en el tratamiento de COVID-19: 2

Anticuerpos monoclonales	Con actividad dirigida a modulación del sistema inmunológico (bajo investigación con reportes o series pequeñas para COVID-19). Tocilizumab es un anticuerpo que bloquea los receptores de interleuquina 6, con efecto inmunomodulador, aprobado para manejo de síndrome de liberación de citoquinas por algunas agencias regulatorias.
Cloroquina e hidroxiclороquina	Autorizados a nivel global para el tratamiento de malaria y algunas enfermedades autoinmunes, contando con autorización de algunas agencias para el tratamiento de pacientes con neumonía severa, compromiso sistémico y SDRA por SARS-CoV-2.
Inhibidores	De puntos específicos de transducción de señales como la vía JAK-STAT (bajo investigación con reportes o series pequeñas para COVID-19).
Azitromicina	Macrólido usado globalmente para el manejo de infecciones respiratorias de acuerdo con guías de prescripción local.
Interferones de uso sistémico	En particular interferón beta, autorizado por algunas agencias regulatorias para manejo de esclerosis múltiple.
Lopinavir/ritonavir	Autorizados para el tratamiento de infección por VIH.
Antiandrógenos y medicamentos de disrupción de la vía del receptor de angiotensina II	Bajo investigación in vitro para COVID-19.
Remdesivir	Fármaco bajo investigación.

En términos generales no se recomienda el uso de esteroides inhalados o altas dosis sistémicas en el tratamiento de COVID-19, con la base fisiopatológica que pueden reducir la inmunidad local, celular, humoral y pueden promover la replicación viral en especial en pacientes de alto riesgo (mayores de 60 años, enfermedad pulmonar preexistente, diabéticos con HbA1c > 7,6 %, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, historia de trasplante, portadores de HIV)^{60,63}.

En los pacientes con linfomas se debe tener en cuenta de forma muy relevante la posibilidad

de interacciones medicamentosas debido a los medicamentos que consumen de forma rutinaria basal y de los esquemas de quimioterapia que se encuentran recibiendo, además de su estado de inmunosupresión, la alta posibilidad de compromiso orgánico asociado tanto a las patologías de base como a daño colateral por fármacos y/o radioterapia⁶⁴.

En particular, el uso de cloroquina/hidroxiclороquina (que se está empleando de forma más frecuente para el manejo de pacientes con COVID-19 de manera global) puede tener potenciales riesgos de toxicidad cardíaca, hematológica (neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica trombocitopenia), ototoxicidad y convulsiones en pacientes susceptibles⁶⁵. Además de esto, es de tener en cuenta que la combinación de macrólidos con antimetabólicos puede acarrear riesgos de prolongación de intervalo Q-T en particular en presencia de alteración estructural o funcional cardíaca previa, hipocalcemia, hipocalemia e hipomagnesemia⁶⁷.

RECOMENDACIÓN 2.6

¿Qué consideraciones especiales se deben tener en cuenta para el uso de medicamentos incluidos en el tratamiento de la infección por COVID-19 en pacientes con linfomas? (VG. Antimetabólicos, macrólidos)

Es importante valorar la función cardíaca, ya que la administración de hidroxiclороquina y/o azitromicina puede producir prolongación del intervalo Q-T, en particular en pacientes que reciben fármacos cardiotoxicos (VG. doxorubicina). Adicionalmente, se debe asegurar que no existen alteraciones en electrolitos (calcio < 4,65 mg/dL, potasio > 3,4 mmol/L y magnesio < 1,7 mg/dL) que incrementen este riesgo

Evitar el uso de esteroides sistémicos e inhalados en pacientes con infección por COVID-19 en población de riesgo.

Fuerte a favor

2.7 ¿Qué recomendaciones se pueden hacer para racionalizar los requerimientos de soporte transfusional en pacientes con linfoma?

La atención médica enfrenta desafíos sin precedentes con la transmisión generalizada y rápida de SARS-CoV-2 / COVID-19 en todo el mundo incluye la disponibilidad de hemocomponentes. Los centros de donación de sangre en muchas áreas alrededor del mundo han prácticamente cerrado y los donantes están disminuyendo rápidamente al distanciamiento social propio de la cuarentena⁶⁹.

Las iniciativas drásticas de salud pública se han centrado en la contención y el “aplanamiento de la curva” mientras se está agotando recursos invaluable. En algunos países se alcanza el punto en el que la demanda de dichos recursos, incluida la sangre de los donantes, supera el suministro⁷⁰. Las preguntas sobre la seguridad de la sangre persisten, aunque no parece muy probable que el virus pueda transmitirse a través de una transfusión de sangre alogénica, esto aún no se ha determinado por completo⁷¹.

Ante esta situación existen recomendaciones que intentan permitir compensar la incrementada demanda con una muy pobre oferta de productos sanguíneos acerca del uso de medicamentos agonistas de eritropoyesis (uso de hierro oral y parenteral, ácido fólico, vitamina B12 y eritropoyetina) y trombopoyesis (megacariocitopoyesis) así como el uso de inhibidores de destrucción periférica celular como las inmunoglobulinas^{60,72}. Sin embargo, no hay a la fecha disponibilidad de evidencia basada en estudios clínicos que permita sustentar estas conductas.

Uno de los aspectos más críticos es el requerimiento de transfusiones plaquetarias, mucho más de productos obtenidos por aféresis. La pandemia por SARS-CoV-2 ha obligado a instaurar políticas absolutamente conservadoras de transfusión plaquetaria, reservando su práctica para aquellos pacientes que tienen sangrado activo por trombocitopenia, limitándola para pacientes con síndromes de falla medular y que sufren disminución en recuento plaquetario no crítica en asociación a quimioterapia⁷³. El uso de ácido tranexámico con potencial utilidad, pero con riesgo colateral de trombosis en trombocitopenia se encuentra en evaluación⁷⁴.

La necesidad de aproximación a los bancos de sangre por parte de los donantes tiene un riesgo implícito al incrementar la circulación de virus en estas instituciones, contando con casos documentados de donantes que han contraído COVID-19 con posteriores complicaciones⁷⁰, es por ello por lo que es necesario extremar en las medidas de protección personal y distanciamiento en el proceso de donación, tanto para la protección de donantes como del personal de salud.

Recientemente varias organizaciones han dado algunas recomendaciones acerca de las consideraciones para donantes con infección activa (probada o no)

y/o sospecha por contacto cercano con personas portadoras de SARS-CoV-2, estableciendo límites de tiempo que permitan determinar un aclaramiento circulatorio viral (4 semanas posterior al contacto o a resolución de los síntomas, idealmente contar con pruebas serológicas de detección de ARN viral negativas) para disminuir el riesgo de contagio en los bancos de sangre^{75,76}.

La donación de hemocomponentes por parte de personas que se han curado de COVID-19 no está contraindicada de momento. Estudios acerca de recolección y administración de plasma de pacientes con anticuerpos -Título mayor a 1/640-, (con ARN viral no detectable) para tratamiento de pacientes críticos con la infección se encuentran en curso⁷⁷.

RECOMENDACIÓN 2.7

¿Qué recomendaciones se pueden hacer para racionalizar los requerimientos de soporte transfusional en pacientes con linfoma?

Teniendo en cuenta la posible escasez de componentes sanguíneos, se recomienda enfatizar la búsqueda de otras causas de anemia para ser tratadas según el caso (hierros oral y parenteral, ácido fólico y vitamina B12) y considerar el uso de eritropoyetina, con el fin de disminuir el requerimiento de soporte transfusional y tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio.

Dada la crítica disminución en disponibilidad de concentrados eritrocitarios, se recomienda restringir la transfusión de glóbulos rojos para aquellos pacientes que presenten anemia con compromiso hemodinámico, y pacientes con anemia sintomática dependiente de transfusiones debido a falla de médula ósea o inducida por quimioterapia.

Se recomienda evitar la donación de componentes sanguíneos por parte de personas con infección activa por SARS-CoV-2 / COVID-19 y en aquellos que han tenido contacto estrecho o exposición a persona infectada al menos 28 días antes de la donación.

En condición de pandemia se recomienda restringir la transfusión de plaquetas para aquellos pacientes que presentan sangrado activo y no regirse por los parámetros de cuantificación.

Recomendamos estimular la donación de hemocomponentes y hacer uso de campañas para disminuir el impacto de la pandemia sobre los bancos de sangre.

Fuerte a favor

2.8 ¿En casos de sospecha, curso o confirmación de infección por COVID-19 se debe suspender el tratamiento en pacientes con linfomas?

La administración de inmuoquimioterapia en pacientes con linfomas puede comprometer los mecanismos de inmunidad celular (tanto de línea linfocitaria como

polimorfonuclear) y humoral mediante toxicidad supresora innata a su acción, con requerimiento de administración de estimulantes medulares (VG. factores estimulantes de colonias granulocíticas). Debido a esto, los pacientes que se encuentran en tratamiento con regímenes antineoplásicos para Linfomas pueden encontrarse en estado de predisposición para desarrollar infecciones incluso oportunistas en comparación a la población general⁷⁹.

A pesar de que los datos registrados indican que la infección por COVID-19 puede tener una evolución favorable en el 81% de los casos, 14% puede llegar a tener complicaciones pulmonares y el 5% requerimiento de soporte ventilatorio avanzado de alta complejidad⁸⁰. Estos riesgos se han visto comúnmente en pacientes adultos mayores, pacientes con comorbilidades crónicas y pacientes con inmunosupresión. Por esta razón, se podría asumir que pacientes con patologías oncológicas representan un grupo de riesgo⁸¹.

De acuerdo con la experiencia publicada, en particular en la cohorte china, se observó que los pacientes con cáncer tienen un significativo incremento en el riesgo de padecer la infección por SARS CoV-2, sufrir deterioro con compromiso multisistémico y mortalidad asociada, por lo cual se han suspendido en todos los casos los tratamientos quimioterapéuticos (solamente reportes de terapias adyuvantes), cirugías electivas o de estadificación y radioterapia^{20,60,81}.

RECOMENDACIÓN 2.8

¿En casos de sospecha, curso o confirmación de infección por COVID-19 se debe suspender el tratamiento en pacientes con linfomas?

Se recomienda que en los pacientes que reciben anticuerpos monoclonales y presentan cuadros leves sugestivos o confirmados de infección por SARS-CoV-2 / COVID-19, se aplase la aplicación de la siguiente dosis de medicación hasta que se considere que la infección este controlada sin riesgo de complicaciones, en un periodo que puede oscilar entre 30 y 45 días después de adquirir la infección por SARS-CoV-2 / COVID-19

En pacientes que reciben inmunoterapia y se encuentran asintomáticos, pero hayan tenido contacto estrecho con un paciente con infección demostrada con SARS-CoV-2 / COVID-19 se recomienda postergar por 14 días la aplicación de la siguiente dosis de medicación y en tanto el paciente no presente sintomatología de infección viral contando idealmente con una prueba de RT-PCR negativa.

Recomendamos suspender la realización de procedimientos quirúrgicos electivos (diagnósticos o terapéuticos) en pacientes con Linfomas con sospecha o confirmación de SARS-CoV-2 / COVID-19.

En casos en los cuales exista sospecha o confirmación de COVID-19 se recomienda suspender el tratamiento antineoplásico (inmunoquimioterapia, radioterapia u otros tratamientos dirigidos) hasta que existan datos diferentes basados en la evidencia.

Fuerte a favor

3. Consideraciones para manejo de estado de inmunosupresión asociado a quimioterapia

3.1 ¿Está indicado el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas como profilaxis de neutropenia asociada a quimioterapia?

Dada la potencial mielotoxicidad de los tratamientos de inmunoquimioterapia para el manejo de linfomas, la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas es parte de la práctica habitual en hematología oncológica, en especial en pacientes con índices de fragilidad elevados o edad avanzada como parte de la prevención de neutropenia febril⁸².

A pesar de ser poco frecuentes, existen múltiples efectos colaterales descritos de la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas, dentro de los cuales se encuentran⁸²⁻⁸⁷.

- Esplenomegalia, ruptura esplénica.
- Glomerulonefritis, reportes de casos.
- Síndrome de fuga capilar, reacción idiosincrática.
- Reacciones alérgicas.
- Aortitis, reacción idiosincrática.
- Trombocitopenia.
- Leucocitosis.
- Vasculitis cutánea.
- Alteraciones citogenéticas, transformación de síndromes mielodisplásicos.
- Crisis de falciformia en pacientes con rasgos o anemia de células falciformes.
- Disnea, deterioro en patrón respiratorio, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), hemoptisis, hemorragia alveolar en casos aislados.
- Crecimiento de población blástica mieloide en administración concomitante a quimioterapia en pacientes con leucemia mieloide aguda.
- Incremento de actividad hematopoyética que puede llevar a reportes falsos positivos en estudios de imágenes diagnósticas.

Debido a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, la administración de factores de colonias granulocíticas (filgrastim) en su presentación convencional, debe realizarse con una periodicidad

corta (12 o 24 horas)⁸⁸, con la necesidad inherente del desplazamiento a una unidad hospitalaria o adjunta a un hospital de los pacientes o en su defecto con una disponibilidad más que limitada la administración domiciliaria del medicamento; por lo cual se han desarrollado variantes farmacéuticas de filgrastim con la adición de polietilenglicol que le otorgan un mayor volumen de distribución, depósito y vida media prolongada (Pegfilgrastim), sin alteración mayor en su efectividad clínica, de gran relevancia en pacientes con linfomas sometidos a inmunoquimioterapia⁸⁹.

De gran relevancia, la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas en concomitancia o posterior al tratamiento con bleomicina acarrea un riesgo demostrado de desarrollo de toxicidad pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis) en comparación con aquellos pacientes que

RECOMENDACIÓN 3.1

¿Está indicado el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas como profilaxis de neutropenia asociada a quimioterapia?

Se recomienda la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas como profilaxis primaria de neutropenia febril en pacientes que tengan más del 10% de riesgo de padecerla durante la pandemia por SARS-CoV-2 / COVID-19 con precaución en pacientes que reciben bleomicina.

Dependiendo de la disponibilidad se recomienda la administración de factor estimulante de colonias granulocítica en forma pegilada sobre la forma convencional en pacientes con linfomas durante la etapa de pandemia.

Se recomienda de ser posible la administración domiciliaria o colocación de dispositivos de liberación programada con pegfilgrastim en aras de disminuir la concurrencia de los pacientes a las unidades de administración de quimioterapia.

Fuerte a favor

reciben esquemas de quimioterapia que incluyan el medicamento⁹⁰.

3.2 ¿Deben hacerse modificaciones en los esquemas de profilaxis antimicrobiana en el tratamiento de linfomas durante la etapa de contingencia?

En pacientes con linfomas existe mielosupresión colateral. Es por ello que en muchos de los protocolos de tratamiento originados en estudios clínicos para linfomas, de forma adicional se indica la administración de medicamentos de profilaxis antimicrobiana⁹¹. Los esquemas de profilaxis antifúngica y antibacterianos se encuentran

recomendados para aquellos pacientes que se encuentran en alto riesgo de desarrollo de infección, incluyendo aquellos pacientes en quienes se espera la presencia de neutropenia profunda y prolongada entre otros factores de riesgo tanto propios del individuo como del esquema de quimioterapia⁹²⁻⁹⁴.

Aquellos pacientes seropositivos para herpes virus que son llevados a protocolos de quimioterapia con alto riesgo de mielotoxicidad o como parte de acondicionamiento para trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos se indica la administración de profilaxis antiviral generalmente con aciclovir. La infección diseminada por citomegalovirus es temible en pacientes con estados profundos de inmunosupresión. Para los pacientes con enfermedades linfoproliferativas no es frecuente la asociación de citomegalovirus a inmunosupresión por quimioterapia y así mismo no se utiliza usualmente terapia de supresión con ganciclovir o valganciclovir⁹⁵.

Para los pacientes con linfomas, la profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* se encuentra indicada en gran parte de los protocolos de tratamiento, en especial aquellos que tienen un riesgo mayor a 3,5% de desarrollo de neumonía por el patógeno, dentro de los cuales se encuentran aquellos que implican la administración de dosis de prednisona equivalentes o mayores a 20 mg diarios de manera sostenida, dosis altas de etopósido y antracíclicos, la inclusión de análogos nucleósidos, agentes alquilantes de alta potencia, bendamustina, entre otros esquemas^{95,96}.

En casos de pacientes con latencia de hepatitis B demostrada por positividad de anticuerpos anti-core totales existe un riesgo elevado de reactivación, por lo cual de forma frecuente se indica el tratamiento con nucleósidos inhibidores de transcripción inversa⁹⁷.

La vacunación hace parte fundamental y es pilar de las recomendaciones actuales como profilaxis primaria de infecciones en pacientes con estados de inmunosupresión asociada a tratamientos quimioterapéuticos en hematología oncológica⁹⁸.

Existen reportes controversiales acerca de la posibilidad de exacerbación de infecciones virales en aquellos pacientes con patologías neoplásicas en quienes se emplea de forma rutinaria profilaxis antibacteriana, por lo cual el uso de antibióticos se debe realizar de manera responsable, individualizada y siempre con la evaluación de la posibilidad de

daño colateral guiándose por las recomendaciones dirigidas de acuerdo a la microbiota local⁹⁹. El empleo de macrólidos y fluoroquinolonas respiratorias en

RECOMENDACIÓN 3.2

¿Deben hacerse modificaciones en los esquemas de profilaxis antimicrobiana en el tratamiento de linfomas durante la etapa de contingencia?

Se recomienda el uso de profilaxis antimicrobiana de manera convencional de acuerdo con los protocolos de tratamiento, estudios originales y guías locales de profilaxis para pacientes con riesgo de neutropenia febril.

Debido a que el uso de macrólidos y fluoroquinolonas respiratorias podría formar parte del manejo de sobreinfección e inmunomodulación en pacientes con COVID-19, se recomienda minimizar el uso profiláctico de estos medicamentos, y reservarlos para la administración terapéutica necesaria.

Hasta el momento no se cuenta con evidencia que sustente el uso de algún tipo de quimioprofilaxis para la infección por SARS-CoV-2, por lo cual no se recomienda manejo alguno con este fin (mejor discutido en el numeral 2.6).

Fuerte a favor

países endémicos para tuberculosis es controversial dado que hacen parte frecuente de los protocolos de manejo para casos de multidrogoresistencia¹⁰⁰.

3.3 ¿Se deben contemplar modificaciones en la administración de radioterapia para pacientes con linfomas durante la etapa de contingencia?

El uso de tratamientos de radioterapia en pacientes con linfomas puede tener varios objetivos desde control de síntomas, compresión de estructuras vitales, ser parte misma del tratamiento, como consolidación de quimioterapia o cuidado paliativo¹⁰¹. Para su administración es por supuesto mandatorio el desplazamiento de los pacientes al centro de administración de radioterapia en marco de estados de inmunosupresión de base propios de los esquemas de manejo y patologías hematooncológicas¹⁰².

Teniendo en cuenta la situación de contingencia actual por pandemia asociada a SARS-CoV-2, es prudente establecer un balance entre los riesgos y los posibles beneficios de una intervención, en especial evaluar el riesgo de progresión de la enfermedad vs. el alto riesgo de contraer infección COVID-19 por la inmunosupresión asociada a radioterapia y la mayor exposición a circulación viral por la necesidad de acudir a los centros asistenciales¹⁰³. Dentro del análisis pertinente se deben incluir variables específicas de

cada paciente incluyendo comorbilidades, riesgo de inmunosupresión, reserva inmunológica basal además de las que son dependientes de la capacidad del servicio de administración de radioterapia (capacidad, personal, recursos, equipos)¹⁰⁴. Durante la etapa de pandemia hay que evaluar igualmente los riesgos del personal y determinar las acciones a seguir en casos en los cuales se presente infección del personal que administra los tratamientos o en situaciones en las cuales el personal sea necesitado en otras áreas

Niveles de prioridad para la administración de radioterapia

Radioterapia radical con intención curativa en:
Linfomas con crecimiento rápido / alta tasa de replicación (VG. Linfomas de Burkitt, linfomas linfoblásticos, linfomas B difusos de células grandes de alto riesgo citogenético) y riesgo o inminencia de compresión de estructuras vitales.

Pacientes con linfomas que ya han iniciado esquemas de radioterapia y en quienes no se considera la posibilidad de diferir el tratamiento.

Radioterapia paliativa urgente:
Para pacientes con compresión medular en quienes se puede preservar la función neurológica

Radioterapia para el tratamiento de linfomas:
Dentro de esquemas en los cuales la irradiación hace parte de las posibilidades de curación (VG. Consolidación para masas residuales con viabilidad tumoral, radioterapia encefálica como parte del manejo de linfomas con compromiso o primarios de sistema nervioso central, linfomas de células NkT, entre otros).

Radioterapia paliativa para mejoría de síntomas:
Que ayude a disminuir la necesidad de otras intervenciones.

Radioterapia de consolidación:
En casos de enfermedades en respuesta completa con menos de 20% de riesgo de recurrencia local a 10 años

hospitalarias^{105,106}.

En ese orden de ideas se plantean los siguientes niveles de prioridad para la administración de radioterapia:¹⁰⁷

La toxicidad inducida por radioterapia es uno de los aspectos de mayor preocupación para el uso de este tipo de tratamientos¹⁰⁸, con la evolución de las

RECOMENDACIÓN 3.3

¿Se deben contemplar modificaciones en la administración de radioterapia para pacientes con linfomas durante la etapa de contingencia?

Teniendo en cuenta la situación de contingencia actual, recomendamos hacer una evaluación multidisciplinaria de cada caso con el equipo de administración de radioterapia, procurando el uso de técnicas cortas aceleradas con miras a limitar la exposición de los pacientes con linfomas y el personal de salud al riesgo de infección por SARS-CoV-2.

Se recomienda realizar una evaluación minuciosa, balance riesgo/beneficio y hacer la estadificación por la escala de priorización de administración de radioterapia para el tratamiento de linfomas en la etapa de pandemia COVID-19 (Niveles 1 a 5).

Fuerte a favor

técnicas de administración y el uso de protocolos hiperfraccionamiento o de terapias cortas aceleradas se puede lograr menor toxicidad asociada, con requerimientos de asistencia con intervalos mayores a la práctica convencional¹⁰⁹.

3.4 ¿Se debe considerar diferir la realización de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos en pacientes con respuesta completa? (VG. Linfomas B que alcanzan respuesta posterior a rescate, linfomas de células T en primera o posteriores respuestas)

El trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos hace parte de las estrategias de tratamiento que se utilizan frecuentemente en hematología oncológica en búsqueda de la disminución de riesgo de recurrencia de las enfermedades. En los linfomas sus indicaciones son controversiales, dilucidando cada vez más en la literatura que variables como el estatus de respuesta

- a. Linfomas de células B agresivos o linfomas indolentes con alta carga tumoral que recaen posterior a primera línea de manejo o son refractarios¹¹¹.
- b. Linfomas de células del manto posterior a primera línea de manejo usualmente con quimioterapia a altas dosis (Esquema nórdico, secuenciales, entre otras posibilidades) o en recaída¹¹².
- c. Linfomas de Hodgkin en recaída o refractarios a primera línea¹¹³.
- d. Linfomas periféricos de células T -Distintos a linfomas anaplásicos de células grandes con positividad para ALK, en primera remisión (altamente controversial).
- e. Linfomas periféricos de células T en recaída o refractarios a primera línea¹¹⁴.

previo al trasplante, la clasificación de riesgo, la presencia o no de enfermedad mínima medible, entre otras pueden ser quizás más relevantes que el hecho de llevar o no a un paciente a consolidación con trasplante autólogo¹¹⁰. Sin embargo, aún es rutinaria su realización en:

Debido a la rápida diseminación de SARS-CoV-2, existe una preocupación global acerca de la administración de tratamientos con alto riesgo de inmunosupresión como son los protocolos de condicionamiento para trasplante de precursores hematopoyéticos y terapias celulares, considerándose debido a la pandemia diferir aquellos tratamientos no urgentes o electivos por las diferentes sociedades científicas¹¹⁵. El riesgo por circulación del virus en las instituciones de salud y en la población en general ha llevado a establecer estrategias de prevención y toma de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 previas al trasplante de forma rutinaria, medidas de aislamiento estrictas de al menos 2 semanas para pacientes que van a ser sometidos a quimioterapia a altas dosis de forma programada, restricción a acceso de visitantes, rutas específicas de acceso, entre otras²⁹.

RECOMENDACIÓN 3.4

¿Se debe considerar diferir la realización de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos en pacientes con respuesta completa? (VG. Linfomas B que alcanzan respuesta posterior a rescate, linfomas de células T en primera o posteriores respuestas)

Se recomienda proceder a la realización de trasplante autólogo de precursores en pacientes con neoplasias con alto riesgo de recaída que finalizan esquemas de rescate con buena respuesta a quimioterapia.

En casos en los que sea posible, se recomienda la administración de otro ciclo de quimioterapia en lugar de la admisión para trasplante autólogo.

Recomendamos diferir todos aquellos trasplantes autólogos de precursores hematopoyéticos en pacientes con linfomas en respuesta completa o baja tasa de recaída durante la emergencia por pandemia.

No se recomienda el trasplante autólogo para pacientes con linfomas periféricos de células T en primera remisión

De existir la disponibilidad se recomienda el empleo de protocolos de condicionamiento que se puedan administrar de forma ambulatoria siempre y cuando se asegure un seguimiento estricto de los pacientes.

Se recomienda tomar medidas de aislamiento estrictas 2 semanas previo a hospitalización y durante la administración de quimioterapia a altas dosis en pacientes sometidos a trasplante autólogo con linfomas, con restricción de visitantes externos.

De forma rutinaria se recomienda toma de pruebas de tamización para SARS-CoV-2 previo a realización de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos independientemente de la presencia o no de síntomas respiratorios.

En casos de contacto de riesgo con personas diagnosticadas con COVID-19 cualquier procedimiento de trasplante autólogo no debe ser realizado en pacientes con linfomas, al menos por 14 días (preferiblemente 21 días) posterior al último contacto, con la verificación de PCR negativa previa.

Fuerte a favor

Basados en la experiencia de otros países, contando con los datos limitados disponibles en la literatura acerca de la toma de conductas en pacientes con patologías hematooncológicas en la situación de pandemia e intentando recopilar la información obtenida en guías internacionales^{29,116,117}.

3.5 ¿Qué ajustes se deben hacer para el tratamiento de pacientes que se encuentran incluidos en estudios clínicos?

La pandemia COVID-19 está afectando la práctica de la medicina en todos sus aspectos, con proyecciones que indican un impacto profundo e indefinido sin precedentes¹¹⁸.

La población de pacientes que hacen parte de la investigación en hematología oncológica es, en especial, una población con alta vulnerabilidad para la infección por SARS-CoV-2, frecuentemente padeciendo patologías con múltiples recaídas y en escenarios desfavorables de sus enfermedades¹¹⁹, por lo cual es esperable un interés por parte de los participantes de un protocolo la continuidad del mismo, presentando en la actualidad una incertidumbre en cuanto a la continuidad o no de los estudios en curso durante la época de pandemia global.

El diseño y ejecución de estudios clínicos acarrea extensos despliegues de infraestructura y protección a los participantes, con requerimiento de personal específicamente encargado de la vigilancia de los protocolos, recursos que durante la época de pandemia pueden escasear¹²⁰.

En Estados Unidos el Instituto Nacional de Salud ha publicado recientemente varios avisos útiles sobre ensayos de investigación de sujetos humanos financiados con fondos federales durante la pandemia COVID-19. Esto incluye alentar a los investigadores junto con sus juntas de revisión institucional, a considerar “limitar las visitas de estudio a las necesarias para la seguridad de los participantes o coincidir con la atención clínica”, así como realizar visitas virtualmente, así mismo la FDA ha emitido una guía similar^{121,122}.

Es necesario el desarrollo de todo tipo de estrategias para documentar la naturaleza, el momento y la razón de cualquier desviación de protocolo para garantizar que la supervisión reguladora y de financiación se pueda actualizar una vez que la crisis de salud global actual por la pandemia se supere. Además de esto, se

RECOMENDACIÓN 3.5

¿Qué ajustes se deben hacer para el tratamiento de pacientes que se encuentran incluidos en estudios clínicos?

Se recomienda una evaluación de los investigadores con el patrocinador acerca de las medidas a adoptar para minimizar los riesgos de exposición a COVID-19 para los participantes del estudio.

Limitar al menos de forma temporal el reclutamiento de nuevos participantes en estudios clínicos en especial si implican tratamientos altamente inmunosupresores, salvo en casos en los cuales las opciones de tratamiento se encuentren limitadas.

Realizar seguimiento no presencial en la medida de las posibilidades, cancelar visitas que no sean estrictamente necesarias.

Transferir a los participantes elegibles (VG. Pacientes con capacidad funcional preservada y enfermedades en recaída) a sitios de investigación fuera de las zonas de riesgo en casos excepcionales.

Considerar extender la duración de los protocolos.

Fuerte a favor

debe tener previsto por parte de los investigadores la posibilidad de abandono o solicitud temporal de participación en protocolos de investigación por parte de algún individuo reclutado en aras del mantenimiento de las conductas de distanciamiento social.

3.6 ¿Se debe suspender el tratamiento para pacientes con diagnóstico de linfomas no elegibles para tratamiento y candidatos a terapia con intención paliativa o con enfermedad quimiorrefractaria en situación de pandemia?

A pesar de existir para la mayoría de las enfermedades hematooncológicas estrategias de tratamiento dinámicas y específicas que han permitido mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes, persiste habiendo una importante proporción de casos de enfermedades refractarias, con múltiples recaídas o que no son candidatos a manejo con intención curativa, encontrando beneficio del seguimiento por grupos multidisciplinarios de administración de cuidados con intención de mejorar la calidad de vida en contexto de ausencia de expectativa alguna de curación^{124,125}.

Habitualmente los pacientes que pertenecen a este complejo escenario son muchas veces adultos mayores que tienen además comorbilidades significativas de base, pobre reserva medular e inmunológica,

implicando estos aspectos un máximo riesgo de presentar complicaciones asociadas a COVID-19 en los datos publicados hasta el momento¹²⁶.

Teniendo en cuenta el estado actual de pandemia por SARS-CoV-2 se emplean además de las medidas de confinamiento y distanciamiento social una serie de restricciones para intentar disminuir la circulación

RECOMENDACIÓN 3.6

¿Se debe suspender el tratamiento para pacientes con diagnóstico de linfomas no elegibles para tratamiento y candidatos a terapia con intención paliativa o con enfermedad quimiorrefractaria en situación de pandemia?

En caso de que un país presentase una situación de emergencia y escasez de recursos (como sucede en la etapa de pandemia conocida como 'triage de desastres y bajas masivas'), se debe priorizar la atención de pacientes con patologías potencialmente curativas sobre aquellos que son candidatos a cuidados paliativos, esto debe incluir los requerimientos de soporte transfusional.

Se recomienda establecer un balance entre los potenciales beneficios de las medidas de intervención con intención paliativa y los riesgos de inmunosupresión y de infección por SARS-CoV-2 en pacientes no candidatos a terapias de curación.

Recomendamos hacer uso de las herramientas de consulta remota, atención domiciliaria y todas aquellas medidas que disminuyan la frecuencia de asistencia hospitalaria a los pacientes con linfomas en cuidado paliativo.

Fuerte a favor

del virus en los centros asistenciales haciendo uso de herramientas como la atención de manera remota a los pacientes (para lo cual el grupo de pacientes en cuidado paliativo parece ser ideal), además de modelos de segmentación del personal que atiende a los pacientes con patologías oncológicas parece ser la forma más adecuada de proteger además al equipo asistencial de las instituciones^{127,128}.

4 Consideraciones para los controles médicos

4.1 ¿Se requiere modificar la periodicidad de los controles médicos y buscar estrategias para realizar estos controles de revaloración en pacientes con linfoma en estado de pandemia?

Asistir a un centro hospitalario aumenta las posibilidades de contagio por COVID-19 y por lo tanto asistir a consultas no estrictamente necesarias aumenta el riesgo de adquirir la enfermedad^{2,20}. Varias guías y referentes internacionales están de acuerdo en que las visitas de seguimiento en pacientes en remisión y aquellas visitas de control que no coincidan con la administración de

la terapia deberán ser realizadas de forma remota a través de alguna forma de telemedicina^{126, 129-131}.

Esto aplica especialmente para los pacientes con linfomas que presentan respuesta completa e incluso tasa de respuesta global, pues tiene una sobrevida significativa⁸, siendo entonces mayores los riesgos de contagio por SARS-CoV-2 que los beneficios al acudir presencialmente a instituciones de atención en salud cuando las actividades podrían realizarse por alguna modalidad no presencial, como vienen recomendándolo diferentes estamentos internacionales como la Sociedad Americana de Hematología (ASH) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), más teniendo en cuenta que de adquirir la infección por COVID-19 el riesgo de mortalidad es mayor en pacientes con cáncer según los diferentes estudios^{130,131}.

Lo anterior resulta más importante aún en nuestro contexto latinoamericano, donde la capacidad de los sistemas de salud para responder ante las complicaciones del COVID-19 son menores y las capacidades de infraestructura para dichos escenarios de consultas de control son más limitadas.

De esta manera las diferentes modalidades de telemedicina se convierten en una medida de apoyo ideal en esta contingencia; en Estados Unidos el Centro de Control de Enfermedades y Prevención

RECOMENDACIÓN 4.1

¿Se requiere modificar la periodicidad de los controles médicos y buscar estrategias para realizar estos controles de revaloración en pacientes con linfoma en estado de pandemia?

Pacientes que no estén en tratamiento activo, como los controles de supervivientes, deben espaciar consultas para evitar asistir a centros hospitalarios, y cuando lo hagan deben utilizar otros métodos de consulta como la telemedicina en los centros donde este implementado, seguimiento telefónico o videoconferencia.

Procurar realizar las flebotomías de muestras para laboratorios a domicilio de ser factible. De no ser posible, acortar el tiempo de estancia del paciente en sitios de toma de muestras del laboratorio clínico para disminuir su exposición al riesgo de contagio, a través de medidas como toma de muestras en la hora precisa en que está agendada y que esta coincida con el día de la consulta presencial con su médico tratante. Dichas agendas deben ser programadas con la logística necesaria y espacio entre pacientes adecuado, para evitar que estos pacientes tengan que permanecer en la sala de espera o zonas comunes del Centro Hospitalario. Si los pacientes llegan con antelación, se les recomienda esperar en su auto u otro lugar no concurrido hasta el momento de su turno.

Pacientes que se encuentra activamente recibiendo tratamiento quimioterápico ambulatorio, se recomienda realizar la revisión de sus laboratorios de control a través de tele orientación con el médico tratante, evitando de esa manera acudir a los centros hospitalarios, limitando así su asistencia a los días relacionados con su infusión correspondiente y ante algún signo de alarma.

El uso de las diversas herramientas que pone a nuestra disposición la telemedicina, teleorientación, videoconferencias en consultas de control de tratamiento para informar planes o aclarar dudas de los pacientes, debe estar ajustado a lo reglamentado en el país de su uso y ceñirse a aplicar esta metodología de manera correcta y cumpliendo todos los parámetros de calidad y seguridad del paciente, entre ellos:

- Identificarse como personal de salud a cargo de la atención, identificación del paciente y del acompañante.
- Evitar grabaciones en las teleconsultas.
- Debe haber un consentimiento por parte del paciente de manera verbal.
- Debe el médico debe documentar esta consulta de igual forma que lo haría en una consulta presencial y por ende tener un plan con respecto a la siguiente consulta de seguimiento o derivación a un centro hospitalario.
- Respecto al examen físico, se puede describir en la evaluación lo que se logra apreciar por videollamada. En caso se estimará durante la teleconsulta que el paciente necesita acudir a un centro hospitalario para el manejo de su condición, el personal de salud deberá guiarlo de la mejor manera posible.

Fuerte a favor

(CDC), la Asociación Americana de Telemedicina (ATA) y la Asociación Americana de Medicina, destacan la importancia de este tipo de teleconsultas en este período, y ha llevado a que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), apruebe su utilización, pero también muchas otras entidades regulatorias en los diferentes países latinoamericanos han dado un rápido trámite y exenciones para su aplicación en esta época de pandemia¹³³⁻¹³⁵.

4.2 ¿Se debe racionalizar el uso de herramientas diagnósticas durante la contingencia? (VG. Laboratorios, imágenes diagnósticas)

El estudio comprensivo de linfomas envuelve la realización de múltiples herramientas diagnósticas tales como laboratorios analíticos completos, anatomía patológica, inmunohistoquímica, hibridación por fluorescencia in situ (FISH), otros estudios moleculares complementarios; y diagnóstico por imágenes como tomografía con emisión de positrones (PET/CT) y/o tomografías contrastadas. Todo esto es necesario para lograr un correcto diagnóstico, un

adecuado estadiaje y una estimación del pronóstico. Esto es claramente recomendado por las diferentes guías internacionales como la de la Red Nacional de Centros Integrales de Cáncer (NCCN) en Estados Unidos¹³⁶.

RECOMENDACIÓN 4.2

¿Se debe racionalizar el uso de herramientas diagnósticas durante la contingencia? (VG. Laboratorios, imágenes diagnósticas)

Las reevaluaciones de médula ósea y sistema nervioso central después de tratamiento en casos de Linfomas con compromiso medular y neurológico pudieran ser diferidas durante la época de la pandemia por COVID-19, si en el interrogatorio, examen físico y de laboratorio no se aprecian señales de alarma acerca de su persistencia o recurrencia.

Si existen limitaciones que generasen un aumento en el riesgo de exposición y contagio por Sars-CoV-2, superando el potencial beneficio de utilizar una herramienta diagnóstica específica; debería considerarse diferir la utilización de dicha herramienta, siempre y cuando su uso no modificase la conducta terapéutica del médico tratante.

En la ausencia de limitaciones en el acceso, retraso o sobreexposición para el uso de las herramientas diagnósticas al debut de un paciente con linfoma, o ante la sospecha de progresión/recaída/recurrencia, se recomienda usar las herramientas diagnósticas estándares disponibles.

Los estudios de seguimiento de pacientes sin tratamiento activo que se encuentren clínicamente sin sospecha de recaída o progresión pueden espaciarse.

En los linfomas de bajo grado/indolentes los controles de evaluación de la respuesta pudieran ser espaciadas.

Fuerte a favor

Actualmente no existen recomendaciones en cuanto al uso racional de estas herramientas diagnósticas durante el periodo de pandemia. Sin embargo, resulta razonable el espaciamiento en el uso de estas y la limitación de sus indicaciones como se describe en varios puntos de este consenso^{30,59,60,131,137}. El limitar su uso podría potencialmente disminuir la probabilidad de contagio, dado los mayores riesgos que tienen los pacientes con cáncer ante esta pandemia^{129,138}.

5. Consideraciones específicas por subgrupos:

5.1 Linfomas B agresivos

5.1.1 ¿Se deben elegir esquemas de administración corta o esquemas infusionales?

R-CHOP continúa siendo el estándar de atención para el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) con DA-EPOCH-R u otros esquemas infusionales; indicando

solo linfomas de células B primario mediastinal, doble/triple hit, linfoma de Burkitt y linfomas relacionados a síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA¹³⁹.

En la población del estudio 50303, el R-DA-EPOCH-R no mejora la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global en comparación con R-CHOP para los pacientes con LDCBG¹⁴⁰. El esquema R-DA-EPOCH produjo una remisión duradera en pacientes con linfomas de células B agresivos con rearrreglos para MYC con una supervivencia a los 48 meses libre de eventos de 71% y global del 76,7%^{141,142}. Este esquema abreviado con 3 ciclos de R-DA-EPOCH también podría ser una opción altamente eficaz para linfoma de Burkitt de bajo riesgo, más no para los de alto riesgo¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Los pacientes con cáncer infectados por COVID-19 tienen un mayor riesgo de necesidad soporte ventilatorio o muerte (razón de riesgo, 3,56 [IC 95%, 1,65 a 7,69]), por lo tanto, en pacientes con cáncer la utilidad de la intervención debe sopesarse contra el riesgo de exposición accidental a COVID-19 en el sistema de atención médica^{1,20,147}. Claramente los esquemas infusionales aumentan ese tiempo de exposición al riesgo de contagio por SARS-CoV-2, por el mayor tiempo de estancia hospitalaria, mayor neutropenia y trombocitopenia. En algunas regiones del mundo existen medidas de soporte no solo farmacológico, sino social y de acceso que han permitido utilizar algunos de estos esquemas infusionales de una forma ambulatoria, pero en nuestro contexto latinoamericano esto puede ocurrir en una minoría de casos, siendo necesario usar esquemas alternativos en algunas oportunidades^{141,148}.

RECOMENDACIÓN 5.1.1

¿Se deben elegir esquemas de administración corta o esquemas infusionales?

El uso de protocolos R-DA-EPOCH u otros esquemas infusionales se debe limitar a pacientes con linfoma de células B primario mediastinal y linfomas asociados a VIH. El tratamiento se debe realizar en centros con capacidad para administrar esta terapia, favoreciendo la aplicación ambulatoria para evitar el riesgo de contagio.

Si no se cumplen las condiciones anteriores, se debe sopesar los beneficios y riesgos para cada paciente individual con linfomas de células B primario mediastinal o linfomas asociados a VIH. Alternativas razonables de tratamiento son R-CHOP (o R-CHOP-14) +/- consolidación con radioterapia, o en casos de pacientes mayores de 65 años o con comorbilidades crónicas considerar R-Mini-CHOP junto con factores de crecimiento granulocítico

En pacientes con linfoma de Burkitt de alto riesgo, menores de 60 años, en quienes se debe emplear regímenes como R-CODOX-M/IVAC o R-HYPERCVAD, se recomienda extremar las precauciones para disminuir el contagio por COVID-19, hospitalizar en áreas libres de SARS-CoV-2, realización temprana de algoritmo.

En los pacientes con linfoma Burkitt de bajo riesgo o mayores de 60 años, se recomienda esquema abreviado con 3 ciclos de R-DA-EPOCH.

Fuerte a favor

5.1.2 ¿Deben realizarse ajustes en la periodicidad de administración de ciclos de quimioterapia? ¿Cuál es el intervalo ideal (14 días vs. 21 días)?

En la era Pre-Rituximab, el grupo de estudio alemán demostró que en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivos, el esquema CHOP-14 fue superior al esquema CHOP-21 en sobrevida global, tasas de respuesta y además fue similar en toxicidad¹⁴⁹. Por otro lado, en la era rituximab, un estudio británico multicéntrico demostró que con la adición de rituximab a la quimioterapia el esquema R-CHOP 14 no superó al esquema R-CHOP 21, siendo similar tanto en sobrevida global y sobrevida libre de progresión¹⁴¹. Además, estos hallazgos se confirmaron con un reciente estudio alemán donde R-CHOP 14 fue similar en eficacia a R-CHOP 21150. Estos hallazgos se han corroborado en poblaciones de pacientes de edad avanzada o con estadios limitados no bultosos^{151,152}.

Una excepción a lo anterior, podría ser el esquema R-CHOEP14 que en pacientes jóvenes de alto riesgo con LDCBG logra obtener una SG a cuatro años de 75% en comparación con 62% para R-CHOP-14 (P = 0,04). Esta superioridad también se observó para la SLP a 4 años que fue del 70% versus 58% (P = 0,02)¹⁵³. El tratamiento con R-CHOEP puede superar el impacto pronóstico negativo de los linfomas doble hit observado en pacientes tratados con R-CHOP32. Incluso hay estudios que también demuestran su superioridad en pacientes con LDCBG de más de 65 años¹⁵⁴.

En la actualidad no existen estudios sobre esta población y la pandemia de COVID-19, pero las guías internacionales sugieren que los pacientes con linfoma B agresivo y con alta probabilidad de curación, deben recibir el tratamiento estándar con R-CHOP 21 y ambulatorio^{28,29}.

RECOMENDACIÓN 5.1.2

¿Deben realizarse ajustes en la periodicidad de administración de ciclos de quimioterapia? ¿Cuál es el intervalo ideal (14 días vs. 21 días)?

Los pacientes con diagnóstico de linfomas B agresivo, no mencionados en la recomendación anterior, deben continuar con el tratamiento estándar R-CHOP a un intervalo de 21 días en forma ambulatoria

Se debe valorar cada caso de manera individual evaluando riesgo/beneficio al tratamiento.

Fuerte a favor

5.1.3 ¿Cuál es el esquema de elección para profilaxis de sistema nervioso central en la etapa de contingencia? (altas dosis de metotrexate sistémico / citarabina vs. administración intratecal)

La identificación de pacientes con linfoma B agresivo con alto riesgo de recurrencia al sistema nervioso central (SNC) es esencial dado su pobre pronóstico. Entre los grupos de riesgo se encuentran los pacientes con un puntaje de IPI-SNC score alto, linfoma primario testicular, linfoma primario de mama y el linfoma doble hit¹⁵⁵.

Diversos estudios han demostrado que existe una menor incidencia de recurrencia al SNC al recibir tratamiento de metotrexate intravenoso/citarabina a altas dosis comparado con metotrexate intratecal; por ejemplo, en la publicación de Cheah et al., la incidencia acumulativa a 3 años de recaída al SNC de R-CHOP más metotrexate intratecal fue de 18%, mientras que el grupo en quienes se agregó citarabina en un esquema de dosis intensiva y metotrexate intravenoso (Hyper-CVAD o CODOXM/IVAC) fue de 2%, y en el grupo que incluyó metotrexate intravenoso de alta dosis más R-CHOP fue de 7%, $p=0,009$ ¹⁵⁶.

La Sociedad Americana de Hematología sugiere que estos pacientes reciban por lo menos dos ciclos de metotrexate intravenoso a altas dosis, cuyo momento debe ser individualizado¹⁵⁷. Ferreri et al. en su publicación describieron la administración de 3-4 cursos de metotrexate intravenoso 3gr/m² cada dos o tres semanas, comenzando cuatro semanas después del último curso de R-CHOP, estrategia que puede ser útil en Latinoamérica en el contexto de esta pandemia por COVID-19, pues postergaría la inmunosupresión y también la disminuiría, dado el uso en forma no combinada^{29,157}. Esta opción alternativa a los esquemas Hyper-CVAD o CODOXM/IVAC que demostraron menor incidencia de recaída al SNC, estaría sustentada también en esta publicación de Cheah et al., en la cual la supervivencia global a 3 años, si bien fue de 89,2% con estos últimos esquemas con altas dosis de citarabina, no fue muy diferente con R-CHOP + metotrexate intravenoso siendo de 86%, siendo superior que la alcanzada por el grupo de R-CHOP + metotrexate intratecal donde fue de 68%¹⁵⁶.

RECOMENDACIÓN 5.1.3

¿Cuál es el esquema de elección para profilaxis de sistema nervioso central en la etapa de contingencia? (altas dosis de metotrexate sistémico / citarabina vs. administración intratecal)

En pacientes con linfoma de Burkitt y alto riesgo de recurrencia en el SNC se recomienda esquemas Hyper-CVAD o CODOXM/IVAC en instituciones libres de COVID-19 y que cuenten con los recursos suficientes para acortar las estancias hospitalarias de estos esquemas y tomar todas las medidas necesarias para disminuir el riesgo de contagio por coronavirus.

En instituciones donde existan limitaciones para garantizar disminuir el riesgo de contagio por COVID-19 durante esta época de pandemia, se recomienda usar esquema R-CHOP seguido 4 semanas después de 3 cursos de metotrexate intravenoso cada 3 semanas.

En pacientes con linfoma B agresivo y con alto riesgo de recurrencia al SNC, no se recomienda metotrexate intratecal y deben recibir tratamiento de metotrexate endovenoso a altas dosis, como mínimo 2 cursos, asociado a la quimioterapia estándar.

La adición de quimioterapia con metotrexate intratecal es una opción para aquellos pacientes con esquema R-DA-EPOCH, en el cual la adición de metotrexate endovenoso resulta complejo.

Se debe valorar cada caso de manera individual evaluando riesgo/beneficio al tratamiento.

Fuerte a favor

5.2 Linfomas B de bajo grado

5.2.1 ¿Se deben utilizar protocolos intensivos para linfomas del manto durante esta pandemia por COVID-19?

El linfoma del manto como parte de los linfomas indolentes solo debe ser tratado durante esta pandemia en los casos que se encuentre sintomático, y se debe procurar la estrategia “Watch and Wait” siempre que sea posible, aunque esto ocurre en la minoría de casos^{30,130}. Las guías internacionales como por ejemplo las de NCCN recomiendan una vez tomada la decisión de tratar, los protocolos intensivos solamente para los estadios II con masa bultosa, Estadios III o IV que tengan comportamiento agresivo, incluyendo aquellos con mutación TP53 y que sean candidatos a trasplante¹³⁶. Sin embargo, estos regímenes intensivos de quimioterapia se acompañan de un perfil de toxicidad significativo relacionado con el tratamiento, incluyendo linfopenia (88%), trombocitopenia (85%), neutropenia (83%), neutropenia febril (15%), mucositis e infecciones graves, diarrea, náuseas, emesis y eritemas cutáneos; contraproducentes todos en este contexto de la pandemia por COVID-19, si las Instituciones no pueden garantizar acortar las estancias hospitalarias

de estos esquemas y tomar todas las medidas necesarias para disminuir el riesgo de contagio por coronavirus¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

En la situación actual de pandemia por COVID-19, sociedades internacionales como ASH y el Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) no están recomendando que en estos pacientes con linfoma del manto sean sometidos a trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH) dado su valor incierto^{30,130}. Además, en nuestro contexto latinoamericano, a pesar de tener unidades de Trasplantes de Precursores Hematopoyéticos de alta tecnología y con la capacidad científica de llevar a cabo dichos trasplantes de la mejor manera; el acceso real es bajo y limitado, por el bajo número de camas para la demanda y los problemas administrativos, dado el alto costo de esta modalidad de tratamiento, llevando en muchos casos a retrasos adicionales, deletéreos en esta época de contingencia.

Los esquemas con dosis altas de citarabina resultan ser suficientemente eficaces en términos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global para evitar el TAPH, por ende, si el tratamiento ya está iniciado, sería mejor no suspenderlo o modificarlo¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

En el escenario de la enfermedad recurrente/recaída tampoco se hacen necesario protocolos intensivos, puesto que existen alternativas orales más convenientes en esta época de pandemia como lo son ibrutinib (SLP y SG a 24 meses de 31% y 47%, respectivamente)¹⁶¹, siendo mejor que opciones como temsirolimus con SLP de 14,6 meses versus 6,2 meses, respectivamente)¹⁶², acalabrutinib (En una mediana de seguimiento de 15,2 meses, 81% pacientes lograron una respuesta general y 40% pacientes lograron una respuesta completa. Las tasas a 1 año de SLP y la SG fueron 67% y 87%, respectivamente)¹⁶³ o lenalidomida +/- rituximab (por ejemplo, con resultados reportados de una mediana de SLP de 11,1 meses y de SG de 24,3 meses)¹⁶⁴.

RECOMENDACIÓN 5.2.1

¿Se deben utilizar protocolos intensivos para linfomas del manto durante esta pandemia por COVID-19?

En el escenario de enfermedad recurrente se recomienda dar preferencia a tratamientos orales que limiten el desplazamiento y riesgo de contagio por SARS-CoV-2 como ibrutinib, acalabrutinib o R2 (revlimid -lenalidomida- + rituximab), según aprobación respectiva por las instituciones regulatorias de cada país. Lenalidomida es la menos recomendada de estas opciones por el riesgo de neumonitis asociada.

Durante la época de pandemia por COVID-19 no se recomiendan protocolos intensivos para linfomas del manto diagnosticados de novo, ya que el TAPH no está recomendado durante esta época.

Regímenes de inducción como R-CHOP/R-bendamustina son razonables durante este periodo de pandemia.

La adición de quimioterapia con metotrexate intratecal es una opción para aquellos pacientes con esquema R-DA-EPOCH, en el cual la adición de metotrexate endovenoso resulta complejo.

En pacientes que ya estén recibiendo protocolos intensivos con altas dosis de citarabina, se recomienda continuarlo sin interrupciones o modificaciones.

Fuerte a favor

5.2.2 ¿Cuál es el enfoque recomendado para la terapia inicial en pacientes con linfomas de bajo grado, durante la contingencia por COVID-19?

Se debe procurar la espera vigilante y diferir los tratamientos como la estrategia preferida siempre que sea posible; teniendo en cuenta la fisiopatología de estos linfomas, donde su baja tasa de proliferación permite que, si el tratamiento se administra posteriormente, no se afectarán los resultados en supervivencia libre de progresión y global, en forma significativa¹³⁰.

Si el tratamiento llegase a ser requerido por los síntomas prominentes en el paciente, se debe seleccionar el tratamiento menos intensivo posible para evitar inmunosupresión y esquemas que impliquen el menor desplazamiento a instituciones de salud, para disminuir el riesgo de contagio por COVID-19¹.

En los LNH indolentes de novo ningún esquema de inducción ha demostrado mejoría de sobrevida global sobre lo otro^{165,166}. El estudio BRIGHT con 5 años de seguimiento demostró mejores resultados en sobrevida libre de progresión (SLP) con RB (66%) vs. R-CHOP / R-CVP 56% (HR= 0,61; p=0,0025). La mielotoxicidad y frecuencia de infecciones es menor en la combinación rituximab-bendamustina (RB) datos de 30% y 37%, respectivamente, versus el protocolo R-CHOP sin factores estimulantes de granulocitos estricto, con datos reportados de 68 % y 50% (p=<0,0001). Sin embargo, la mortalidad reportada por infección fue de 6 de 224 casos en el brazo BR versus 3 de 223 casos en el brazo R-CHOP / R-CVP^{167,168}. Además, en el estudio de obinutuzumab+quimioterapia versus rituximab+quimioterapia (GALLIUM Trial) para paciente

con linfoma folicular y linfomas de la zona marginal en primera línea, también hubo un incremento de infecciones serias grado 3-5 en el brazo de bendamustina (brazo de bendamustina con 686 pacientes tuvieron 20 infecciones serias grado 3-5 con obinutuzumab y 26 con rituximab, mientras que en los brazos CHOP con 399 pacientes y CVP con 717 pacientes, fueron 4 y 3, así como 2 y 4, respectivamente), llevando a una advertencia de la FDA respecto al uso de bendamustina¹⁶⁹.

Los protocolos CHOP-like con soporte del factor de crecimiento tienen menor riesgo de infecciones e inmunosupresión.

RECOMENDACIÓN 5.2.2

¿Cuál es el enfoque recomendado para la terapia inicial en pacientes con linfomas de bajo grado durante la contingencia por COVID-19?

En pacientes con linfomas de bajo grado en que el tratamiento está indicado por criterios de GELF o Mippi score, pero en la ausencia de síntomas o con síntomas mínimos, se recomienda el aplazamiento del tratamiento por 3 meses o más con monitoreo cercano clínico y con imágenes.

En casos de afectación ganglionar localizada en una región anatómica se recomienda radioterapia limitada (2 Gy x 2).

Considerar la monoterapia con anticuerpo monoclonal anti-CD20 en lugar de protocolos que combinen estos anticuerpos con poliquimioterapia, cuando clínicamente sea posible según la carga de la enfermedad.

Se recomiendan los protocolos con obinutuzumab o rituximab + poliquimioterapia CHOP-like/ bendamustina con soporte de factores de crecimiento para los casos que no se ajusten a las dos recomendaciones anteriores, dado el contexto latinoamericano y actual por la pandemia COVID-19.

Fuerte a favor

5.2.3 ¿Se debe hacer uso de esquemas de intensificación tardía durante la pandemia para linfomas de bajo grado?

Por lo general, las guías internacionales recomiendan en linfomas indolentes que las estrategias de terapias de altas dosis seguida por TAPH se utilicen tras obtener respuestas completas con regímenes intensivos previos, obteniendo posterior a ello respuestas completas en 85% a 90% después de TAPH, lo que se traduce en remisiones e intervalos libres de enfermedad mucho más duraderos^{52,170-175}.

Sin embargo, en esta época de pandemia por COVID-19 ya se había mencionado en las recomendaciones anteriores como no se aconsejan los esquemas intensivos que deben preceder dichos esquemas de intensificación

tardía. Además, la propagación comunitaria de la enfermedad COVID-19 tiene el potencial de disminuir capacidad de donación de la población y con ello comprometer también la capacidad de administrar hemoderivados a receptores potenciales post intensificaciones terapéuticas, entre otras múltiples razones que afectan la factibilidad de esta estrategia.

Se había mencionado adicionalmente, que teniendo en cuenta las consideraciones normativas y éticas se debe procurar por diferir los TAPH siempre que sea posible, recomendando la discusión e individualización de cada caso con el equipo a cargo, aplicando los principios de equidad, transparencia, proporcionalidad y claridad así como documentación clara y escrita de las decisiones y sus razones, para su revisión posterior una vez que situación de la pandemia se controle y la capacidad de los servicios de salud se restablezca.

En linfomas indolentes con intenciones terapéuticas no curativas, se impone la necesidad de privilegiar control de enfermedad sobre la toxicidad en términos de mielosupresión/ inmunosupresión.

RECOMENDACIÓN 5.2.3

¿Se debe hacer uso de esquemas de intensificación tardía durante la pandemia para linfomas de bajo grado?

No se recomiendan los esquemas de intensificación tardía durante la pandemia por COVID-19 para linfomas de bajo grado

En pacientes que ya hubiesen iniciado dichos esquemas de intensificación tardía, se deben continuar adelante, tomando por un lado todas las medidas para disminuir la inmunosupresión y su presencia en zonas de mayor riesgo de contagio, y por otro lado, siempre y cuando exista una oferta real y oportuna del TAPH en la situación actual

Fuerte a favor

5.2.4 ¿Es prudente suspender o ajustar la terapia de mantenimiento en linfomas indolentes CD20+, durante la contingencia por COVID-19?

El mantenimiento con rituximab (para linfoma folicular-LF) y obinutuzumab (para LF y linfoma de la zona marginal-LZM) después de la inmunquimioterapia de inducción proporciona un beneficio significativo a largo plazo en la supervivencia libre de progresión (SLP), pero no en la sobrevida global (SG)^{166,176,177}. En el reporte a largo plazo del estudio PRISMA, la mediana para la

SLP fue de 10,5 años en el brazo de mantenimiento de rituximab en comparación con 4,1 años en el brazo de observación (HR: 0,61; IC del 95%: 0,52 a 0,73; P=0,001); no se observó diferencia de SG en pacientes asignados aleatoriamente a mantenimiento u observación de rituximab (HR: 1,04; IC 95%: 0,77 a 1,40; P = 0,7948) con SG a 10 años de aproximadamente el 80% en ambos brazos del estudio². Con respecto al obinutuzumab, el estudio GALLIUM en primera línea demostró que la quimioterapia basada en obinutuzumab resultó en un riesgo significativamente menor de progresión, recaída o muerte que la quimioterapia basada en rituximab (estimado a 3 años tasa de SLP 80,0% vs. 73,3%, respectivamente)¹⁶⁶.

En el escenario de recaído/refractario el estudio GADOLIN, que incluyó LNH indolentes CD20+, incluyendo LF, LZM y linfoma linfocítico de célula pequeña demostró que la mediana de SLP en pacientes con intención a tratar fue de 25,8 meses con obinutuzumab+bendamustina y 14,1 meses en el brazo de monoterapia con bendamustina (HR: 0,57; IC 95%: 0,44 a 0,73; P <.001). La SG también se prolongó (HR: 0,67; IC del 95%: 0,47 a 0,96; P = 0,027)¹⁷⁸.

En LNH del Manto el mantenimiento con rituximab es una recomendación categoría 1 en las guías del NCCN tras obtener respuesta completa después de terapia de altas dosis seguido de TAPH (estas últimas no recomendadas en el contexto de la pandemia por COVID-19 como se describió anteriormente) y después de terapias menos agresivas como R-CHOP o Hyper-CVDAD modificado para mayores de 65 años (un estudio prospectivo sugiere no beneficio después de bendamustina rituximab, y no ha sido probado en protocolos VR-CAP o RBAC500)^{52,179-183}. Por ejemplo, el mantenimiento con rituximab para pacientes de edad avanzada después de la inducción de R-CHOP permite alcanzar una SG a 4 años de 87% vs 63% en un brazo control con interferón)¹⁸³. Los pacientes en respuestas parciales no se ven favorecidos con el mantenimiento⁵².

Sin embargo, la administración de estas terapias de mantenimiento requeriría acudir a su aplicación en las instituciones, lo cual implicaría el riesgo de contagio por COVID-19, infección esta que tiene un riesgo significativo de complicaciones y mortalidad, como ya se ha mencionado.

RECOMENDACIÓN 5.2.4

¿Es prudente suspender o ajustar la terapia de mantenimiento en linfomas indolentes CD20+ durante la contingencia por COVID-19?

En pacientes con LF, LZM, MW y LCM después de la inmunoterapia de inducción, no se recomienda el mantenimiento con anticuerpo monoclonal anti-CD20, hasta tanto no logremos superar la pandemia por COVID-19, pues pueden ser mayores los riesgos que los beneficios.

En pacientes con LF, LZM y linfoma linfocítico de célula pequeña recaído/refractario donde se ha demostrado un beneficio en SG con el mantenimiento con obinutuzumab tras régimen de bendamustina-obinutuzumab, se debe sopesar dicho beneficio sobre el riesgo de contagiarse por COVID-19 al acceder a la institución en salud para la administración cada 2 meses hasta por 2 años.

En pacientes con linfoma del manto tratados con terapias menos agresivas en inducción como R-CHOP o Hyper-CVDAD modificado para mayores de 65 años que obtienen respuesta completa después de dicha inducción, donde se ha demostrado un beneficio en SG con el mantenimiento con rituximab se debe sopesar dicho beneficio sobre el riesgo de contagiarse por COVID-19 al acceder a la institución de salud para la administración cada 3 meses hasta por 2 años.

En pacientes que ya se encuentran recibiendo mantenimiento con rituximab u otro anti-CD20, se recomienda, sopesando el riesgo/beneficio, suspender el tratamiento de mantenimiento por 3 meses y revalorar, según la evolución de la pandemia.

Fuerte a favor

5.3 Linfomas de Hodgkin

5.3.1. ¿Se deben ajustar las dosis o suspender la bleomicina por potencial toxicidad pulmonar durante la pandemia por COVID-19?

La toxicidad pulmonar por bleomicina en pacientes portadores de linfoma de Hodgkin alcanza hasta un 18%, con una mortalidad de hasta 24% de los casos afectados¹⁸⁴. Teniendo en cuenta esto, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) señala que luego del segundo ciclo de ABVD, la bleomicina debe ser discontinuada en pacientes mayores de 60 años¹⁸⁵. Esta toxicidad referida se describe bajo las formas clínicas de neumonitis, fibrosis pulmonar o neumonitis eosinofílica, cuya etiología se basa en la producción de estrés oxidativo y liberación de citoquinas, similar fisiopatología que ocurre en el daño pulmonar inducido por coronavirus^{186,187}.

A pesar de ello, las alternativas de tratamiento que plantean sociedades internacionales como ASH, no han favorecido principalmente los esquemas con reducción o retiro de la bleomicina, porque las alternativas implicarían realizar radioterapia al ser un tratamiento

intrahospitalario incrementa el riesgo de contagio por COVID-19. Así por ejemplo, en las recomendaciones con fecha 30 de marzo del 2020, para la enfermedad estadio clínico I-II con pronóstico favorable sugiere 2 ciclos de ABVD y radioterapia 20Gy, si cumple criterios GHSG HD10, pero dado que la radioterapia conlleva múltiples visitas a la institución de salud, considera válida la alternativa de ABVD x 4 con un PET/CT interino. En enfermedad estadio clínico I-II, con pronóstico desfavorable basados en estudios como el RAPID y el EORTC H10 recomiendan ABVD 6 ciclos con un PET/CT interino o ABVD x 4 ciclos + 30Gy, siendo de preferencia lo primero para no hacer uso de radioterapia²⁹.

Sin embargo, hay dos planteamientos específicos que favorecen la reducción de la bleomicina. Primero, en enfermedad en estadio IIB a IV, está indicado el uso de ABVD x 2 ciclos, y si se logra obtener un PET/CT interino para este momento negativo, se puede omitir la bleomicina en los siguientes ciclos (protocolo seguido de AVD del 3° al 6° ciclo), siendo descrito por Johnson P et al. que la tasa de SLP a 3 años y la tasa de SG en el grupo ABVD fueron 85,7% y 97,2%, respectivamente, mientras que las tasas correspondientes en el grupo AVD fueron 84,4% y 97,6%¹⁸⁸. Segundo, en países donde existe disponibilidad de brentuximab vedotin en tratamiento de primera línea para linfoma de Hodgkin (LH) clásico estadio III o IV, es factible el esquema de AAVD, según el estudio ECHELON-1; donde este protocolo tuvo una eficacia superior a la ABVD con un riesgo combinado de progresión, muerte o respuesta incompleta de 4,9 puntos porcentuales más bajo, cumpliéndose el cometido también de una toxicidad pulmonar de grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes que recibieron AAVD versus el 3% de los que recibieron ABVD. Además, entre las muertes que ocurrieron durante el tratamiento, 7 de 9 en el grupo AAVD se asociaron con neutropenia y 11 de 13 en el grupo ABVD se asociaron con toxicidad relacionada con los pulmones¹⁸⁹.

RECOMENDACIÓN 5.3.1

¿Se deben ajustar las dosis o suspender la bleomicina por potencial toxicidad pulmonar durante la pandemia por COVID-19?

En países donde exista aprobación y disponibilidad de brentuximab vedotin en tratamiento de primera línea para LH clásico estadio III o IV, se recomienda el esquema de AAVD.

De no poderse lo anterior, en LH clásico estadio IIB a IV, tras el uso de ABVD x 2 ciclos, si se logra obtener un PET/CT interino para ese momento negativo, se recomienda AVD del 3° al 6° ciclo.

Se recomienda omitir la bleomicina en pacientes mayores de 60 años, con comorbilidades crónicas y/o unfit por pobre estado funcional (ECOG de 2 o más).

Fuerte a favor

5.3.2 ¿Se debe emplear de forma rutinaria PET scan corporal total en la contingencia? (Valoración inicial/ intermedia/de fin de tratamiento)

El LH es una de las neoplasias hematológicas con mejor tasa de curación tras la primera línea de tratamiento, de ahí que tiene una prioridad aún en el contexto de esta pandemia. Existe evidencia científica que señala la superioridad del PET-FDG respecto a la tomografía contrastada (TC) tanto hacia la valoración inicial como hacia el final de tratamiento, en la evaluación de estadiaje clínico, pronóstico y la toma de decisiones del tratamiento¹⁹⁰. El rol del PET interino, dado su alto valor predictivo negativo, es de utilidad en el de escalamiento del tratamiento, lo cual resulta bastante benéfico en esta época de pandemia, pues así se logra limitar la exposición de los pacientes a situaciones con riesgo de contagio por SARS-CoV-2^{191,192}. De esta forma, ASH en sus recomendaciones reciente frente a esta pandemia²⁹, considera válida la alternativa de ABVD x 4 con un PET/CT interino para la enfermedad estadio clínico I-II, con pronóstico favorable; en enfermedad estadio clínico I-II, con pronóstico desfavorable recomiendan ABVD 6 ciclos con un PET/CT interino. Para la enfermedad en estadio avanzado el PET/TC interino puede permitir la eliminación de bleomicina en los ciclos 3-6 como se mencionó en la recomendación anterior¹⁹³.

Sin embargo, la disponibilidad de la PET/CT es una problemática en algunos de nuestros centros, acceso que se limitará aún más en esta época de pandemia¹⁹¹.

En el contexto de instituciones donde no se pudiera realizar el manejo con PET/CT, Sociedades Oncológicas como la europea (ESMO), contemplan la posibilidad de utilizar tomografía computada (TC) contrastada luego de 4 ciclos de quimioterapia y antes del uso de radioterapia según el estadio clínico del paciente¹⁸⁵.

RECOMENDACIÓN 5.3.2

¿Se debe emplear de forma rutinaria PET scan corporal total en la contingencia? (Valoración inicial/ intermedia/de fin de tratamiento)

Se recomienda el uso de PET/CT solamente si su obtención con llevaría a un cambio en el manejo clínico del paciente (VG. cambio a un esquema de tratamiento menos intensivo).

En la enfermedad estadio clínico I-II, con pronóstico favorable, no se recomienda PET/CT interino.

En enfermedad estadio clínico I-II, con pronóstico desfavorable se recomienda PET/CT solo si se plantea disminuir el número de ciclos de ABVD o disminuir el número de ciclos que contengan bleomicina.

En enfermedad en estadio IIB a IV, se recomienda PET/CT interino tras 2 ciclos de ABVD buscando poder omitir la bleomicina en los siguientes ciclos.

En pacientes con LH clásico estadio III o IV empleando el esquema de AAVD no se recomienda el PET/CT pues no modificaría la conducta de manejo.

De no poder utilizarse rutinariamente el PET/CT por no contarse al momento con el recurso, se puede utilizar TC contrastada luego de 4 ciclos de quimioterapia y antes del uso de radioterapia.

Fuerte a favor

5.4 Linfomas de células T

5.4.1 ¿Es prudente la administración de esquemas basados en L o P-Asparaginasa durante la etapa de contingencia? (Linfomas Nk/T)

Los linfomas Nk/T de tipo nasal son conocidos por su distribución geográfica y su potencial agresividad, y el uso de la L-Asparaginasa en los esquemas de tratamiento revolucionó el manejo de esta enfermedad. El principal inconveniente en su uso es la vía de administración parenteral en diferentes días, lo que plantea el requerimiento como mínimo de un proveedor de salud domiciliario; o intravenosa cuando se trata de esquemas que incluyen P-Asparaginasa^{194,195}.

El siguiente inconveniente en su uso es el monitoreo que requiere respecto a enzimas hepáticas, bilirrubinas, amilasa, lipasa y factores de coagulación para prevenir complicaciones como pancreatitis, trombosis, eventos hemorrágicos, eventos que pueden presentarse hasta en un 20%; y otros como anafilaxia, donde solo esta última situación disminuye con el uso de P-Asparaginasa^{194,196,197}. No obstante, P-Asparaginasa tiene acceso limitado en muchos países.

Lastrombosis por L-Asparaginasa más glucocorticoides dan lugar a eventos severos nivel de las venas periféricas o centrales en 1 a 5% de los casos, como consecuencia de disminución de los niveles de antitrombina III, plasminogeno, proteína C, proteína S, disminución de la actividad fibrinolítica; alterando el tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina

parcial y tiempo de sangrado. Aumenta su frecuencia en presencia de catéter venoso central y en menor medida trombofilias. Sin embargo, también puede asociarse a coagulopatía, tendencia hemorrágica, prolongación de tiempos de coagulación^{197,198}.

La infección por COVID-19 también se asocia con coagulopatía; en un estudio con 449 pacientes con COVID-19 grave, de los cuales 99 de ellos recibieron heparina (principalmente con heparina de bajo peso molecular, HBPM) durante 7 días o más, logrando con ello una mortalidad a los 28 días más baja que la de los no usuarios (P=0,017), sobre todo si cumplen con los criterios de coagulopatía inducida por sepsis y dímero D marcadamente elevado¹⁹⁹.

RECOMENDACIÓN 5.4.1

¿Es prudente la administración de esquemas basados en L o P-Asparaginasa durante la etapa de contingencia? (linfomas Nk/T)

En enfermedad localizada, mantener el uso de esquemas no basados en asparaginasa asociados a radioterapia concurrente. Si la radioterapia implica riesgo para el paciente por la condición de la institución, se recomiendan esquemas secuenciales, teniendo en cuenta que estos utilizan asparaginasa.

En enfermedad localizada no se recomiendan regímenes de alta intensidad, con potencial de toxicidad para el paciente.

En enfermedad avanzada, se recomienda mantener el uso de asparaginasa mientras sea posible, privilegiando esquemas menos agresivos que implican menor riesgo de neutropenia y menos días de aplicación de asparaginasa respecto a regímenes como SMILE. De estar disponible preferir P-aspariginasa por su menor incidencia de reacciones adversas, incluyendo coagulopatía.

Fuerte a favor

Conclusiones

A continuación, resaltamos en tres categorías las conclusiones generales del Consenso del Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL) para el manejo del linfoma en estado de pandemia SARS-CoV-2 / COVID-19.

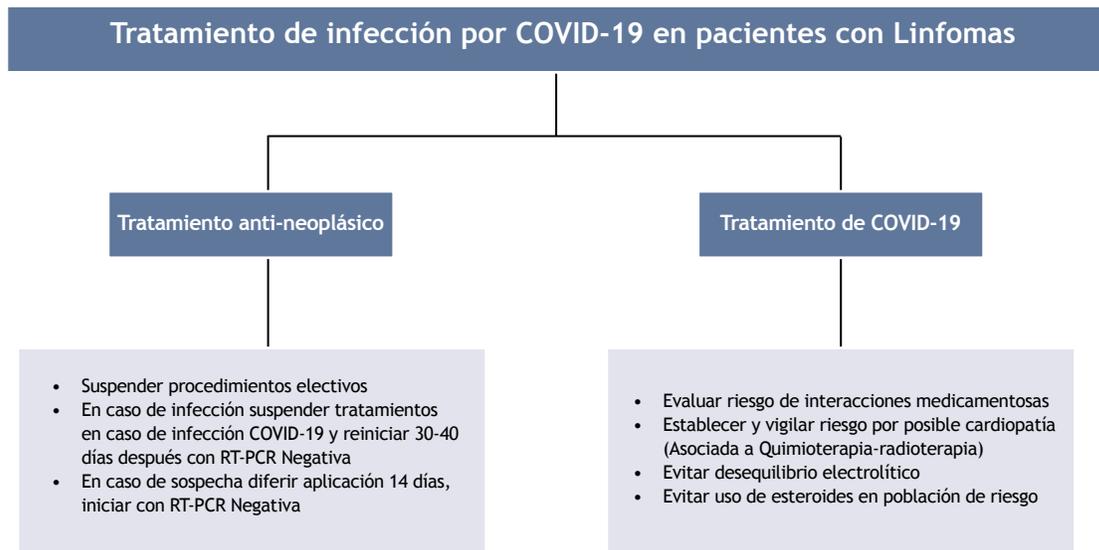
Diagrama de flujo 1.

Tratamiento de linfoma en pandemia COVID-19	Linfomas No Hodgkin					
	1ª Línea	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th style="background-color: #d9e1f2;">Linfoma de alto grado (Agresivos)</th> <th style="background-color: #d9e1f2;">Linfoma de bajo grado (Indolentes)</th> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> No diferir inicio de tratamiento Evitar administración de esquemas infuncionales Procurar aplicaciones ambulatorias (cada 21 días) Administrar etopósido (dosis densas) solo en: <ul style="list-style-type: none"> LBDCG doble expresor o doble "hit" LPM Linfomas asociados a VIH Linfomas de Burkitt ALCL (<60 años, bajo riesgo) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Inicio de tratamiento en alta carga tumor al e indicación estricta de manejo (GELF, MPI) Considerar uso de medicamentos de administración oral <ul style="list-style-type: none"> Precaución con lenalidomida por riesgo de neumonitis Recomendable R/G-CHOP Like/Bendamustine Limitar esquemas de alta intensidad para LM Omitir intensificación tardía Enfermedad localizada: evaluar monoterapia/RT local </td> </tr> </table>	Linfoma de alto grado (Agresivos)	Linfoma de bajo grado (Indolentes)	<ul style="list-style-type: none"> No diferir inicio de tratamiento Evitar administración de esquemas infuncionales Procurar aplicaciones ambulatorias (cada 21 días) Administrar etopósido (dosis densas) solo en: <ul style="list-style-type: none"> LBDCG doble expresor o doble "hit" LPM Linfomas asociados a VIH Linfomas de Burkitt ALCL (<60 años, bajo riesgo) 	<ul style="list-style-type: none"> Inicio de tratamiento en alta carga tumor al e indicación estricta de manejo (GELF, MPI) Considerar uso de medicamentos de administración oral <ul style="list-style-type: none"> Precaución con lenalidomida por riesgo de neumonitis Recomendable R/G-CHOP Like/Bendamustine Limitar esquemas de alta intensidad para LM Omitir intensificación tardía Enfermedad localizada: evaluar monoterapia/RT local
	Linfoma de alto grado (Agresivos)	Linfoma de bajo grado (Indolentes)				
	<ul style="list-style-type: none"> No diferir inicio de tratamiento Evitar administración de esquemas infuncionales Procurar aplicaciones ambulatorias (cada 21 días) Administrar etopósido (dosis densas) solo en: <ul style="list-style-type: none"> LBDCG doble expresor o doble "hit" LPM Linfomas asociados a VIH Linfomas de Burkitt ALCL (<60 años, bajo riesgo) 	<ul style="list-style-type: none"> Inicio de tratamiento en alta carga tumor al e indicación estricta de manejo (GELF, MPI) Considerar uso de medicamentos de administración oral <ul style="list-style-type: none"> Precaución con lenalidomida por riesgo de neumonitis Recomendable R/G-CHOP Like/Bendamustine Limitar esquemas de alta intensidad para LM Omitir intensificación tardía Enfermedad localizada: evaluar monoterapia/RT local 				
	2ª Línea	<ul style="list-style-type: none"> Balance riesgo/beneficio en enfermedad refractaria Procurar aplicaciones ambulatorias Considerar nuevas terapias de segunda línea en PTCL 				
Rituximab/Obinotuzumab						
<ul style="list-style-type: none"> Considerar omisión en curva ascendente Procurar vía SC de estar disponible Diferir inicio de mantenimiento /espaciar (3m) 						
Linfomas Hodgkin						
<ul style="list-style-type: none"> No diferir inicio de tratamiento De tener disponibilidad considerar uso de brentuximab vedotin en primera línea (AAVD) Si ABVD, considerar AVD a partir de ciclo 3 si PET intermedio negativo Omitir bleomicina en >60 años o con comorbilidades PET scan intermedio solamente si lleva a cambio de tratamiento <ul style="list-style-type: none"> No en estadios tempranos 						

Diagrama de flujo 2.

Aspectos generales en la atención de pacientes con linfomas durante la contingencia por la pandemia de COVID-19	
Aspectos de la atención	<ul style="list-style-type: none"> Procurar siempre atención ambulatoria: <ul style="list-style-type: none"> Tele-orientación/Tele-consulta Toma domiciliar de exámenes (indispensables) si es posible En pacientes sin signos de alarma, diferir toma de estudios de MO, LCR Espaciar periódicamente de controles Usar herramientas diagnósticas disponibles, diferir aquellas que requieren amplios desplazamientos o mayor exposición a SARS-COV2 <ul style="list-style-type: none"> No realizar evaluaciones de respuesta no necesarias Diferir controles de pacientes con intención curativa Priorizar atención de pacientes con intención curativa
Inmunosupresión-Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias granulocíticas en todo los pacientes con riesgos superior a 10% de NF <ul style="list-style-type: none"> Precaución en pacientes que reciben Bleomicina Procurar uso de presentación pegilada Si se encuentra disponible evaluar uso de dispositivos de aplicación programada Profilaxis antimicrobiana convencional <ul style="list-style-type: none"> Precaución en uso de macrólidos y fluoroquinolonas
Transfusiones	<ul style="list-style-type: none"> Incentivar donantes Evitar donación de pacientes COVID+ o con sospecha por al menos 4 semanas Búsqueda activa y tratamiento de causas desencadenantes de anemia En caso de escasez limitar transfusiones a indicación clínica: <ul style="list-style-type: none"> Compromiso Hemodinámico (GRE) - Sangrado activo (PLT)
Radioterapia (RT)	<ul style="list-style-type: none"> Valoración multidisciplinaria Estadificación de prioridad de RT (Niveles 1 a 5) Procurar uso de técnicas de administración corta-acelerada
Profilaxis/Compromiso de SNC	<ul style="list-style-type: none"> Esquemas CODOX-M/HIVAC/HyperCVAD solamente en instituciones libres de COVID-19 <ul style="list-style-type: none"> Minimizar estancias hospitalarias prolongadas Preferiblemete MTX sistémico a administración intratecal <ul style="list-style-type: none"> Salvo en pacientes con protocolos infusionales tipo R-EPOCH DA
Transplante de Precursores Hematopoyéticos (TPH)	<ul style="list-style-type: none"> No diferir trasplantes urgentes, con alto riesgo de recaída o en curso Considerar administrar otro ciclo de QT si es posible Diferir TPH en pacientes con RC No TPH en LPCT en 1RC Verificar negatividad de RT-PCR
Estudios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> Limitar reclutamiento salvo en casos que no existan otras alternativas de tratamiento Procurar extender protocolos, seguimiento no presencial, transferir a elegibles

Diagrama de flujo 3.



Bibliografía

- Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, Fisher RI, et al. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(11):756-8. <https://doi.org/10.7326/M20-1133>
- 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.* 2020;31(7):894-901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
- García-Robledo JE, Barrera MC, Tobón GJ. CRISPR/Cas: from adaptive immune system in prokaryotes to therapeutic weapon against immune-related diseases: CRISPR/Cas9 offers a simple and inexpensive method for disease modeling, genetic screening, and potentially for disease therapy. *Int Rev Immunol.* 2020;39(1):11-20. <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1677645>
- Nicholas NS, Apollonio B, Ramsay AG. Tumor microenvironment (TME)-driven immune suppression in B cell malignancy. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(3):471-82. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.11.003>
- de Charette M, Houot R. Hide or defend, the two strategies of lymphoma immune evasion: Potential implications for immunotherapy. *Haematologica.* 2018;103(8):1256-68. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.184192>
- Shree T, Li Q, Brunson AM, Glaser S, Maecker HT, Haile R, et al. Impaired immune health in survivors of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a large population-based study. *Hematol Oncol.* 2019;37:80-1. <https://doi.org/10.1002/hon.502629>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Ito K, Okamoto M, Inaguma Y, Okamoto A, Ando M, Ando Y, et al. Influence of R-CHOP therapy on immune system restoration in patients with B-cell lymphoma. *Oncology.* 2016;91(6):302-10. <https://doi.org/10.1159/000449251>
- Metodología de expertos consenso en medicina. Serie Monografías N° 14: Escuela Andaluza de Salud Pública; 1996.
- Fan J, Liu X, Pan W, Douglas MW, Bao S. Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus Disease-19 in Gansu Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1257-65. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200251>
- Salim Mattar V, Marco González T. Zoonotic emergence of coronavirus: A potential public risk for Latin America. *Revista MVZ Córdoba.* 2018;23(3):6775-7. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1408>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020; 26(4):450-2. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis.* 2020;94:44-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>

15. Chen T, Wu Di, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
16. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:29. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
17. Rodríguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano L, Franco-Paredes C, et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 35:101613. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101613>
18. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. COVID-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 2020;368:m1198. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1198>
19. Báscolo E, Houghton N, Del Riego A. Lógicas de transformación de los sistemas de salud en América Latina y resultados en acceso y cobertura de salud. *Rev Panam Salud Pública*. 2018;42. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.126>
20. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
21. Lee A. Wuhan novel coronavirus (COVID-19): why global control is challenging? *Public Health*. 2020;179:A1-A2. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.02.001>
22. Barquín-García A, Molina-Cerrillo J, Garrido P, García-Palos D, Carrato A, Alonso-Gordoa T, et al. New oncologic emergencies: ¿What is there to know about immunotherapy and its potential side effects? *Eur J Intern Med*. 2019;66:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.05.020>
23. Jagannath S, Velasquez WS, Tucker SL, Fuller LM, McLaughlin PW, Manning JT, et al. Tumor burden assessment and its implication for a prognostic model in advanced diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1986;4(6):859-65. <https://doi.org/10.1200/JCO.1986.4.6.859>
24. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Reyes F, Haioun C, Lepage E, et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. N Engl J Med*. 1993;329(22):1608-14. <https://doi.org/10.1056/NEJM199311253292203>
25. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.1110>
26. Maurer MJ, Ghesquières H, Link BK, Jais JP, Habermann TM, Thompson CA et al. Diagnosis-to-Treatment Interval Is an Important Clinical Factor in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Has Implication for Bias in Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1603-10. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.5198>
27. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, Younes A, von Keudell G, López-Guillermo A, et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):83. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0132-x>
28. Overview | COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments | Guidance | NICE. [Cited 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161#/XoQIEhHjM-c.mendeley>
29. American Society of Hematology. COVID-19 and Aggressive Lymphoma: Frequently Asked Questions. 2020; [Accessed Apr 5, 2020]. Available at: <https://www.hematology.org/COVID-19/COVID-19-and-aggressive-lymphoma>.
30. GELTAMO. Recomendaciones del Comité Científico del grupo GELTAMO para el manejo de los pacientes con linfoma durante la crisis del Covid-19. [Accessed Apr 3, 2020]. Available at: <https://www.geltamo.com/images/PDF/Recomendaciones%20linfomas%20Covid-19%2019%20MARZO%202020.pdf>.
31. Dang X, Ogbu S, Zhao J, Nguyen L, Cao D, Nguyen L, et al. Inhibition of topoisomerase IIA (Top2 α) induces telomeric DNA damage and T cell dysfunction during chronic viral infection. *Cell Death Dis*. 2020;11(3):196. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2395-2>
32. Pedersen MØ, Gang AO, Brown P, Pedersen M, Knudsen H, Nielsen SL, et al. Real-world data on young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP or R-CHOEP - MYC, BCL2 and BCL6 as prognostic biomarkers. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186983. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186983>
33. Ganesan P, Ganesan TS, Atreya H, Kannan K, Radhakrishnan V, Dhanushkodi M, et al. DA-EPOCH-R in Aggressive CD 20 Positive B Cell Lymphomas: Real-World Experience. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018;34(3):454-9. <https://doi.org/10.1007/s12288-017-0901-1>
34. Beaven AW, Diehl LF. Peripheral T-cell lymphoma, NOS, and anaplastic large cell lymphoma. *Hematology Am Soc. Hematol Educ Program*. 2015;2015:550-8. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.550>
35. Cederleuf H, Bjerregård Pedersen M, Jerkeman M, Relander T, d'Amore F, Ellin F. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol*. 2017;178(5):739-46. <https://doi.org/10.1111/bjh.14740>
36. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer*. 1998;34(10):1514-21. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(98\)00228-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(98)00228-7)
37. Kroschinsky F, Friedrichsen K, Mueller J, Pursche S, Haenel M, Prondzinsky R, et al. Pharmacokinetic comparison of oral and intravenous etoposide in patients treated with the CHOEP-regimen for malignant lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;61(5):785-90. <https://doi.org/10.1007/s00280-007-0535-3>
38. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem*. 2019;88:102925. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>
39. Tixier F, Ranchon F, Iltis A, Vantard N, Schwiertz V, Bachy E, et al. Comparative toxicities of 3 platinum-containing chemotherapy regimens in relapsed/refractory lymphoma patients. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):584-90. <https://doi.org/10.1002/hon.2328>

40. Villela L, López-Guillermo A, Montoto S, Rives S, Bosch F, Perales M, et al. Prognostic features and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who do not achieve a complete response to first-line regimens. *Cancer*. 2001;91(8):1557-62. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010415\)91:8<1557::AID-CNCR1165>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010415)91:8<1557::AID-CNCR1165>3.0.CO;2-4)
41. Vardhana SA, Sauter CS, Matasar MJ, Zelenetz AD, Galasso N, Woo KM, et al. Outcomes of primary refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with salvage chemotherapy and intention to transplant in the Rituximab era. *Br J Haematol*. 2017;176(4):591-9. <https://doi.org/10.1111/bjh.14453>
42. Ayers E, Shaoying L, Medeiros L, Bond D, Maddocks K, Torka P, et al. Outcomes in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma after intensive frontline treatment failure. *Cancer*. 2020;126(2):293-303. <https://doi.org/10.1002/cncr.32526>
43. Montoto S, López-Guillermo A, Altés A, Perea G, Ferrer A, Camós M, et al. Predictive Value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in Patients With Follicular Lymphoma at First Progression. *Ann Oncol*. 2004;15(10):1484-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh406>
44. Lansigan F, Horwitz S, Pinter-Brown L, Rosen S, Pro B, His E, et al. Outcomes for Relapsed and Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma Patients after Front-Line Therapy from the COMPLETE Registry. *Acta Haematol*. 2020;143:40-50. <https://doi.org/10.1159/000500666>
45. O'Connor O, Lue J, Sawas A, Amengual J, Deng C, Kalac M, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):257-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30912-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30912-9)
46. Hagemester F. Treatment of relapsed aggressive lymphomas: regimens with and without high-dose therapy and stem cell rescue. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;49 Suppl 1:S13-S20. <https://doi.org/10.1007/s00280-002-0447-1>
47. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kourouk T, et al. Randomized comparison of Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, cisplatin chemotherapy before autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG study LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9593>
48. Dong C, Ni L, Ye F, Chen M, Feng Y, Deng Y, et al. Characterization of anti-viral immunity in recovered individuals infected by SARS-CoV-2. *MedRxiv [Internet]*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20036640>
49. Long Q, Deng H, Chen J, Hu J, Liu B, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *MedRxiv [Internet]*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038018>
50. Cha Z, Li C, Zang Y, Gu H, Guo H, Li J, et al. Adaptive B cell responses in Rituximab-treated diffuse large B cell lymphoma patients during complete remission. *Tumour Biol*. 2016;37(1):829-35. *MedRxiv [Internet]*. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3872-6>
51. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al. Sequential treatment with Rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):196-206. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70300-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70300-X)
52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 1.2020. [Accessed Apr 04, 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
53. Salar A, Avivi I, Bittner B, Bouabdallah R, Brewster M, Catalani O, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of Rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1782-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.2631>
54. Davies A, Merli F, Mihaljević B, Mercadal S, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous Rituximab versus intravenous Rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(6):e272-e282. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30078-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30078-9)
55. Rituxan (rituximab). [Accessed Mar 03., 2020]. Available at: <https://www.rituxan.com/hcp/dosing-and-administration/rituxan-administration/rituxan-infusion.html>.
56. Davies A, Berge C, Boehnke A, Dadabhoy A, Lugtenburg P, Rule S, et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. *Adv Ther*. 2017;34:2210-31. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0610-z>
57. European Centre for Disease Prevention and Control. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK - sixth update. 2020. [Accessed Apr 04, 2020]. Available at: <https://translate.google.com/?hl=es>
58. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea, (GELTAMO). Guías de GELTAMO. [Consultado el 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.geltamo.com/protocolos-2/guias-terapeuticas>.
59. Sociedad Argentina de Hematología. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). [Consultado el 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/>.
60. Saavedra CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Revista Infectio*. 2020;24(3). <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.851>
61. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
62. The European Medicines Agency, (EMA). Update on treatments and vaccines against COVID-19 under development. 2020; [Accessed Apr 04, 2020]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-treatments-vaccines-against-covid-19-under-development>.
63. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2020; [Accessed Apr 03, 2020]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.

64. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE - Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mielóide en población mayor de 18 años. Colombia 2017. [Consultado el 03 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/content/gu%C3%ADa-Linfomas-en-adultos>.
65. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
66. Hospital Israelita Albert Einstein. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated with Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Alliance COVID-19 Brasil II). [Accessed Mar 30, 2020]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04321278?term=azithromycin&cond=COVID-19&draw=2&rank=1&view=results>.
67. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedmann PA, Ackerman M. Urgent Guidance for Navigating and Circumvention of the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clinic Windland Smit Rice Genetic Hearth Rhythm Clinic*. 2020;95(6):P1213-21. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>
68. Smith T, Bushek J, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy - Potential Options. Available at: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy_Mar-2020.pdf
69. Shander A, Goobie S, Warne M, Aapro M, Bisbe E, Pérez-Calatayud A, et al. The Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action. *Anesthesia & Analgesia*. 2020;1. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004844>
70. Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1631-3. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>
71. The New York Times. Flattening the Coronavirus Curve. 2020; [Accessed Apr 7, 2020]. Available at: <https://www.nytimes.com/article/flatten-curve-coronavirus.html>.
72. Weinkove R, McQuilten Z, Adler J, Agar M, Blyth E, Cheng A, et al. Managing haematology and oncology patients during the COVID-19 pandemic: interim consensus guidance. *Med J Aus*. 2020;212(10):481-9. <https://doi.org/10.5694/mja2.50607>
73. World Health Organization. Protecting the Blood Supply During Infectious Disease Outbreaks Guidance for National Blood Services. Available at: <https://www.who.int/bloodsafety/publications/protecting-blood-supply/en/>; 2019.
74. Estcourt L, McQuilten Z, Powter G, Dyer C, Curnow E, Wood E, et al. The TREAT Trial (TRial to EvaluAte Tranexamic acid therapy in Thrombocytopenia): safety and efficacy of tranexamic acid in patients with haematological malignancies with severe thrombocytopenia: study protocol for a double-blind randomised controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):592. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3663-2>
75. FDA Statement. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Provides Updated Guidance to Address the Urgent Need for Blood During the Pandemic. 2020. Available at: Coronavirus (COVID-19) Update.
76. FDA Provides Updated Guidance to Address the Urgent Need for Blood During the Pandemic. Accessed Apr 07, 2020.
77. AABB. Statement on Coronavirus and Blood Donation. 2020; [Accessed Apr 07, 2020]. Available at: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/Statement-on-Coronavirus-and-Blood-Donation.aspx>.
78. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Apr 6. pii: 202004168. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
79. Morrison V, Weller E, Habermann T, Li S, Fisher R, Cheson B, et al. Patterns of Growth Factor Usage and Febrile Neutropenia Among Older Patients with Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Treated with CHOP or R-CHOP: The Intergroup Experience (CALGB 9793; ECOG-SWOG 4494). *Leuk Lymphoma*. 2017;58(8):1814-22. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1265111>
80. Al-Shamsi H, Alhazzani W, Alhuraij A, Coomes E, Chemaly R, Almuhanna M, et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *The Oncologist*. 2020; 25:1-10. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0213>
81. World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020, 16-24 February:1-40.
82. Vehreschild JJ, Bohme A, Cornely OA, Kahl C, Karthaus M, Kreuze KA, et al. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2014;25(9):1709-18. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu035>
83. Lyman G, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;90(3):190-9. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006>
84. Arimura K, Inoue H, Kukita T, Matsushita K, Akimoto M, Kawamata N, et al. Acute lung injury in a healthy donor during mobilization of peripheral blood stem cells using granulocyte-colony stimulating factor alone. *Haematologica*. 2005;90:ECR10.
85. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2006;17(Suppl 4):iv25-30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj995>
86. Gutiérrez M, Chabner BA, Pearson D, Steinberg SM, Jaffe ES, Cheson BD, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol*. 2000;18(21):3633-42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.21.3633>
87. Velásquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988;71(1):117-22. <https://doi.org/10.1182/blood.V71.1.117.117>

88. Arvedson T, O’Kelly J, Yang B. Design Rationale and Development Approach for Pegfilgrastim as a Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *BioDrugs*. 2015;29(3):185-98. <https://doi.org/10.1007/s40259-015-0127-4>
89. Aapro M, Boccia R, Leonard R, Camps C, Campone M, Choquet S, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3295-04. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3842-1>
90. Laprise-Lachance M, Lemieux P, Grégoire J. Risk of pulmonary toxicity of bleomycin and filgrastim. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(7):1638-44. <https://doi.org/10.1177/1078155218804293>
91. Zimmer A, Freifeld A. When to use prophylactic antibiotics in neutropenic patients. *Oncology*. 2016;30(9):838-40, 846.
92. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi S, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005;353:977-87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044097>
93. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD004386. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004386.pub3>
94. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 2018;76(1):20-37. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.10.009>
95. Taplitz R, Kennedy E, Bow E, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(30):3043-54. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00374>
96. Lyman G, Dale D, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose intensity in aggressive non-Hodgkin’s lymphoma: A nationwide study. *J Clin Oncol*. 2004;22:4302-11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.213>
97. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for lifethreatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin’s lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2000;37:351-60. <https://doi.org/10.3109/10428190009089435>
98. Klausen U, Holmberg S, Holmström M, Jørgensen N, Grauslund J, Svane IM. Novel Strategies for Peptide-Based Vaccines in Hematological Malignancies. *Front Immunol*. 2018;9:2264. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02264>
99. Ogimi C, Krantz EM, Golob JL, Waghmare A, Liu C, Leisenring WM, et al. Antibiotic Exposure Prior to Respiratory Viral Infection Is Associated with Progression to Lower Respiratory Tract Disease in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(11):2293-301. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.05.016>
100. Trébucq A, Decroo T, Van Deun A, Piubello A, Chiang C, Koura K, et al. Short-Course Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Decade of Evidence. *J Clin Med*. 2019;9(1):55. <https://doi.org/10.3390/jcm9010055>
101. Filippi A, Merregalli S, Di Russo A, Levis M, Ciammella P, Michela Buglione, et al. Fondazione Italiana Linfomi (FIL) expert consensus on the use of intensity-modulated and image-guided radiotherapy for Hodgkin’s lymphoma involving the mediastinum. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):62. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01504-8>
102. Burki T. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. *Lancet Oncol*. Published Online April 2, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30217-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30217-5)
103. ASTRO guidance- COVID-19 Recommendations to radiation Oncology Practices. [Accessed Apr 03, 2020]. Available at: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>.
104. Achard V, Tsoutsou P, Zilli T. Radiotherapy in the time of the Coronavirus pandemic: when less is better. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(3):600-1. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.03.008>
105. ESTRO. “Radiotherapy in a time of crisis”, ESTRO Presidents’ statement. [Accessed Apr 03, 2020]. Available at: <https://www.estro.org/About/Newsroom/News/Radiotherapy-in-a-time-of-crisis>.
106. Simcock R, Thomas T, Estes C, Filippi A, Katz M, Pereira IJ, et al. COVID-19: Global radiation oncology’s targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020;22:55-68. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.03.009>
107. NICE (National institute for Health and Care excellence). COVID-19 rapid guideline: delivery of radiotherapy guideline [NG162]. 2020; [Accessed Apr 03, 2020]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG162>
108. Rechner L, Modiri A, Stick L, Maraldo M, Aznar M, Rice SR, et al. Biological optimization for mediastinal lymphoma radiotherapy - a preliminary study. *Acta Oncol*. 2020;1-9. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1733654>
109. Wilson J, Hammond E, Higgins G, Petersson K. Ultra-High Dose Rate (FLASH) Radiotherapy: Silver Bullet or Fool’s Gold? *Front Oncol*. 2020;9:1563. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01563>
110. Kang J, Chae H, Hong J, Yoon D, Kim S, Park JS, et al. Distinct clinical characteristics at diagnosis in patients with late relapses compared with early relapses of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(5):1119-25. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1709831>
111. Lekakis L, Moskowitz C. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T Cell Therapy. *Hemasphere*. 2019;3(6):e295. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000295>
112. Buege M, Kumar A, Dixon B, Tang L, Pak T, Orozco J, et al. Management of Mantle Cell Lymphoma in the Era of Novel Oral Agents. *Ann Pharmacother*. 2020;54(9):879-98. <https://doi.org/10.1177/1060028020909117>
113. Vassilakopoulos T, Asimakopoulos J, Konstantopoulos K, Angelopoulou M. Optimizing outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current and forthcoming therapeutic strategies. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720902911. <https://doi.org/10.1177/2040620720902911>

114. Fossard G, Broussais F, Coelho I, Bailly S, Nicolas-Virelizier E. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers. *Ann Oncol.* 2018;29(3):715-23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx787>
115. Broxmeyer H, Parker G. Impact of COVID-19 and Future Emerging Viruses on Hematopoietic Cell Transplantation and Other Cellular Therapies. *Stem Cells Dev.* 2020;29(10):625-6. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0064>
116. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, SEHH. Recomendaciones del Comité Científico del grupo GELTAMO para el manejo de los pacientes con Linfoma durante la crisis del COVID-19. 2020; [Accessed Mar 30, 2020]. Available at: <https://www.sehh.es/COVID-19/recomendaciones/123783-recomendaciones-del-comite-cientifico-del-grupo-geltamo-para-el-manejo-de-los-pacientes-con-Linfoma-durante-la-crisis-del-COVID-19>.
117. Coronavirus disease COVID-19: EBMT Recommendations update march 30, 2020. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-03/EBMT%20COVID-19%20guidelines%20v.5.1%20%282020-03-30%29.pdf>
118. Kucharski A, Russell T, Diamond C, Liu Y, Edmunds J, Funk S, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: A mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):553-8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30144-4)
119. Mussetti A, Maluquer C, Albasanz-Puig A, Gudiol C, Moreno G, et al. Handling the COVID-19 pandemic in the oncological setting. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):e365-e366. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30108-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30108-3)
120. Shuman A, Pentz R. Cancer Research Ethics and COVID-19. *The Oncologist.* 2020;25(6):1-2. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0221>
121. Guidance for NIH-funded Clinical Trials and Human Subjects Studies Affected by COVID-19. 2020; [Accessed Apr 5, 2020]. Available at: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-20-087.html>.
122. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. Available at: <https://www.fda.gov/media/136238/download>
123. Working Group coordinated by the, EMA. Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. 2020; [Accessed Apr 5, 2020]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_COVID-19_en.pdf.
124. Potenza L, Luppi M, Efficace F, Bruera E, Bandieri E. Early Palliative Care: A Necessary Intervention for Patients Ineligible to Approved Potentially Life-saving CAR T-cell Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(3):201-2. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.12.004>
125. Coronavirus (Covid-19) if you're affected by terminal illness. Last updated: 31 March 2020. Available at: <https://www.mariecurie.org.uk/help/support/coronavirus>
126. Willan J, King AJ, Hayes S, Collins GP, Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *B J Haematol.* 2020;189(2):241-3. <https://doi.org/10.1111/bjh.16620>
127. Improving telemedicine helps to minimise risks for cancer patients. Available at: <https://www.esmo.org/oncology-news/improving-telemedicine-helps-to-minimise-risks-for-cancer-patients>
128. National University Cancer Institute of Singapore (NCIS) Workflow Team. A segregated-team model to maintain cancer care during the COVID-19 outbreak at an academic center in Singapore. *Ann Oncol.* 2020;31(7):840-3. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.306>
129. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McDonnell T, Crews JR, Wong TL, et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;1-4. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7560>
130. American Society of Hematology. COVID-19 Resources. 2020; [Accessed Apr 4, 2020]. Available at: <https://www.hematology.org/COVID-19/COVID-19-and-indolent-lymphomas>.
131. ASCO. COVID-19 Patient Care Information. 2020; [Accessed Apr 04, 2020]. Available at: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>.
132. Mangal N, Salem AH, Li M, Menon R, Freise KJ. Relationship between response rates and median progression-free survival in non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of published clinical trials. *Hematol Oncol.* 2017;36(1):37-43. <https://doi.org/10.1002/hon.2463>
133. Centers for Medicare & Medicaid Services. General Provider Telehealth and Telemedicine Tool Kit. [Accessed Apr 04, 2020]. Available at: <https://www.cms.gov/files/document/general-telemedicine-toolkit.pdf>.
134. ATA. 2019 State of the States Report: Coverage and Reimbursement. [Accessed Apr 4, 2020]. Available at: <https://www.americantelemed.org/initiatives/2019-state-of-the-states-report-coverage-and-reimbursement/>
135. American Medical Association. AMA quick guide to telemedicine in practice. 2020; [Accessed Apr 3, 2020]. Available at: <https://www.ama-assn.org/practice-management/digital/ama-quick-guide-telemedicine-practice>.
136. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines® & Clinical Resources. [Accessed Apr 03, 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site.
137. American Society of Hematology. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). [Accessed Mar 30, 2020]. Available at: <https://www.hematology.org/COVID-19/COVID-19-and-aggressive-lymphoma>
138. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4):e180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)
139. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating Rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2012;118(16):3977-83. <https://doi.org/10.1002/cncr.26723>
140. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical

- outcomes of the Phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019;37(21):1790-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01994>
141. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet.* 2013;381(9880):1817-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60313-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60313-X)
 142. Purroy N, Bergua J, Gallur L, Prieto J, López LA, Sancho JM, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus Rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol.* 2015;169(2):188-98. <https://doi.org/10.1111/bjh.13273>
 143. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, García-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus Rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;106(7):1569-80. <https://doi.org/10.1002/cncr.21776>
 144. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1915-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308392>
 145. Dunleavy K, Roschewski M, Abramson JS, Link B, Parekh S, Jagadeesh D, et al. Risk-adapted therapy in adults with Burkitt lymphoma: Results of NCI 9177, a multicenter prospective phase II study of DA-EPOCH-R [abstract]. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):Abstract 188.
 146. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Norbert P, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol.* 2002;13(8):1264-74. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf253>
 147. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. 2020;41(2):145-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32064853>
 148. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):460-8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70069-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70069-9)
 149. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004;104(3):634-41. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-2095>
 150. Knauf W, Abenhardt W, Mohm J, Rauh J, Harde J, Kaiser-Osterhues A, et al. Similar effectiveness of R-CHOP-14 and -21 in diffuse large B-cell lymphoma—data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Eur J Haematol.* 2019;103(5):460-71. <https://doi.org/10.1111/ejh.13295>
 151. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without Rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105-16. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70002-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70002-0)
 152. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;131(2):174-81. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793984>
 153. Gang AO, Strøm C, Pedersen M, d'Amore F, Pedersen LM, Bukh A, et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. *Ann Oncol.* 2012;23(1):147-53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr058>
 154. Wästerlid T, Hartman L, Székely E, Jerkeman M. Impact on survival of addition of etoposide to primary chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. *Hematol Oncol.* 2017;35(2):151-7. <https://doi.org/10.1002/hon.2256>
 155. Chin CK, Cheah CY. How I treat patients with aggressive lymphoma at high risk of CNS relapse. *Blood.* 2017;130(7):867-74. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-737460>
 156. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer.* 2014;111(6):1072-9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.405>
 157. Ferreri AJM, Bruno-Ventre M, Donadoni G, Ponzoni M, Citterio G, Fopoli M, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the Rituximab era. *Br J Haematol.* 2015;168(5):654-62. <https://doi.org/10.1111/bjh.13194>
 158. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Ribrag V, Brousse N, Thieblemont c, et al. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus Rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus Rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net) [ASH abstract 151]. *Blood.* 2012;120(21):151. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.151.151>
 159. Merryman RW, Edwin N, Redd R, Bsat J, Chase M, LaCasce A, et al. Rituximab/bendamustine and Rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(5):858-67. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001355>
 160. Ratnasingam S, Casan J, Shortt J, Hawkes E, Gilbertson M, McQuilten Z, et al. Cytarabine-based induction immunochemotherapy in the frontline treatment of older patients with mantle cell lymphoma. 2019;9:13544. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49776-9>
 161. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Brad S, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood.* 2015;126(6):739-45. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-635326>

162. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Santucci Silva R, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10020):770-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00667-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00667-4)
163. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith S, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10121):659-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33108-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33108-2)
164. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemester F, Neelapu SS, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):716-23. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70200-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70200-0)
165. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, Banat G, Von Grunhagen U, Losem C. Bendamustine plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2)
166. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614598>
167. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00605>
168. Phansalkar K, Amin Ahmed M, Fowler N, Ma L, Noorani M, Tae Lee S, et al. R-Bendamustine Vs R-CHOP As Initial Treatment for Advanced Stage Low Grade Follicular Lymphoma: A Matched-Pair Analysis *Blood*. 2014;124(21):3048. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.3048.3048>
169. Rummel M, Maschmeyer G, Ganser A, Heider A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus Rituximab (B-R) versus CHOP plus Rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):7501-7501. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7501
170. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 2005;105(7):2677-84. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-3883>
171. Petrich A, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Saurabh R, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014;124(15):2354-61. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-578963>
172. Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L, Delwail V, Espinouse D, Michallet AS, et al. Chemotherapy with Rituximab followed by high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2005;104(7):1434-41. <https://doi.org/10.1002/cncr.21313>
173. Ritchie D, Seymour J, Grigg A, Roberts A, Hoyt R, Thompson S, et al. The hyper-CVAD-Rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2007;86(2):101-5. <https://doi.org/10.1007/s00277-006-0193-2>
174. van 't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M, Kluijn-Nelemans HC, van Oers MHJ, Zijlstra J, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2009;144(4):524-30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07498.x>
175. Dreger P, Martin S, Kuse R, Sonnen R, Glass B, Kroger N, et al. The impact of autologous stem cell transplantation on the prognosis of mantle cell lymphoma: a joint analysis of two prospective studies with 46 patients. *Hematol J*. 2000;1(2):87-94. <https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200007>
176. Zhang L, Ghilmini M, Cheson BD, Ujjani C. Pros and cons of Rituximab maintenance in follicular lymphoma. *Treat Rev Cancer*. 2017;58:34-40. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.05.007>
177. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2815-24. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01073>
178. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2259-66. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3656>
179. Kahl BS, Long WL, Eickhoff JC, Zehnder J, Jones C, Blank J, et al. Maintenance Rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: A pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol*. 2006;17(9):1418-23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl127>
180. Rummel MJ, Knauf W, Goerner M, Soeling U, Lange E, Hertenstein B, et al. Two years Rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus Rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2016;34: Abstract 7503. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.7503
181. Graf S, Stevenson P, Holmberg LA, Till BG, Press OW, Chauncey TR, et al. Maintenance Rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2015;26(11):2323-8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv364>
182. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701769>
183. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M, et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(3):248-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01294>

184. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7614-20. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.7243>
185. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2018;29(suppl 4):iv19-iv29. doi: 10.1093/annonc/rdy08.
186. Reinert T, Baldotto CS da R, Nunes FAP, Scheliga AA de S. Bleomycin-Induced Lung Injury. *J Cancer Res*. 2013;2013:1-9. <https://doi.org/10.1155/2013/480608>
187. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* [Internet]. 2020. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205856>. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
188. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510093>
189. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708984>
190. Voltin CA, Mettler J, Grosse J, Dietlein M, Baues C, Schmitz C, et al. FDG-PET imaging for Hodgkin and Diffuse Large B-Cell Lymphoma—An Updated overview. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):1-15. <https://doi.org/10.3390/cancers12030601>
191. Lambertini M, Toss A, Passaro A, Criscitiello C, Cremolini C, Cardone C, et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy : young oncologists' perspective. *Esmo Open*. 2020;5(2):e000759. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000759>
192. Zaucha JM, Chauvie S, Zaucha R, Biggii A, Gallamini A. The role of PET/CT in the modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2019;77:44-56. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.06.002>
193. Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, Collins G, Moons KG, Engert A, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD012643. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012643.pub3>
194. Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):85. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0452-9>
195. Haverkos BM, Hoppe RT, Jacobsen E, Jagadeesh D, Kim YH, Lunning MA, et al. NCCN Guidelines Version 1.2020 T-Cell Lymphomas. 2020; [Accessed Apr 1, 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf
196. Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*. 2018;131(23):2528-40. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-791418>
197. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual©. Asparaginase. 2013; [Accessed Apr 3, 2020]. Available at: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Asparaginase_monograph_1June2013_formatted.pdf
198. Qureshi A, Mitchell C, Richards S, Vora A, Goulden N. Asparaginase related venous thrombosis in UKALL 2003 re-exposure to asparaginase is feasible and safe. *Br J Haematol*. 2010;149(3):410-3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08132.x>
199. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>

ARTÍCULO ORIGINAL

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

Consensus of the Latin American Study Group on Multiple Myeloma (MM) GELAMM for the management of MM in a state of Pandemic SARS-CoV-2 / COVID-19

Humberto Martínez-Cordero^a, Lina María Martínez-Correa^a, Juan Alejandro Ospina^b, Guillermo Ruiz Argüelles^c, Virginia Abello Polo^d, Camila Peña Ojeda^e, Macarena Roa^e, Carlos Fernández de Larrea^f, Rosa Olday Ríos-Jiménez^g, Dorotea Fantl^h, Natalia Schutz^h, Eloísa Rivaⁱ, Fiorella Villano^{j,k}, Virginia Bove^j, Henry Idrobo^l, Manuel Antonio Granja-Morá^m, Marcela Zamora^m

Fecha de sometimiento: 29/03/2020, fecha de aceptación: 07/05/2020

Disponible en internet: 22/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.656>

Abstract

COVID-19 disease was detected in late 2019 in Wuhan, China. Due to its rapid spread, it was initially declared a health emergency, but after cases with indigenous transmission were identified outside China, characterized by considerably high mortality in countries such as Italy and Spain, it was declared a pandemic by the World Health Organization. It has been shown that elderly patients with a history of chronic diseases, including cancer, develop a severe disease, presenting a higher risk of mortality from SARS-CoV2 / COVID-19. This becomes especially important in the management of patients with Multiple Myeloma (MM), generating new challenges, opportunities for improvement and learning opportunities in the health professionals, which will contribute to the risk-benefit analysis of immunosuppressive treatment for this type of pathology.

The consensus aims to provide guidance for the management of patients with MM in these times when the health professional requires information to deliver efficient therapies in patient care.

Keywords: COVID-19, multiple myeloma, treatment.

Resumen

La enfermedad por COVID-19 fue detectada a finales de 2019 en Wuhan, China. Debido a su rápida propagación fue declarada emergencia sanitaria de forma inicial y luego de identificar casos fuera de China con transmisión autóctona y caracterizado por una mortalidad considerablemente alta en países como Italia y España, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud. Se ha evidenciado que los pacientes mayores y con antecedentes de enfermedades crónicas incluido el cáncer desarrollan una enfermedad severa, presentando mayor riesgo de mortalidad por SARS-CoV2/ COVID-19. Lo anterior es por supuesto especialmente importante en el manejo de pacientes con Mieloma Múltiple (MM), generando en el personal Médico nuevos desafíos, oportunidades de mejora y aprendizajes, que aporten al análisis riesgo-beneficio del tratamiento inmunodepresor en este tipo de patologías.

El consenso tiene como objetivo brindar orientación sobre el manejo de pacientes con MM en estos momentos donde el profesional de la salud requiere información para llevar a cabo terapias eficientes en el cuidado del paciente.

Palabras clave: COVID-19, mieloma múltiple, tratamiento

^aInstituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D. C., Colombia

^bLos COBOS medical center, Bogotá, D. C., Colombia

^cCentro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla, México

^dFundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Clínica del Country, Bogotá, D. C., Colombia

^eHospital del Salvador, Santiago, Chile

^fHospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España

^gHospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

^hHospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

ⁱFacultad de Medicina, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay

^jAsociación Española, Montevideo, Uruguay

^kCasmu-IAMPP, Montevideo, Uruguay

^lHospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Cali Colombia

^mHospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador

Contenido

Introducción	3
Objetivo	4
Metodología	4
I. Visión general de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19	5
II. Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM elegibles a trasplante en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19	6
a. ¿Se debe considerar una modificación del tratamiento farmacológico de primera línea (a iniciar o continuar) en los pacientes con MM elegibles a trasplante en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?	6
b. ¿Es necesario considerar evitar, interrumpir o diferir en primera línea y en primera recaída el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con la indicación, en estado de pandemia por SARS-CoV-2 /COVID-19?	6
c. ¿En pacientes con MM con diagnóstico por criterios de SLIM sin daño a órgano blanco (CRAB) o MM indolente puede retrasarse el tratamiento en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?	7
d. ¿Es recomendable en estado de pandemia por SARS-CoV-2/ COVID-19 inclinarse por tratamientos orales?	7
e. ¿Se debe considerar interrumpir las terapias de soporte como los bifosfonatos o el denosumab que requieren aplicación intrahospitalaria?	8
f. ¿Cuáles son las recomendaciones al alta y seguimiento de pacientes sometidos a autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en este periodo?	8
III. Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM NO elegibles a trasplante en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19	9
a. ¿Cuál es la mejor estrategia de tratamiento de primera línea para los pacientes no elegibles a trasplante en estado de pandemia por SARS-CoV-2/ COVID-19?	9
b. ¿Consideraría la reducción de dosis de dexametasona en pacientes bajo tratamiento contra el MM en estado de pandemia?	9
IV. Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM en recaída en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19	9
a. ¿Cuándo es posible considerar diferir el tratamiento de la primera recaída en estado de pandemia?	9
b. ¿Cuál es la mejor estrategia de tratamiento en la primera recaída de MM en estado de pandemia?	9
c. ¿Es necesario considerar la interrupción, modificación o diferimiento de la terapia con anticuerpos monoclonales dado el estado de pandemia por SARS-CoV-2/ COVID-19?	10
V. Consideraciones operativas en el manejo de pacientes con diagnóstico de MM en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19	10
a. ¿Es necesario modificar las estrategias de revaloración en MM en estado de pandemia?	10
b. ¿Cuándo es recomendable realizar los controles mediante la herramienta de telemedicina en pacientes con MM?	10
VI. Recomendaciones generales para pacientes y personal de salud que atiende a pacientes con MM.	11

Introducción

A medida que crece el conocimiento sobre el COVID-19 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19), las recomendaciones puntuales en materia de cáncer han avanzado de forma importante (1). No obstante, la mayoría de los documentos realizados internacionalmente vienen de opiniones de expertos y experiencias institucionales, lo cual debe tomarse con cautela, específicamente en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple (MM) en la región, puesto que la información obtenida hasta el momento no entrega datos de patologías específicas (2).

Lo anterior destaca las circunstancias y los desafíos únicos del tratamiento del cáncer en medio de esta pandemia, así como la importancia de las recomendaciones de asociaciones, gremios, grupos con temas de interés específico en pro de la preparación de la contingencia para mejorar la agilidad de respuesta, al igual que la posibilidad de tener una visión compartida regionalmente que permita continuar brindando el tratamiento del cáncer a los pacientes ante la incertidumbre y el rápido cambio de las circunstancias.

En 2019, la población total estimada de Latinoamérica y el Caribe era de aproximadamente 629 millones de habitantes. La subregión más poblada es América del Sur, en la parte sur del continente americano viven aproximadamente 425 millones de personas, mientras que América Central y el Caribe albergan un total de 77 millones de habitantes (3). Datos de GLOBOCAN establecen una prevalencia de MM en toda Latinoamérica de 29.628 pacientes, los cuales podrían beneficiarse de este consenso (4).

Recientemente se han documentado los riesgos que tienen los pacientes con patología oncológica en el estado de pandemia; ya sea por resultado de su enfermedad como por los tratamientos brindados. A pesar de que los datos son limitados, los primeros informes publicados en China sobre COVID-19 indicaron un riesgo 3,5 veces mayor en cuanto a ingreso en unidad de cuidados intensivos, utilización de ventilación mecánica y mortalidad (5).

Además, el doctor Xia et al., en su publicación en *The Lancet Oncology*, concluyen que los 18 casos de pacientes oncológicos incluidos dentro de la muestra de los 1.590 casos confirmados de COVID-19, no son una población representativa de pacientes con cáncer. Los autores basan su afirmación en la

heterogeneidad de los casos incluidos y el pequeño tamaño de la muestra.

Con referencia al análisis por ingreso a unidad de cuidados intensivos y uso de ventilación mecánica, los autores sugieren que en la población de pacientes con diagnóstico de cáncer existirían otros antecedentes importantes para tener en cuenta, tales como el tabaquismo (que aumenta de manera significativa la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2, que actúa como receptor de unión para el coronavirus en el síndrome respiratorio agudo severo), lo que explica por qué en los fumadores existen más complicaciones (6).

La Sociedad Americana de Oncología Clínica ha publicado otros documentos basados en el formato de preguntas y respuestas orientadoras a toda la información disponible hasta el momento. En ellos se abordaron ciertos tópicos como organizar las visitas que fuesen de segunda opinión vía telemedicina o diferirlas en el caso de que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento activo en otros centros. Para controles de pacientes sin tratamiento activo, también sería razonable la misma conducta que en los casos previos. Si el paciente se encontrara bajo tratamiento activo, sería aconsejable comunicarse el día previo a la visita en búsqueda de la detección de exposición o síntomas de COVID-19 (7).

En una gran mayoría de casos, seguramente, se consideraría importante iniciar o continuar el tratamiento oncológico en lugar de retrasarlo o interrumpirlo, pero actualmente en todos los casos de hematología oncológica ronda la duda sobre qué decisiones tomar, máxime cuando en algunos países la curva está en crecimiento y no se ha sentido el efecto real de la pandemia.

Estas decisiones deben individualizarse después de considerar los objetivos generales del tratamiento, el estado oncológico general del paciente, el riesgo de recurrencia eventual, teniendo en cuenta que, en el caso de los pacientes con enfermedad avanzada, un aplazamiento podría generar un deterioro en su desempeño, estado físico y funcional, y por consecuencia, la pérdida de ventana de tolerancia del tratamiento. Todos son puntos de suma importancia a la hora de evaluar el control de la enfermedad, respuesta y sobrevida. Lo anterior es, por supuesto, especialmente importante en el MM, en el cual retrasar el manejo o dilatarlo estaría relacionado con una alta morbilidad y mortalidad (8). No obstante, la alta circulación viral en el ambiente esperada en los próximos meses hace presumir que en algunos

casos pueda haber más riesgos que beneficios derivados del tratamiento inmunodepresor, en una enfermedad que, como el MM, se caracteriza por presentar ya propensión a enfermedades infecciosas potencialmente fatales como la neumonía, a las que ahora se suma el SARS-CoV-2/COVID-19 (9).

Es de vital importancia el reconocimiento de pacientes con MM que requieren tratamiento inmediato y están potencialmente infectados, tanto para el propio paciente como para la reducción de la exposición al resto de pacientes y al personal de salud implicado. La infección por COVID-19 nos presenta nuevos desafíos, oportunidades de mejora, aprendizaje, y nos enfrentamos a situaciones dinámicas y cambiantes.

Los gobiernos latinoamericanos y las sociedades de enfermedades infecciosas están llevando a cabo acciones y políticas de prevención, contención, mitigación; así como la solicitud de cumplimiento de aislamiento social (ya sea preventivo y/u obligatorio), la ampliación de servicios esenciales ante emergencia, la construcción de hospitales modulares; al igual que han implementado un gran paquete de medidas para lograr superar esta situación (10).

Como sociedad todos debemos actuar con responsabilidad y compromiso, cumpliendo con las medidas correspondientes que llevan a una disminución de la propagación viral.

Se recalca la importancia del trabajo mancomunado y organizado, con estrategias claras y directas para este momento de incertidumbre, así como también la importancia del cuidado de pacientes, familiares y de todo el equipo de salud para que puedan continuar su gran labor de manera segura en la pandemia.

Objetivo

Generar mediante un consenso de expertos latinoamericanos en el manejo del mieloma múltiple (MM) las recomendaciones dirigidas a los trabajadores de la salud, especialmente hematólogos, oncólogos, médicos de soporte oncológico y residentes de hematología, que constituyen la primera línea de atención a los pacientes con MM, con el fin de intentar estandarizar y mejorar la práctica clínica en la medida de lo posible, realizando algunas recomendaciones que mitiguen el riesgo en los profesionales de la salud y pacientes.

Metodología

El consenso fue elaborado con la metodología de consenso informal, la cual se basa principalmente en la opinión de expertos que llegan a un acuerdo durante un proceso de discusión abierta no sistematizada con el único fin de generar recomendaciones y cuya limitación es la poca disponibilidad de información (1). Esta metodología fue seleccionada teniendo en cuenta la emergencia sanitaria dada por la pandemia SARS-CoV-2/COVID-19 y la necesidad de generar un constructo que oriente de manera pertinente sobre el manejo de pacientes con MM en estos momentos en los que el profesional de la salud solicita información para llevar a cabo terapias eficientes en el cuidado del paciente. Debemos recordar que la información en la literatura científica sobre el virus SARS-CoV-2/ Covid-19 aún es limitada debido a su reciente aparición en el sistema biológico.

Tabla 1. Clasificación de los temas priorizados por el grupo desarrollador

Temas priorizados en el consenso
Visión general de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM elegibles a trasplante en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19.
Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM NO elegibles a trasplante en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19.
Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM en recaída en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19.
Consideraciones operativas en el manejo de pacientes con diagnóstico de MM en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19.

Bajo una coordinación general y de manera virtual, se reunieron expertos hematólogos en el manejo del MM en Latinoamérica, con representación de la mayoría de los países de la región y un asesor experto.

Esto ocurrió entre el 21 y el 25 de marzo de 2020 con el objeto de generar recomendaciones informadas en evidencia para el manejo del MM en el contexto de estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19. El grupo priorizó los temas que representan las necesidades urgentes para la región en términos de manejo de estos pacientes durante el estado pandémico por SARS-CoV-2/COVID-19 en Latinoamérica.

Se les solicitó a los expertos que respondieran a preguntas abiertas sobre el manejo del MM discriminadas en 4 ítems: pacientes elegibles a trasplante, pacientes no elegibles a trasplante, pacientes en recaída y consideraciones operativas, basándose en una revisión actualizada de la literatura que tuvo en cuenta los aspectos relacionados con complicaciones por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con cáncer, recomendaciones de expertos, experiencias institucionales y experiencia del asesor experto. La revisión de la literatura no fue sistemática y en su gran mayoría fue sugerida por expertos y estrategia de bola de nieve. Todo lo anterior, para definir el enfoque y manejo clínico con estas consideraciones en el MM.

Cada pregunta de los temas específicos fue trabajada por un experto que generó recomendaciones preliminares de acuerdo con la literatura revisada de manera inicial. Todos los participantes tuvieron voz y voto. Luego, las recomendaciones preliminares a estas preguntas fueron presentadas en una reunión y discutidas por todo el panel de expertos, antes de llegar a un consenso.

El consenso se realizó bajo la metodología de consenso informal, en donde se definió como criterio de calificación (aceptación) que el 80% del total de participantes en el panel (17 expertos) estuvieran a favor de la recomendación. En caso de no alcanzar el criterio en la primera votación, se realizó un segundo debate en el que se presentaron los argumentos y contraargumentos para disminuir el desacuerdo y se procedió nuevamente a la votación.

Para la votación y calificación de las recomendaciones, cada uno de los integrantes del panel basó sus criterios en:

- Riesgos y beneficios que la recomendación representa para los pacientes al momento de su implementación. Este análisis (riesgo-beneficio) fue realizado por cada uno de los participantes, teniendo en cuenta la escasa evidencia científica existente, su experiencia y conocimiento científico.
- Al ser un consenso realizado por integrantes de varios países de Latinoamérica, cada uno evaluó que los recursos requeridos para implementar las recomendaciones estuvieran disponibles en sus países; en los casos en los que se presentó alguna dificultad, se ajustaron las recomendaciones para que fueran aplicables a la mayor parte de las regiones.

Además, cada uno de los integrantes revisó el documento durante toda la etapa de construcción, buscando unificar desde el inicio los criterios de las recomendaciones y así reducir las discrepancias que se pudieran presentar al momento de la calificación. Esta estrategia se implementó con el único objetivo de optimizar la metodología de trabajo y tener, en el menor tiempo posible, un documento con recomendaciones que aporten cuanto antes a la situación de emergencia actual.

I. Visión general de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19

La enfermedad por coronavirus 19 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) fue detectada a finales de 2019 en pacientes que habían estado expuestos a transmisión alimentaria de animales salvajes en Wuhan, China (1). Esta enfermedad, causada por el virus SARS-CoV-2, fue reconocida después de que 41 pacientes que presentaron síntomas respiratorios fueran confirmados positivos en Wuhan. Debido a la rápida diseminación fue declarado emergencia sanitaria de forma inicial y luego de que se descubrieran casos fuera de China con transmisión autóctona y caracterizado por una mortalidad considerablemente alta en países como Italia y España, se consideró una pandemia. En Latinoamérica el primer caso fue detectado en Brasil el 25 de febrero de 2020 en un paciente procedente de Milán, Italia. Otros países seguidamente a esto confirmaron casos en la región (2). Muchos países han demostrado que la transmisión de SARS-CoV-2 de persona a persona se puede reducir considerablemente o, por lo menos, retrasar en el tiempo. La intención de las estrategias están dirigidas a permitir que los sistemas de salud no colapsen, aumentar su capacidad para detectar y atender a los pacientes, y asegurar que los hospitales tengan el espacio, los suministros y el personal necesarios para implementar acciones que puedan salvar vidas. Las diferencias reportadas en mortalidad varían entre 0,2% y 7%; por tanto, todos los países tienen que tomar medidas para evitar que sus sistemas de salud se saturen debido a pacientes gravemente enfermos de COVID-19. Es importante reconocer que en la medida en que los países sean eficientes tomando decisiones o medidas no farmacológicas se verán los resultados en morbilidad y mortalidad (3).

Dentro de las estrategias a implementar para evitar que los servicios de salud colapsen están: el aislamiento o cuarentena ya implementados por gran parte de los países de la región, la priorización de las necesidades urgentes y emergentes en salud, la disminución del riesgo de exposición viral y complicaciones secundarias para pacientes de bajo riesgo en un ambiente de alta circulación viral y la disminución del tiempo de exposición del personal de salud, así como la garantía estricta de los elementos de protección personal (4).

El grupo de Estudio Latinoamericano de MM GELAMM, comprometido con los gobiernos y sus sistemas de salud, genera en el presente documento las recomendaciones basadas en consenso de expertos para el manejo del MM en la región durante la pandemia.

II. Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM elegibles a trasplante en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19

a. ¿Se debe considerar una modificación del tratamiento farmacológico de primera línea (a iniciar o continuar) en los pacientes con MM elegibles a trasplante en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

No existen estudios puntuales sobre el manejo de pacientes con MM durante esta pandemia, asumiendo que los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de infección (1).

Lo que existe publicado se basa en recomendaciones de expertos, el análisis de los casos iniciales de COVID-19 en población oncológica y las críticas realizadas a estos documentos que hablan sobre la no representatividad de la población inicial con cáncer (2,3).

Por lo anterior, se deben realizar unas recomendaciones provisionales mientras pueda tenerse conocimiento adicional de pacientes con MM específicamente, en el estado pandémico, teniendo en cuenta las premisas del tratamiento del MM y su potencial modificación (4).

Recomendación:

- Se deben garantizar el inicio y la continuidad de un tratamiento óptimo a los pacientes con MM de reciente diagnóstico en la medida en la que el

riesgo no supere el beneficio.

- Se recomienda favorecer los tratamientos orales intentando siempre usar lenalidomida 25 mg de acuerdo con la disponibilidad de cada país. Se sugiere ajustar la dosis si la leucopenia es significativa, y se propone 4 a 8 ciclos de VRd (de acuerdo a la respuesta alcanzada) y mantenimiento con lenalidomida. Si no es posible usar lenalidomida, se recomienda talidomida en VTd y talidomida de mantenimiento, preferible a bortezomib.
 - En la medida de lo posible, proceder a la reducción en las dosis de dexametasona precozmente para intentar evitar la inmunosupresión concomitante y el riesgo de infecciones graves.
 - Se recomienda uso de bortezomib semanal y si fuese posible con una aplicación domiciliaria teniendo en mente exponer la menor cantidad de tiempo posible a los pacientes con MM a un ambiente con alta circulación viral.
- b. ¿Es necesario considerar evitar, interrumpir o diferir en primera línea y en primera recaída el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con la indicación, en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

Una de las estrategias del tratamiento en MM es incrementar la posibilidad de llegar a enfermedad mínima residual negativa (EMR). Ensayos clínicos controlados, como el IFM 2009, demostraron que las dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos incrementan la posibilidad de alcanzar la negatividad de la EMR. Por tanto, el trasplante sigue siendo estándar para los pacientes elegibles (1).

Los pacientes con MM pueden ser particularmente susceptibles a la infección por COVID-19 (2). Dada esta vulnerabilidad y el aumento en la mortalidad reportado en los pacientes con cáncer y quimioterapia en las series reportadas, se presume que la mejor estrategia es evitar terapias fuertemente inmunosupresoras como el trasplante, aparte de aspectos logísticos relacionados con el procedimiento (3,4).

Recomendaciones:

- En estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 se recomienda considerar diferir el proceso de trasplante autólogo incluyendo la colecta y criopreservación para pacientes con MM diagnosticado recientemente, especialmente en los de riesgo estándar y quienes hayan alcanzado remisión completa, e incluso enfermedad mínima residual negativa, previo al procedimiento.
 - En casos de elevado riesgo, como paciente con ultra high risk, leucemia de células plasmáticas o enfermedad extramedular diseminada, debe valorarse la posibilidad caso a caso. En caso contrario, deberá plantearse prolongar el número de ciclos de inducción en estos casos.
 - Se debe revalorar la indicación de acuerdo al comportamiento pandémico. Si el paciente ya está en el proceso de colecta, se sugiere continuarlo si se tiene posibilidad de criopreservación, pero se sugiere no proceder con el trasplante de forma inmediata.
 - Si el paciente recibe múltiples ciclos de lenalidomida y persiste la indicación de trasplante, considerar de acuerdo con el comportamiento pandémico iniciar siempre movilización con plerixafor.
 - No se recomienda la intención de trasplante en tándem en ningún escenario bajo las condiciones actuales.
- c. **¿En pacientes con MM con diagnóstico por criterios de SLIM sin daño a órgano blanco (CRAB) o MM indolente puede retrasarse el tratamiento en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?**

El MM quiescente o smoldering (MMS) es una condición precursora del MM activo, que se define como infiltración de médula ósea por entre 10 y 59% de células plasmáticas y/o más de 3gr/dL de componente monoclonal IgG o IgA, o 500 mg o más de componente monoclonal en orina, en pacientes sin CRAB (1-3). Se estima que la tasa de progresión a MM activo de estos pacientes es de 10% por año los primeros 5 años, luego baja a 3% al año, para terminar con una tasa de 1% por año los siguientes 10 años (2). Es por esto que, en condiciones cotidianas, no existe consenso en la comunidad hematológica sobre si tratar o no a este grupo (4-6).

Existen estudios que han demostrado mayor supervivencia libre de progresión en el grupo de alto riesgo al ser tratado (7-9). Esto ha llevado a múltiples ensayos clínicos en busca de evaluar tratamiento para retrasar daño de órgano blanco, e incluso algunos buscan la cura en este grupo de pacientes (10-12).

El grupo de pacientes denominados MMS de ultra alto riesgo se tratan sin diferencias a otros MM. Se estima que un 15% de los MM previamente considerados MMS pasan a ser MM activo con esta definición; sin embargo, existen estudios más recientes que muestran que estos criterios (especialmente el de cadenas livianas) no confieren tan alto riesgo como previamente se sugirió. En la actualidad a este tipo de MM se le ha llamado MM con SLIM CRAB (13-16).

No hay datos actuales de este grupo de pacientes en la pandemia.

Recomendaciones:

- Debido a que estos pacientes no tienen daño de órgano, y en su peor caso (alto riesgo) tendría un riesgo de progresión a MM de 50% a 2 años, se recomienda no comenzar tratamiento en pacientes con MMS durante esta pandemia, independiente de su riesgo, ni siquiera en el marco de ensayos clínicos.
 - Se recomienda seguimiento del desarrollo de CRAB en ellos, por lo menos cada 3 meses, iniciando el tratamiento de forma inmediata de existir progresión sintomática.
 - Debido a que estos pacientes no tienen daño de órgano, y que tienen un riesgo de tenerlo de 80% a 2 años, se recomienda no comenzar tratamiento en pacientes con MM SLIM CRAB durante esta pandemia, ni siquiera en el marco de ensayos clínicos.
 - Se recomienda seguimiento estricto del desarrollo de CRAB en ellos, cada dos meses si es posible, iniciando tratamiento inmediato de existir progresión sintomática.
- d. **¿Es recomendable en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 inclinarse por tratamientos orales?**

No hay una recomendación universal. Las recomendaciones son evitar al máximo las consultas a las

instituciones hospitalarias (1). Existe un incremento del riesgo de infección y de muerte en los pacientes oncológicos que acudan a los servicios de salud (2).

En este sentido, se deben tomar decisiones individualizadas sobre los beneficios y riesgos del tratamiento instituido o a instituir, el beneficio del control estricto de la enfermedad debe equilibrarse con los efectos inmunosupresores del tratamiento y el aumento teórico del riesgo de infección por COVID-19 que esto puede acarrear. Existen estudios en los que se documenta que el tratamiento oral es efectivo en pacientes latinoamericanos (3).

Recomendaciones:

- Se sugiere que no se deben suspender los tratamientos instituidos, ni cambiar esquemas en pacientes que se encuentren respondiendo a la terapia, pero debe considerarse siempre la modificación a tratamientos orales en la medida de lo posible y cuando la regulación de cada país lo permita incluyendo la fase de mantenimiento.
 - Considerar la reducción de las dosis de dexametasona o incluso la suspensión de la misma asociada a los esquemas de tratamiento oral (lenalidomida, pomalidomida, etc.), en paciente en respuesta estable, durante el periodo de pandemia.
- e. **¿Se debe considerar interrumpir las terapias de soporte como los bifosfonatos o el denosumab que requieren aplicación intrahospitalaria?**

Los bifosfonatos son parte del tratamiento del MM (1). Zoledronato, pamidronato o denosumab que son los principales medicamentos de soporte requieren de aplicación intrahospitalaria; por tal razón, se sugiere que debe individualizarse la continuidad del tratamiento en cada escenario clínico (2,3). No existe en todo caso evidencia de que la administración deba ser obligatoriamente mensual (3). Es probable que la pandemia cree obstáculos para los protocolos de tratamiento establecidos relacionados con la saturación de los servicios de salud (4). Por tal razón, se estima que la continuidad de tratamientos de soporte de aplicación mensual va a verse restringida.

Recomendación:

- Se sugiere la interrupción temporal del tratamiento de soporte con zoledronato, pamidronato o denosumab en MM, con la consideración

de reiniciarlo una vez sea posible de acuerdo al comportamiento pandémico en la región. Cuando no sea posible suspenderlo, se sugiere aplicación trimestral. Como excepción se consideran aquellos en inducción con enfermedad ósea grave.

- f. **¿Cuáles son las recomendaciones al alta y seguimiento de pacientes sometidos a autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en este periodo?**

Existe documentación escasa al respecto de cómo debe realizarse el seguimiento de los pacientes que hayan sido trasplantados en este periodo pandémico. Basados en las publicaciones y recomendaciones de expertos emitidos a la fecha, a continuación, se listan las recomendaciones generales para este tipo de pacientes. En cualquier caso, debe valorarse el diferir este procedimiento (1,2).

Recomendaciones:

- Valoración de realización de la prueba de COVID-19 al inicio del procedimiento y al alta hospitalaria.
- Aislamiento social.
- Restricción de contactos intradomiciliarios.
- No recibir visitas.
- No compartir utensilios ni objetos de higiene.
- Vacunación contra la influenza, de ser posible a domicilio.
- Consulta posterior al trasplante por vía virtual (telemedicina) con realización previa de exámenes en el domicilio (de no ser posible los anteriores, minimizar el tiempo de exposición concurriendo exactamente a la hora agendada para extracción de exámenes y a la consulta presencial, evitando permanecer en la sala de espera u otros lugares comunes).
- Envío de medicación a domicilio desde la institución de asistencia.
- En caso de posibilidad de contacto con portador de COVID-19 o sintomatología sugestiva, consulta inmediata a domicilio y proceder según pautas nacionales.

III. Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM NO elegibles a trasplante en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19

a. ¿Cuál es la mejor estrategia de tratamiento de primera línea para los pacientes no elegibles a trasplante en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

El manejo de los pacientes con MM no elegibles a trasplante se basa en la estrategia de inducción de remisión y terapia continua (1,2). Es muy importante la estratificación del riesgo, quizás aún más en periodo de pandemia en donde una cuidadosa valoración puede permitir un tratamiento estrictamente oral (3,4). En pacientes de alto riesgo el beneficio de bortezomib ajustado a las condiciones puede ser favorable en estado de pandemia para el control de la enfermedad (5,6).

Recomendaciones:

- Se recomienda el uso de lenalidomida en primera línea asociado a esteroide oral tipo dexametasona especialmente en los pacientes de riesgo estándar o pacientes frágiles. Si no fuese posible tener acceso a dexametasona oral se sugiere en este periodo pandémico el uso de prednisona.
- En aquellos pacientes de alto riesgo se sugiere VRd o VMP con pauta de administración de bortezomib semanal idealmente administrado a domicilio. Lenalidomida con ajuste a 15 mg de 8 a 12 ciclos, seguido de terapia continua con lenalidomida.
- En los casos de no contar con acceso a lenalidomida se pueden optar por planes con melfalán (MPT - MPV) o CTD.
- Se debe ajustar precozmente la dexametasona una vez alcanzada la respuesta estable.
- Las recomendaciones se deben adaptar al acceso de fármacos en cada país.

b. ¿Consideraría la reducción de dosis de dexametasona en pacientes bajo tratamiento contra el MM en estado de pandemia?

El uso de esteroides es considerado como un factor de riesgo para las complicaciones de las infecciones respiratorias, de tal manera que para nuestros pacientes con MM que reciben esteroides se conjugarían varios factores a la vez: uso crónico de esteroides, malignidad hematológica y uso de quimioterapia; además, es conocido que nuestra población con MM tiene avanzada edad, sumándose otro condicionante de riesgo para complicaciones pulmonares en esta pandemia por SARS-CoV-2 (1-3).

Recomendación:

- Se sugiere considerar siempre dosis bajas de dexametasona oral en pacientes con MM o realizar la conversión correspondiente a prednisona, así como valorar la suspensión en aquellos pacientes con respuesta estable.

IV. Recomendaciones generales para el manejo de pacientes con diagnóstico de MM en recaída en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19

a. ¿Cuándo es posible considerar diferir el tratamiento de la primera recaída en estado de pandemia?

El MM sigue siendo en la actualidad una enfermedad incurable (1). Las estrategias de tratamiento al rescate se basan en profundización de la respuesta o control de la enfermedad, existiendo controversias en cuanto a tratar a los pacientes con recaída bioquímica sin recaída clínica (2). Actualmente en estado de pandemia las recomendaciones son evitar o retrasar el tratamiento en la medida de lo posible (3).

Recomendaciones:

- Se recomienda únicamente tratar a los pacientes con diagnóstico de recaída clínica, es decir, presencia de CRAB o enfermedad extramedular.
- #### b. ¿Cuál es la mejor estrategia de tratamiento en la primera recaída de MM en estado de pandemia?

En estado de pandemia se debe ponderar la necesidad de evitar visitas frecuentes a la institución de salud, sin embargo, debido al riesgo de progresión y/o muerte las recomendaciones deben individualizarse (1-3).

Recomendaciones:

- Se sugiere usar tratamientos efectivos con limitado requerimiento de asistencia al hospital y modificaciones que permitan la logística.
 - Se recomienda el uso de radioterapia para casos de urgencia oncológica. Las indicaciones que no sean de urgencia, deben evaluarse y diferir el tratamiento.
 - Las decisiones clínicas deben ser individualizadas, considerando factores como el riesgo de progresión, recaída o pérdida de la respuesta si el tratamiento se difiere, modifica o interrumpe.
- c. **¿Es necesario considerar la interrupción, modificación o diferimiento de la terapia con anticuerpos monoclonales dado el estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Los pacientes con enfermedades oncohematológicas son más susceptibles a infecciones en general, por lo tanto, estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de COVID-19 que confiere un peor pronóstico (1,2).

Recomendaciones:

- En pacientes con intención de llevarlos a remisión, considerar la continuación de los tratamientos a base de anticuerpos monoclonales, si el centro en donde recibe puede brindarle las condiciones adecuadas: espacio físico adecuado, uso de protección del personal.
- Valorar las administraciones mensuales o el distanciamiento entre los ciclos de ser clínicamente plausible.
- Si el paciente es frágil, con comorbilidades, considerar interrumpir la terapia.

V. Consideraciones operativas en el manejo de pacientes con diagnóstico de MM en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19

- a. **¿Es necesario modificar las estrategias de revaloración en MM en estado de pandemia?**

La recomendación actual es diferir de ser posible la realización de estudios de revaloración en MM a excepción de la electroforesis de proteínas.

Estrategias como el PET o enfermedad mínima residual son estrategias de difícil cumplimiento con la pandemia, así como repetir estudios medulares para evaluación citogenética. La evaluación de la monoclonalidad entre ciclos puede ser más importante ahora que nunca para decidir la suspensión precoz de cualquier tratamiento que no sea plenamente efectivo o la reducción de intensidad en aquellos pacientes que han profundizado la respuesta.

Existe escasa documentación respecto a la frecuencia mínima con que deben realizarse los estudios de revaloración en MM en la práctica clínica habitual fuera de ensayos clínicos (1,5,34).

Recomendaciones:

- Eliminar todas las visitas presenciales de seguimiento que no sean indispensables y realizar consultas de seguimiento telefónicas, videoconferencia o telemedicina en los centros que lo tengan implementado.
 - Realizar extracciones de sangre a domicilio de ser posible. Minimizar el tiempo de exposición concurrendo exactamente a la hora agendada para extracción de sangre o la consulta presencial, evitando permanecer en la sala de espera u otros lugares comunes.
 - Sugerir a los pacientes que esperen en su auto u otro lugar no concurrido, hasta la hora del turno. Se recomienda desarrollar estrategias para modificar la atención habitual a fin de reducir la exposición de los pacientes y optimizar la utilización de los recursos.
- b. **¿Cuándo es recomendable realizar los controles mediante la herramienta de telemedicina en pacientes con MM?**

En la actualidad, las tecnologías de la información y las comunicaciones (TICS) se han combinado para dar como resultado la telemedicina (prestación de servicios de medicina a distancia), herramienta útil en el estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19. Para pacientes con MM que cumplan ciertos criterios es posible realizar teleconsulta, sin embargo, es

importante resaltar que, para realizar telemedicina, se debe disponer de aspectos básicos que permitan la realización de una consulta como los siguientes: datos de contacto de los pacientes, dirección de correo electrónico y el número de teléfono móvil, se debe contemplar que los canales de comunicación normales pueden no estar disponibles para todos los pacientes. Por otra parte, se sugiere desarrollar estrategias que permitan actualizaciones rápidas de la población de pacientes en masa con las últimas recomendaciones por correo electrónico y/o mensaje de texto. Los trabajadores de la salud y los administradores deben recibir asistencia de TICS para que puedan trabajar de forma remota (1).

Recomendaciones:

- En primera instancia se sugiere realizar telemedicina en pacientes que se encuentren en terapia de mantenimiento, pacientes en tratamiento activo que estén respondiendo a la terapia y pacientes con respuesta tras el régimen de inducción.
- Evaluar aspectos físicos y estado de salud general de los pacientes.

VI. Recomendaciones generales para pacientes y personal de salud que atiende a pacientes con MM

Recomendaciones:

- Evitar controles innecesarios cuando las intervenciones van a ser menores.
- Identificar los pacientes sintomáticos para evitar que estos acudan a los controles con la posibilidad de infectar a otros pacientes o de recibir quimioterapia en medio de una enfermedad infecciosa.
- Evitar viajes: Los pacientes sometidos a terapia activa con tratamientos inmunosupresores como el daratumumab no deben viajar en absoluto, ya que son particularmente susceptibles a la infección. Si no puede aplazar el viaje debe mantener su espacio personal muy limpio. Lavarse las manos es muy importante. Limpie sus áreas en un avión, tren o automóvil, autobús, camioneta o transporte relacionado.

- Mantenerse hidratado y hacer ejercicio periódicamente: mientras no esté en un ambiente de exposición al virus. Esto evitará complicaciones como trombosis.
- La recomendación entorno a la utilización de mascarilla quirúrgica ha cambiado recientemente según la OMS. Se recomienda que todas las personas en este momento, enfermas y no enfermas usen tapabocas siempre de acuerdo a los lineamientos actuales en la mayoría de países.
- No alentar al uso de tapabocas N95, son recursos limitados para el personal de salud.
- Se debe recomendar evitar estar alrededor de personas claramente enfermas como personas que tosan.
- Se debe recomendar y evaluar la técnica de lavado de manos en todos los pacientes. Recomendar que si no tiene agua y jabón puede usar gel desinfectante.
- El esquema de vacunación debe mantenerse actualizado.
- Debe recomendarse para la casa abastecerse de suficientes medicamentos, alimentos y agua.
- En la medida de lo posible mantenga una buena comunicación con todos los pacientes e intente resolver la mayoría de sus dudas usando herramientas digitales o teléfono.
- Importancia de la educación y el control de los cuidadores.

“Se recomienda a las instituciones latinoamericanas proveer a los trabajadores de la salud de los elementos de protección personal adecuados de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud”

Declaración de conflictos de interés

La declaración de conflictos de interés fue realizada por la totalidad de los miembros del grupo desarrollador y participantes de este consenso.

Financiación

El presente documento fue financiado exclusivamente con Fondos del Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple GELAMM.

El grupo de expertos declara que no se recibió patrocinio de la industria farmacéutica para la elaboración del documento.

Este documento representa la posición del Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple GELAMM a la temática propuesta. Las recomendaciones son producto de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. En ningún caso reemplaza el juicio clínico del médico tratante, ni sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente, la familia o los cuidadores.

Referencias:

1. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McDonnell T, Crews JR, Wong TL, et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;1-4. <https://doi.org/10.6004/jncn.2020.7560>
2. Schrag D, Hershman D, Basch E. Oncology Practice During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6236>
3. Statista. Población total de América Latina y el Caribe por subregión 2010-2024. 2019. Available at: <https://es.statista.com/estadisticas/1067800/poblacion-total-de-america-latina-y-el-caribe-por-subregion/>. Accessed Mar 27, 2020.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019;144(8):1941-53. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
5. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
6. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)
7. American Society of Clinical Oncology. COVID-19 Patient Care Information. 2020; Available at: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>. Accessed Mar 27, 2020.
8. Martínez-Cordero H, Peña C, Schutz NP, Bove V, Villano F, Osorio R, et al. Real World Outcomes in Latin-American Patients with Multiple Myeloma Under 40 Years Old. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):5508.
9. Limark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-13. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107714>
10. Saavedra CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVI 19 en establecimientos de atención de la salud. recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Revista Infectio*. 2020;24(3). <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.852>
11. Metodología de expertos consenso en medicina. Serie Monografías N° 14: Escuela Andaluza de Salud Pública; 1996.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Transmission. 2020. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fabout%2Findex.html. Accessed Apr 03, 2020.
13. World Health Organization. Declared Coronavirus COVID-19 a Pandemic. Available at: <https://time.com/5791661/who-coronavirus-pandemic-declaration/>. Accessed Mar 27, 2020.
14. Ebrahim SH, Ahmed QA, Gozzer E, Schlagenhaut P, Memish ZA. Covid-19 and community mitigation strategies in a pandemic. *BMJ*. 2020;368:m1066. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1066>
15. Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10(6):589-97. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70069-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70069-5)
16. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020; 21(4):e181. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30149-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30149-2)
17. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017. 376(74):1311-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750>
18. Wu V, Moshier E, Leng S, Barlogie B, Jay Cho H, Jagannath S, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma: predictive value of free light chains and group- based trajectory modeling. *Blood Adv*. 2018;2(12):1470-9. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016998>
19. Ravi P, Kumar S, Larsen JT, Gonsalves W, Buadi F, Lacy MQ, et al. Evolving changes in disease biomarkers and risk of early progression in smoldering multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2016;6(7):e454. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.65>
20. Fernández de Larrea C, Isola I, Pereira A, Cibeira MT, Magnano L, Tovar N, et al. Evolving M-protein pattern in patients with smoldering multiple myeloma: impact on early progression. *Leukemia*. 2018;32(6):1427-34. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0013-4>

21. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586-92. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-088443>
22. Rosinol L, Blade J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M, Montoto S, et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol*. 2003;123(4):631-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04654.x>
23. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, Witzig TE, Kumar S, Dispenzieri A, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(3):680-5. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.237>
24. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J*. 2018;8(6):59-4. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0077-4>
25. San Miguel J, Mateos M, González V, Dimopoulos MA, Kastritis E, Hajek R, et al. Updated risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM) incorporating the revised IMWG diagnostic criteria. *JCO*. 2019;37(15):8000. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8000
26. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369(5):438-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300439>
27. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Corral LL, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1127-36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30124-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30124-3)
28. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski RZ, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 38(11):1126-37. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01740>
29. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, et al. Treatment With Carfilzomib- Lenalidomide-Dexamethasone With Lenalidomide Extension in Patients With Smoldering or Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JAMA Oncol*. 2015;1(6):746-54. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2010>
30. Mateos MV, Martínez-López J, Rodríguez-Otero P, Ocio EM, González MS, Oriol A, et al. Curative strategy (GEM- CESAR) for high-risk smoldering myeloma (SMM): Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) as induction followed by HDT-ASCT, consolidation with KRd and maintenance with Rd. *Blood*. 2019;134(suppl 1):781. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125204>
31. Liu CJ, Ghobrial IM, Bustoros M, Reyes K, Hornburg K, Badros AZ, et al. Phase II trial of combination of elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in high-risk smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2018;132(suppl 1):154. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117871>
32. Bustoros M, Liu CJ, Reyes K, Hornburg K, Guimond K, Styles R, et al. Phase II trial of the combination of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in high-risk smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(suppl 1):580. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117871>
33. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
34. Willan J, King AJ, Hayes S, Collins GP, Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br J Haematol*. 2020;189(2):241-3. <https://doi.org/10.1111/bjh.16620>
35. Murrieta-Álvarez I, Steensma DP, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, León-Peña A, Cantero-Fortiz Y. Treatment of Persons with Multiple Myeloma in Underprivileged Circumstances: Real-World Data from a Single Institution. *Acta Haematol*. 2020;1-7. <https://doi.org/10.1159/000505606>
36. Sociedad Americana del Cáncer. Tratamiento - Bifosfonatos-Mieloma Múltiple. [Consultado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.infocancer.org.mx/?t=tratamiento-bifosfonatos-mieloma-multiple>.
37. Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia. Enfermedad ósea del mieloma múltiple. 2020. [Consultado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.aeal.es/mieloma-multiple-espana/11-enfer-medad-osea-del-mieloma-multiple/>
38. Sociedad Americana Contra el Cáncer. Terapia con medicamentos para el mieloma múltiple. [Consultado el 23 de marzo de 2020]. 2020. Available at: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/tratamiento/quimioterapia.html>.
39. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance-January 2020. [Accessed 23 mar, 2020]. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330375/WHO-2019-nCoV-IPC-v2020.1-eng.pdf>.
40. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 51. 2020. [Accessed Mar 27, 2020]. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>
41. Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Duhrsen U, Lu J, et al. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(30):3609-17. <https://doi.org/10.1200/JCO>
42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2020 Multiple Myeloma. 2019. [Accessed Mar 26, 2020].

Available at: <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktual-nosci/2020/myeloma-NCCN-2020.pdf>.

43. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018;93(8):1091-110. <https://doi.org/10.1002/ajh.25117>
44. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv52-iv61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>
45. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10068):519-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X).
46. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1503-12. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71125-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71125-8)
47. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, et al. Diagnosis and Antimicrobial Therapy of Lung Infiltrates in Febrile Neutropenic Patients: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer.* 2009;45:2462-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.05.001>
48. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJG, Helweg-Larsen J, Matos O, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(9):2386-96. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw156>
49. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-93. <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
50. Ravi P, Kumar SK, Cerhan JR, Maurer MJ, Dingli D, Ansell SM, et al. Defining cure in multiple myeloma: a comparative study of outcomes of young individuals with myeloma and curable hematologic malignancies. *Blood cancer journal.* 2018;8(3):26-7. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0065-8>
51. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020. 323(18):1775-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13426>
52. Organización Mundial de la Salud. Cuándo y cómo usar mascarilla. [Consultado el 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseas-ses/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>.

CONSENSO

Recomendaciones para el cuidado de pacientes con cáncer y neoplasias hematológicas en el estado de pandemia COVID-19 en Colombia

Care recommendations for patients with cancer and hematological neoplasms amid the COVID-19 pandemic in Colombia

Aylen Vanessa Ospina-Serrano^{a,b,c}, Virginia Abello-Polo^{a,d,e,f}, Bonell Patino-Escobar^{a,g}, Javier Ignacio Godoy-Barbosa^{a,h}, Jaime Gonzalez^{a,i}, Henry Idrobo^{a,j,k}, Diego Lopera^{a,l}, Humberto Martínez-Cordero^{a,m}, Mario Fernando Quintero-Ocaris^{a,n,o}, Javier Segovia^{a,p}, Carlos Vargas^{a,q,r}, Andrés Yepes^{a,s,t}

Fecha de sometimiento: 19/06/2020, fecha de aceptación: 20/07/2020

Disponible en internet: 16/10/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.701>

Abstract

In response to the Covid-19 pandemic, declared in March 2020 by the World Health Organization (WHO), the Colombian Association of Hematology and Oncology (ACHO) has been issuing communications aimed at providing guidance to health professionals involved in the treatment of hematological and oncological patients.

Considering the pandemic mitigation phase we are currently facing, and the government's approach to progressively tapering-off the quarantine, we deem it important to release a new update.

These recommendations are not intended to impose a single conduct, since we understand that each case has particular characteristics and therefore it must be acted upon by individualizing each specific situation. The recommendations are based on documents issued by well-known cancer and hematological scientific associations, and are subject to change as more information becomes available.

Keywords: COVID-19; Oncology; Hematology; Care; Pandemic.

Resumen

Ante la pandemia COVID 19, declarada en marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) hemos venido emitiendo comunicaciones destinadas a orientar a los profesionales de la salud implicados en el tratamiento de pacientes hematológicos y oncológicos.

Consideramos importante realizar una nueva actualización dada la fase de mitigación de la pandemia que actualmente estamos enfrentando y ante el planteamiento gubernamental de desescalonamiento progresivo, de la cuarentena.

Estas recomendaciones no pretenden imponer una conducta única pues entendemos que cada caso es particular y debe actuarse individualizando a cada situación específica. Están basadas en documentos emitidos por asociaciones científicas oncológicas y hematológicas reconocidas y son susceptibles de sufrir modificaciones a medida que se disponga de mayor información.

Palabras clave: COVID-19; Oncología; Hematología; Cuidados; Pandemia.

^a Junta directiva, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), Bogotá, D. C., Colombia

^b ICCAL Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D. C., Colombia

^c Universidad de Los Andes, Bogotá, D. C., Colombia

^d Servicio de Hematología, Hospital de San José, Bogotá, D. C., Colombia

^e Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D. C., Colombia

^f Servicio de Hematología, Clínica del Country, Bogotá, D. C., Colombia

^g Department of Laboratory Medicine, University of California San Francisco (UCSF), San Francisco, USA

^h Servicio de Oncología, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia

ⁱ Servicio de Hemato-Oncología, Oncólogos del Occidente SAS, Armenia, Colombia

^j Facultad de Medicina, Universidad Del Valle, Cali, Colombia

^k Facultad de Medicina, Universidad Libre, Cali, Colombia

^l Servicio de Hemato-Oncología, Oncólogos del Occidente SAS, Manizales, Colombia

^m Unidad de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D. C., Colombia

ⁿ Servicio de Hematología, E.S.E Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Colombia

^o Servicio de Hematología, Clínica de Cancerología de Norte de Santander, Cúcuta, Colombia

^p Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Militar Central, Bogotá, D. C., Colombia

^q Servicio de Oncología, Clínica del Country, Bogotá, D. C., Colombia

^r Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada al Cáncer (FICMAC), Bogotá, D. C., Colombia

^s Servicio de Oncología, Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

^t Servicio de Oncología, Clínica Astorga, Medellín, Colombia

Autor para correspondencia: Virginia Abello Polo **Correo electrónico:** virginia.abello@gmail.com

Introducción

Ante la pandemia COVID-19, declarada en marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) hemos venido emitiendo comunicaciones destinadas a orientar a los profesionales de la salud implicados en el tratamiento de pacientes hematológicos y oncológicos. El primer caso de COVID-19 se confirmó en Colombia el 6 de marzo de este año, y ACHO realizó su primer comunicado el 22 del mismo mes. A julio en Colombia se han documentado 128.638 casos y 4.527 han fallecido, para una tasa de letalidad del 3,5% (75 muertes por millón de habitantes). De los pacientes fallecidos, el Instituto Nacional de Salud reporta que 153 tienen como comorbilidad cáncer (1). No conocemos a la fecha ninguna publicación local sobre la situación del cáncer en el país durante la pandemia; sin embargo, conocemos ya de comunicaciones verbales sobre la afectación de pacientes hematooncológicos en algunos centros del país. Consideramos importante realizar una nueva actualización dada la fase de mitigación de la pandemia que actualmente estamos enfrentando y ante el planteamiento gubernamental de descalonamiento progresivo de la cuarentena. Estas recomendaciones no pretenden imponer una conducta única pues entendemos que cada caso es particular y debe actuarse individualizando a cada situación específica. Están basadas en documentos emitidos por asociaciones científicas oncológicas y hematológicas reconocidas y son susceptibles de sufrir modificaciones a medida que se disponga de más información.

PUNTOS CLAVE

- Durante el estado de pandemia es fundamental evaluar riesgo-beneficio de los tratamientos oncológicos e insistir en la importancia de no aumentar la morbimortalidad por cáncer al demorar los procedimientos de diagnóstico y el tratamiento cuando estos están indicados.
- Se debe hacer énfasis en tomar medidas para minimizar la exposición de los pacientes oncológicos al SARS-CoV-2; con el fin de evitar contagio durante la consulta, visitas a la unidad de oncología y hospitalización.
- Se deben tomar todas las precauciones de bioseguridad necesarias para evitar el contagio del personal de salud.
- Es prioritario evitar administrar tratamientos mielo/inmunosupresores a pacientes contagiados o con alto riesgo de contagio y minimizar el riesgo de neutropenia para evitar la combinación sepsis/COVID-19; asimismo, garantizar el acceso a la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) de los pacientes con buen pronóstico oncológico que presenten infecciones graves por COVID-19.

RECOMENDACIONES GENERALES

Hasta el momento no hay informes sistemáticos disponibles sobre una mayor incidencia de infecciones asintomáticas por COVID-19 - SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer. Sin embargo, los datos limitados de China, y más recientemente de Italia y EE. UU., sugieren un mayor riesgo en esta población (2-4).

La información disponible hasta la fecha indica que las personas mayores de 60 años son más vulnerables a la infección por COVID-19 o SARS-CoV-2, así como los que presenten enfermedades crónicas graves como enfermedades respiratorias, cardiovasculares o renales, diabetes, cáncer activo y/o en progresión y estén en tratamiento inmunosupresor. Por lo tanto, las recomendaciones de las asociaciones científicas internacionales sugieren que durante la pandemia de COVID-19 se evalúe siempre la relación beneficio/riesgo del tratamiento contra el cáncer para cada caso y paciente, haciendo especial énfasis en términos de reducción del riesgo de exposición en pacientes más vulnerables por la presencia de los factores de riesgo ya mencionados (5-7).

Adicionalmente, para la toma de decisiones siempre debe tenerse en cuenta que el retraso y la suspensión de tratamientos oncológicos efectivos puede incrementar el riesgo de la morbilidad y la mortalidad asociada a la progresión del cáncer. Lo mismo sucede con los retrasos en los estudios diagnósticos de los casos nuevos y el tratamiento quirúrgico oncológico (8).

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO Y EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN LOS CENTROS HEMATOLÓGICOS Y ONCOLÓGICOS AMBULATORIOS Y LA CONSULTA EXTERNA

Se recomienda que los servicios de atención ambulatoria de hematología y oncología mantengan de manera estricta las medidas de bioseguridad y las estrategias que reduzcan las visitas innecesarias de los pacientes, propendiendo siempre por minimizar

la exposición, las aglomeraciones y facilitar el distanciamiento social.

Se considera pertinente continuar con la realización de la tele-consulta, de común acuerdo con el paciente y obtener consentimiento informado para realizar la atención bajo esta modalidad, siempre realizando registro del mismo en la historia clínica (5-7,9). La utilización de tele-consulta se encuentra avalada por el numeral 6 de la Resolución 3100 de habilitación que establece que en situación de emergencia sanitaria (Resolución 385 de marzo de 2020) las instituciones prestadoras de salud (IPS) pueden aplicar medidas que permitan manejar y proteger la población que tratan sin necesidad de radicar novedad o esperar visita de habilitación.

En el Decreto 538 del 12 de abril de 2020, el artículo 8 aclara que los pacientes podrán enviar la imagen del documento firmado en el que manifiestan el consentimiento informado y solo cuando esto no sea posible, el profesional tratante dejará constancia en la historia clínica de la situación, aclarando la información brindada al paciente sobre el alcance de la atención y de la aceptación del acto asistencial por parte del mismo, de forma libre, voluntaria y consciente (el consentimiento informado deberá cumplir los requisitos mínimos establecidos en el artículo 7 de la Resolución 2654 de 2020).

Se recomienda en todas las consultas buscar activamente síntomas y definir historial de contacto con enfermos de COVID-19 mediante el cuestionario estandarizado e indagar sobre condiciones de aislamiento y dar recomendaciones sobre cuidados, preferiblemente por escrito (10).

El centro oncológico o hematológico debe tomar las medidas administrativas necesarias para la autorización de paraclínicos sin que el paciente ni sus familiares tengan que acudir a la institución hospitalaria. Es de vital importancia que los aseguradores, entendiendo la situación actual, garanticen los métodos de autorización de estudios, procedimientos y el despacho de medicamentos sin que los pacientes ni sus familiares tengan que asistir a las instalaciones físicas de la entidad y minimicen los trámites relacionados con la atención a los pacientes. Las IPS y las entidades promotoras de salud (EPS) deben implementar mecanismos de autorización interna que eviten al paciente el trámite presencial.

Asimismo, se recomienda continuar limitando al máximo el número de acompañantes en salas de espera para consultas (máximo uno por paciente) y evitar que acudan a las instalaciones aquellos pacientes o familiares que presenten fiebre o síntomas respiratorios.

En cuanto a la consulta de seguimiento, se debe continuar con la consideración de aumentar el tiempo de periodicidad entre controles de pacientes tratados, siempre y cuando la condición clínica lo permita.

En la sala de quimioterapia también se debe continuar con la limitación del número de acompañantes, con las excepciones que se consideren oportunas. Se realizará tamizaje con cuestionario de riesgo y toma de temperatura antes de la administración del tratamiento oncológico (5-7).

Igualmente es pertinente continuar con la modificación de la programación de infusión diaria en las salas de quimioterapia, así como disminuir el número de pacientes y hacer los ajustes necesarios para garantizar que la ocupación permita distancia mínima de 2 metros entre cada paciente.

MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD

Se debe garantizar la limpieza frecuente de superficies de contacto habitual del entorno del paciente y el personal médico y paramédico (5,6,10)

Exigir el uso de tapabocas convencional dentro de todos los espacios de atención ambulatoria del paciente oncológico: al personal médico, al personal paramédico, al personal administrativo, a la celaduría, a los responsables de servicios generales, a los pacientes y a sus familiares.

Hacer tamización de síntomas respiratorios y contactos sospechosos en la sala de espera es una medida crítica para evitar el contagio de otros pacientes y personal de salud. Se sugiere de forma enfática realizar encuesta estandarizada a todos los pacientes a la llegada al centro oncológico (11).

Los pacientes o familiares con síntomas gripales y/o fiebre no deben asistir a las instalaciones de consulta oncológica, al hospital ni a las salas de aplicación de quimioterapia. De igual manera, no deben asistir aquellos que sepan que han estado en contacto con un probable contagiado. Deben informar de su situación por vía telefónica al servicio y al médico tratante, quienes darán instrucciones por esa vía.

Si el paciente presenta síntomas como:

- Fiebre (temperatura mayor de 38,3 °C tomada en la axila).
- Tos persistente.
- Dificultad para respirar.

Debe consultar al Servicio de Urgencias recomendado por su servicio tratante, previa notificación de su condición para seguir el protocolo nacional de atención.

A todos los pacientes se les debe seguir brindando educación para mantener su salud cumpliendo las siguientes recomendaciones:

1. Mantener distanciamiento social estricto y utilizar la comunicación virtual para mantener cercanía social a pesar del distanciamiento físico.
2. Usar tapabocas al asistir al hospital y/o al centro oncológico para visitas y tratamientos, o cualquier otra salida obligatoria.
3. Lavarse frecuentemente las manos de acuerdo con las indicaciones de la OMS.

RECOMENDACIONES PARA EL PERSONAL MÉDICO Y PARAMÉDICO

- Se debe mantener la suspensión de las reuniones médicas y juntas médicas presenciales. De ser necesarias, se debe mantener una distancia mínima de un metro entre los participantes y limitar el número de asistentes, asimismo, garantizar el uso de tapabocas de manera permanente durante la reunión.
- Usar mascarillas quirúrgicas y monogafas en todos los espacios de consulta externa. En caso de realizar procedimientos y/o tener exposición a aerosoles uso de mascarilla N95, monogafas y/o careta de protección y gorro.
- Extremar al máximo las medidas de higiene de manos con agua y jabón o solución hidroalcohólica.
- Continuar con el uso de uniforme quirúrgico y bata desechable o de tela antifuído.
- Minimizar la deambulaci3n innecesaria por el hospital y mantener la distancia entre personas.

- El personal médico o paramédico que haya tenido contacto con un caso confirmado y no tenga síntomas, debe realizar notificación y tomar medidas de aislamiento preventivo.
- Cualquier médico o paramédico que presente síntomas respiratorios debe comunicárselo de forma urgente a su supervisor vía telefónica. Abstenerse de acudir al puesto de trabajo. Siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Salud y Protección Social, se debe realizar prueba RT-PCR de hisopado naso u orofaríngeo. Si la prueba es positiva, debe permanecer en aislamiento obligatorio por lo menos 14 días y deberá repetir la misma prueba al día 14. Si la segunda prueba es negativa se puede reincorporar al trabajo, si es positiva, se debe considerar nueva prueba al día 21 o 28 del contacto.
- Dada la importancia del personal de salud en la trasmisi3n nosocomial de la enfermedad, con todas las implicaciones que esto trae, en especial en el momento del pico de infecci3n en que hasta el 20% de los trabajadores pueden resultar afectados (12,13). Se recomienda el tamizaje de quienes atienden pacientes con patologías oncológicas. En la medida de que se dispongan de las pruebas y de acuerdo con la capacidad de cada instituci3n y laboratorio se recomienda tamizaje al personal de salud asintomático con prueba serológica rápida de Acs Ig M e Ig G quincenalmente de acuerdo con las recomendaciones del Ministerio de Salud. Según el tamaño y la capacidad de la instituci3n podría hacerse máximo cada 28 días (10).
- Al llegar a casa, evitar el contacto inmediato con familiares, retirar las prendas y llevar a lavado inmediato. Tomar ducha antes de interactuar con su familia.

SELECCI3N DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO ONCOL3GICO

Desde las asociaciones científicas se ha recomendado caracterizar a los pacientes según sus factores de riesgo y diagnóstico oncológico, así como intenci3n del tratamiento para definir la administraci3n de las terapias.

Desde ASCO (American Society of Clinical Oncology), se ha recomendado clasificar a los pacientes en dos grupos (5).

- a. Pacientes sin tratamiento oncológico activo: son aquellos que completaron un tratamiento y/o cuya enfermedad se encuentra controlada y se encuentran en seguimiento o estrategia watch and wait / vigilancia clínica.
- b. Pacientes candidatos a tratamiento oncológico activo neoadyuvante/adyuvante o curativo, o tratamiento para enfermedad metastásica, inducciones y consolidaciones para leucemias, linfomas, mielomas: estos pacientes con enfermedad activa son elegibles para cirugía, quimioterapia y / o radioterapia, terapia biológica, terapia endocrina e inmunoterapia.

Adicionalmente, las recomendaciones de ESMO (European Society of Medical Oncology) (6), incluyen caracterizar a los pacientes con cáncer, en categorías de riesgo así:

- * Pacientes que reciben quimioterapia o que han recibido quimioterapia en los últimos 3 meses.
- * Pacientes que reciben radioterapia extensa.
- * Personas que han tenido trasplantes de médula ósea o células madre en los últimos 6 meses, o que todavía están tomando medicamentos inmunosupresores.
- * Personas con algunos tipos de neoplasias hematológicas incluso si no han necesitado tratamiento (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica, linfoma de bajo grado o mieloma).

Adicionalmente, según el beneficio clínico de los tratamientos, se divide a los pacientes en 3 grupos para la toma de decisiones terapéuticas (14):

a. Prioridad alta

Paciente con condición potencialmente mortal, clínicamente inestable y/o con magnitud del beneficio que califica la intervención como de alta prioridad (por ejemplo, ganancia de supervivencia global [SG] significativa y/o mejora sustancial en la calidad de vida [QoL]).

b. Prioridad media

Paciente con condición no crítica, pero donde un retraso de más de 6 semanas podría afectar el resultado general y/o la magnitud del beneficio.

c. Prioridad baja

Paciente con condición estable, en quienes la condición clínica permite que los servicios puedan retrasarse durante la pandemia de COVID-19 y/o la intervención no sea prioritaria en función de la magnitud del beneficio (por ejemplo, no hay ganancia de supervivencia global, sin cambios ni reducción de la calidad de vida).

Después de realizar la clasificación del paciente, para los que sean candidatos a tratamiento activo, se recomienda hacer las siguientes consideraciones:

RECOMENDACIONES GENERALES PARA TODOS LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO SISTÉMICO ONCOLÓGICO

- Se debe identificar a los pacientes en que se pueda cambiar la quimioterapia IV a terapias orales, para disminuir la frecuencia de las visitas a la clínica, teniendo en cuenta que se requiere una mayor vigilancia por parte del equipo de atención médica para asegurarse de que los pacientes estén tomando sus medicamentos correctamente.
- Distanciar la periodicidad de administración de los esquemas de tratamiento hematológico u oncológico en los casos en que exista evidencia científica de que cambiar la densidad de la dosis mantiene la efectividad.
- Considerar una vigilancia más intensiva durante el tratamiento para pacientes con mayor riesgo de complicaciones por COVID-19 como son: pacientes de mayor edad, con comorbilidades, con cáncer de pulmón, sometidos a cirugía pulmonar previa y pacientes con enfermedades y neoplasias hematológicas sometidos recientemente a tratamiento mieloablativo/inmunosupresor.
- Tomar medidas intensivas para evitar la diseminación nosocomial.
- No iniciar tratamientos de quimioterapia potencialmente inmunosupresora en pacientes con sospecha de infección por COVID-19 o historia de contacto de riesgo.
- Siempre que se administre quimioterapia mielotóxica, con riesgo de neutropenia >10%, considerar el soporte con factores estimulantes de colonias.

- En todo paciente que reciba tratamiento oncológico sistémico durante la pandemia COVID-19, se debe incluir en el consentimiento informado la posibilidad de aumento del riesgo de contagio, efectos secundarios y complicaciones relacionados con la infección.
- Discutir con los radioterapeutas oncólogos la posibilidad de ofrecer esquemas cortos o hipofraccionados equivalentes de radioterapia que tengan evidencia científica para el tratamiento de los pacientes (5-7,15,16).

RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS PARA LOS PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS

Pacientes con tumores sólidos en tratamiento con intención curativa/adyuvante o neoadyuvante

- Es pertinente priorizar las terapias adyuvantes en los pacientes con tumores resecaos de alto riesgo de recidiva en quienes se espera un beneficio absoluto en la supervivencia.
- En caso de necesidad de cirugía oncológica con intención curativa, se debe evaluar cada caso y hacer determinaciones individuales basadas en los daños potenciales de retrasar la cirugía relacionada con el cáncer a tratar.
- En algunos escenarios, los retrasos o las modificaciones del tratamiento adyuvante pueden presentar un mayor riesgo de control de la enfermedad y de la supervivencia a largo plazo que en otros. Se debe individualizar cada caso para tomar la decisión de indicar el tratamiento.
- En los casos en que el beneficio absoluto de la quimioterapia adyuvante sea marginal y donde hay opciones no inmunosupresoras disponibles (por ejemplo, terapia hormonal en cáncer de mama RH positivo en estadio temprano), el riesgo de infección con COVID-19 puede considerarse como un factor adicional de riesgo, por lo cual es pertinente sopesar las diferentes opciones disponibles para el paciente (5-7, 11, 17).

Pacientes con tumores sólidos en tratamiento con intención paliativa

- En los pacientes con respuesta tumoral parcial o completa, clínicamente estables, considerar suspender el tratamiento, según cada caso y los factores de riesgo de cada paciente.

- Las decisiones sobre la modificación o la suspensión de la quimioterapia deben incluir la consideración de la indicación para la quimioterapia, tipo de neoplasia y los objetivos de la terapia, así como la ubicación geográfica del paciente en el curso del tratamiento y la toxicidad asociada.
- En los pacientes que reciben terapias de soporte para enfermedad metastásica ósea, se debe considerar diferir la administración del tratamiento (5-7).

Pacientes en ensayos clínicos

- En pacientes en tratamiento dentro de ensayos clínicos, se deben seguir estrictamente las recomendaciones del protocolo utilizando las posibilidades de retrasar o ajustar las dosis que ofrece el mismo para adaptarlas a la situación asistencial y epidemiológica. El investigador siempre debe tomar las decisiones más adecuadas para la salud y la seguridad del paciente (5,6).

Tamizaje para SARS-CoV-2 en los pacientes con tumores sólidos previo al tratamiento oncológico

No existe a la fecha suficiente información para hacer recomendaciones contundentes respecto al uso de pruebas de tamizaje para SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos con cáncer. Sin embargo, teniendo en cuenta el alto riesgo de morbi-mortalidad de un paciente que recibe quimioterapia inmunosupresora, es pertinente tomar todas las medidas necesarias para evitar iniciar tratamiento en presencia de una infección asintomática. Además, para evitar el contagio nosocomial del personal de salud y de otros pacientes en las salas de quimioterapia (5-7,18).

Estas son las recomendaciones más recientes de las sociedades científicas oncológicas en cuanto al tamizaje de los pacientes con cáncer:

- La European Cancer Organisation (ECCO), ASCO (5) y ESMO (6) recomiendan, además de realizar el cuestionario de riesgo de infección y toma de temperatura, realizar prueba de RT-PCR SRAS-CoV-2 a todos los pacientes sometidos a quimioterapia o inmunoterapia, si es factible, idealmente 48 a 72 horas antes de cada tratamiento/ciclo. Igualmente, a los

pacientes que serán sometidos a cirugía y/o a radioterapia.

- En una experiencia reportada por un grupo francés, se realizó tamización RT-PCR y serología a todos los pacientes con cáncer; de 85, solo 10 (12%) tuvieron RT-PCR positiva y 5 (6%) anticuerpos positivos. Este grupo comparó la tasa de seroconversión a los 15 días de una RT-PCR positiva de los pacientes con cáncer, con 244 trabajadores de la salud y demostró que la tasa de seroconversión fue significativamente más baja en pacientes con cáncer (30%) en comparación con trabajadores de la salud sanos (71%) ($p=0,04$) (19). De acuerdo a estos hallazgos, además de las dificultades de interpretación y sensibilidad de las pruebas serológicas en pacientes asintomáticos, se considera que no son recomendadas en pacientes con cáncer (20).

Se considera que esta recomendación es útil para nuestros pacientes en Colombia. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la realización de la RT-PCR SRAS-CoV-2 está sujeta a la disponibilidad en cada centro, dentro del orden de prioridades en que se encuentre cada institución y la oportunidad de los resultados. Siempre se debe garantizar hacer un uso racional de los recursos disponibles y no someter a los pacientes a demoras en sus tratamientos.

Las pruebas que se empleen deben ser avaladas por las agencias regulatorias nacionales para que tengan el adecuado soporte de su utilidad y se respalde su uso.

Tamizaje específico en los pacientes con tumores sólidos previo a realización de cirugía oncológica

El tamizaje recomendado preoperatorio de infección por SARS-CoV-2 incluye: la historia epidemiológica (contactos con casos en los últimos 14 días), el cuestionario de detección de síntomas (anexo) y la prueba de detección de SARS-CoV-2 mediante PCR en muestra nasofaríngea 48-72 horas previo al procedimiento. En caso de discrepancia clínica y paraclínica o en pacientes con PCR indeterminada se recomienda toma de TAC de tórax, que puede ser de gran utilidad en el diagnóstico de COVID-19 por su elevada sensibilidad.

Siempre debe tenerse en cuenta que la realización de la prueba de detección mediante PCR está sujeta a la disponibilidad en cada centro, dentro del orden de prioridades en que se encuentre cada institución y garantizando hacer un uso racional de los recursos disponibles. En caso de no poderse realizar por falta de recursos o priorización de estos, se ha planteado que puede realizarse el tamizaje mediante la realización de un TAC de tórax preoperatorio y, en su defecto, de una ecografía o de una radiografía de tórax (5, 21-27).

RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS PARA LOS PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Los pacientes con neoplasias hematológicas que reciben tratamientos inmunosupresores y mieloablativos, tienen mayor riesgo de presentar complicaciones relacionadas con COVID-19, además del riesgo de bacteremia que implican estos tratamientos, que terminan en aumento de la ocupación hospitalaria y posible estancia en UCI. En ese orden de ideas, es prioritario detectar la infección antes de iniciar cualquiera de estos tratamientos.

Recomendaciones generales

- Se debe insistir con los pacientes y sus familiares en su vulnerabilidad ante la infección y se deben extremar las recomendaciones generales para evitar el contacto con el SARS-CoV-2 (5, 18, 28-30).
- No se deben suspender o demorar tratamientos en pacientes con enfermedades activas que lo requieran.
- Se deben optimizar los circuitos de circulación de los pacientes por el hospital para evitar la exposición (aislamiento en lo posible de las zonas de consulta de las zonas hospitalarias) (31).
- Cuando sea posible disminuir la dosis de esteroides y preferir terapias orales sobre las endovenosas.
- En todas las consultas y en especial antes de la hospitalización para tratamiento oncológico realizar la encuesta de salud y vigilancia epidemiológica (adjunta).

Población de priorizada para realización de pruebas de detección SARS-CoV 2

Se recomienda la búsqueda activa de infección por SARS-CoV-2 con RT-PCR por la baja sensibilidad de las pruebas serológicas, en pacientes asintomáticos hematológicos (5,18,32,33). El reporte de dichos estudios debe estar disponible para poder tomar decisiones máximo 48-72 horas después de haber sido obtenida la muestra, para no poner en riesgo la vida del paciente y exponerlo a riesgo de infecciones intrahospitalarias al no iniciar tratamiento requerido de forma oportuna.

Si la condición de la institución lo permite, los pacientes con neoplasias hematológicas que ingresan a hospitalización deberían permanecer en un área separada del piso de hematología hasta no tener el reporte de RT-PCR negativa (31).

Idealmente, en todos los pacientes mencionados a continuación, debe considerarse realizar las pruebas para SARS-COV-2 y se debe priorizar según el riesgo de complicaciones, teniendo en cuenta que probablemente algunas instituciones tengan limitaciones para realizarlas.

Prioridad 1:

- Pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas y síntomas respiratorios o contacto estrecho con un paciente con diagnóstico conocido de COVID-19 o síntomas sugestivos en los últimos 14 días.
- Pacientes sintomáticos que vienen de instituciones de cuidados crónicos, otras instituciones hospitalarias o reclusos con neoplasias hematológicas, anemias de células falciformes u otras enfermedades de alto riesgo.
- Pacientes asintomáticos con diagnóstico reciente de leucemia aguda o síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo, que vayan a iniciar tratamiento mieloablatoivo de inducción (34).
- 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.
- Todo candidato a receptor de alo-TPH, receptores de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, pacientes oncohematológicos antes del inicio o que estén bajo tratamiento con quimioterapia intensiva, con neutropenia y/o que vayan a recibir o hayan recibido fármacos que produzcan linfopenia (fludarabina, ATG, alemtuzumab, etc).
- 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 aplasiantes.

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

No requieren pruebas a menos de que hayan tenido contacto estrecho (según criterios del Ministerio de Salud) sospechosos o estén sintomáticos los pacientes con leucemias crónicas de diagnóstico

inicial o en manejo crónico, con mieloma múltiple en mantenimiento y pacientes asintomáticos en remisión.

Pacientes candidatos a tratamiento activo

- Pacientes que requieren tratamiento de inducción para leucemias agudas, con diagnóstico de linfoma y mieloma o aplasia severa de médula ósea recién diagnosticados, se debe ofrecer tratamiento prioritario, enfatizando en la importancia de tomar todas las medidas ya mencionadas para evitar el contagio por COVID-19, la combinación de bacteriemia con esta infección y el tratamiento mieloablativo con una infección COVID-19 inadvertida.
- 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; se recomienda posponer el inicio de la terapia sistémica hasta cuando sea estrictamente necesario (32, 35-37).
- En los pacientes con neoplasias hematológicas en terapia de mantenimiento o consolidación (38):
 - Evaluar riesgo/beneficio de los tratamientos de mantenimiento en cada caso particular.
 - Realizar modificaciones a la terapia de mantenimiento destinadas a disminuir la necesidad de acceso a servicios de salud.
 - Considerar suspender los mantenimientos para linfoma folicular, linfoma del manto y 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).
- Si la prueba SARS-CoV-2 con RT-PCR es positiva se recomienda retrasar la terapia sistémica y si hay síntomas se podría administrar quimioterapia intratecal. Es recomendable demorar la administración de quimioterapia y establecer el momento en el que se reinicie el tratamiento basado en una nueva prueba molecular (RT-

PCR) con resultado negativo, no antes de 14 días.

- En muchos sitios del país y por condiciones particulares de los centros la realización de la prueba no será posible. En esos casos se recomienda buscar de forma cuidadosa la presencia de síntomas, nexo epidemiológico mediante la encuesta anexa y realizar un TAC de tórax antes de iniciar el tratamiento.
- Para pacientes con prueba negativa y sin síntomas de COVID-19, se debe iniciar la terapia con intención curativa, ya que una demora se asocia con desenlaces fatales.

Candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos y pacientes trasplantados

- Todos los procedimientos de trasplante deben ser precedidos de una prueba RT-PCR negativa para el donante y el receptor, con vigencia máxima de una semana antes de iniciar cualquier procedimiento de trasplante, siempre y cuando se hayan cumplido las condiciones de estricto aislamiento después de la toma de la muestra.
- Se recomienda en caso de confirmarse la infección por SARS-CoV 2 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 (IETS- ACIN).
- Tener en cuenta de 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, los componentes sanguíneos y la capacidad hospitalaria.
- Considerar diferir o suspender trasplantes de consolidación en mieloma u otras patologías donde el beneficio en términos de supervivencia global sea marginal.

- 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).
 - Se recomienda en pacientes candidatos a trasplante, con síntomas respiratorios activos, hacer tamizaje para virus respiratorios y prueba específica para SARS-CoV-2/COVID-19. En estos casos, todos los procedimientos relacionados (movilización, recolección de médula ósea, recolección de progenitores hematopoyéticos, acondicionamiento, etc.) deben ser postergados por al menos 14 días y hasta que los síntomas se hayan resuelto completamente independientemente si la prueba resulta negativa (29, 33, 39).
5. ASCO. ASCO Special Report: A guide to cancer care delivery during the COVID-19 PANDEMIC. May 19, 2020.2020.
 6. ESMO. ESMO Recommendations: Cancer patient management during COVID-19 pandemic. General Introduction. Slides sets [Internet]. 2020.
 7. SEOM. Posicionamiento-Recomendaciones SEOM sobre el cribado serológico previo al inicio de una quimioterapia inmunosupresora durante la pandemia COVID19. Pacientes asintomáticos sin infección conocida. https://seom.org/images/Posicionamiento_TESTS_COVID_QUIMIO.pdf; SEOM 2020.
 8. 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. *Lancet*. 2020;395(10241):1907-18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
 9. AMA. AMA quick guide to telemedicine in practice: <https://www.ama-assn.org/practice-management/digital/ama-quick-guide-telemedicine-practice>; 2020.
 10. Saavedra C. Consenso Colombiano de atención, diagnóstico y manejo de infección por SAR-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24(3). <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.852>
 11. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McDonnell T, Crews JR, Wong TL, et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;1-4. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7560>
 12. Hunter E, Price DA, Murphy E, van der Loeff IS, Baker KF, Lendrem D, et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet*. 2020;395(10234):e77-e8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30970-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30970-3)
 13. Quattrone F, Vabanesi M, Borghini A, De Vito G, Ermdin M, Passino C. The value of hospital personnel serological screening in an integrated COVID-19 infection prevention and control strategy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;1-2. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.242>
 14. Hanna TP, Evans GA, Booth CM. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(5):268-70. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0362-6>
 15. ASCO SPECIAL REPORT: A GUIDE TO CANCER CARE DELIVERY DURING THE COVID-19 PANDEMIC. MAY 19, 2020.2020.
 16. ESMO Recommendations: Cancer patient management during COVID-19 pandemic. General Introduction. Slides sets [Internet]. 2020.
 17. Wang Y, Zhang S, Wei L, Lin Z, Wang X, Wang J, et al. Recommendations on management of gynecological malignancies during the COVID-19 pandemic: perspectives from Chinese gynecological oncologists. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(4):e68. <https://doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e68>
 18. Kimberly H, Angela C, Arias C, Englund J, Lee M. Infectious Diseases Society of America G8uidelines on the Diagnosis of COVID-19.2020.

Continuaremos actualizando nuestras recomendaciones de acuerdo con la evolución de la situación de pandemia en el país y la disponibilidad de nueva evidencia científica.

JUNTA DIRECTIVA ACHO

Bibliografía

1. Salud IND. Coronavirus (COVID-19) en Colombia <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>; Instituto Nacional de Salud; 2020.
2. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
3. 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*. 2020;31(7):894-901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
4. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

19. 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. *Ann Oncol.* 2020; 31(8):1087-8. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.475>
20. Saavedra C. Adendo: Actualización Consenso 27/06/2020. Consenso Colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Segunda edición. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio.* 2020;24(3). <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.895>
21. AEC, editor. Qué debemos saber los cirujanos en los casos de patología oncológica en el contexto de la pandemia por covid-19 (SARS-CoV-2)? recomendaciones del grupo "Cirugía-AEC-COVID19" de la Asociación española de cirujanos (AEC), versión actualizada 30 marzo2020. Disponible en: https://www.aecirujanos.es/files/noticias/152/documentos/dossier_v_1_10.pdf; Asociación Española de Cirujanos; 2020.
22. AEC. Recomendaciones de actuación en cirugía oncológica del área hepatobiliopancreática durante la pandemia COVID-192020.
23. AEC. Recomendaciones de actuación en cirugía oncológica esófago-gástricas durante la pandemia COVID-19 (V3, 2-4-2020)2020.
24. Younes N, Al-Sadeq DW, Al-Jighefee H, Younes S, Al-Jamal O, Daas HI, et al. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses.* 2020;12(6):582. <https://doi.org/10.3390/v12060582>
25. Di Saverio S, Pata F, Gallo G, Carrano F, Scorza A, Sileri P, et al. Coronavirus pandemic and colorectal surgery: practical advice based on the Italian experience. *Colorectal Dis.* 2020;22(6):625-34. <https://doi.org/10.1111/codi.15056>
26. The Royal College of Surgeons of England. COVID-19: Good Practice for Surgeons and Surgical Teams [internet]; 2020. Disponible en: <https://www.rcseng.ac.uk/standards-and-research/standards-and-guidance/good-practice-guides/coronavirus/covid-19-good-practice-for-surgeons-and-surgical-teams/>
27. 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.* 2020;395(10223):507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
28. von Lilienfeld-Toal M, Vehreschild JJ, Cornely O, Pagano L, Compagno F, Hirsch HH, et al. Frequently asked questions regarding SARS-CoV-2 in cancer patients-recommendations for clinicians caring for patients with malignant diseases. *Leukemia.* 2020;34(6):1487-94. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0832-y>
29. EBMT. Coronavirus Disease EBMT Recommendations.2020; VERSION 8 - MAY 18, 2020.
30. Willan J, King A, Hayes S, Collins G, Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br J Haematol.* 2020; 189(2):241-3. <https://doi.org/10.1111/bjh.16620>
31. Indini A, Aschele C, Cavanna L, Clerico M, Daniele B, Fiorentini G, et al. Reorganisation of medical oncology departments during the novel coronavirus disease-19 pandemic: a nationwide Italian survey. *Eur J Cancer.* 2020;132:17-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.024>
32. Gavillet M, Carr Klappert J, Spertini O, Blum S. Acute leukemia in the time of COVID-19. *Leuk Res.* 2020;92:106353. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106353>
33. SEEH. Actuación frente a COVID-19 en Receptores de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y pacientes Oncohematológicos. Versión 5. Abril 22 20202020.
34. ASH. COVID-19 and Acute Myeloid Leukemia: Frequently Asked Questions; 2020.
35. GELTAMO. Recomendaciones del Comité Científico del grupo GELTAMO para el manejo de los pacientes con linfoma durante la crisis del Covid-19 [internet]. Versión 1 (19 marzo 2020). Disponible en: <https://www.sehh.es/covid-19/recomendaciones/123783-recomendaciones-del-comite-cientifico-del-grupo-geltamo-para-el-manejo-de-los-pacientes-con-linfoma-durante-la-criisis-del-covid-192020>.
36. Martinez-Codero H, Martínez LM, Ospina JA, Ruiz Argüelles G, Abello Polo V. Consenso del Grupo Latinoamericano de estudio 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. *Rev Colomb Cancerol.* 2020;22(24).
37. Ospina JA, Martínez-Cordero H, Idrobo QH. CONSENSO Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL) para el manejo del linfoma en estado de pandemia SARS CoV-2 / COVID 19. *Rev Colomb Cancerol.* 2020;22(24).
38. ASH. COVID-19 and Indolent Lymphomas: Frequently Asked Questions; 2020.
39. ASTCT. Interim Guidelines for COVID-19 management in Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy Patients [internet]. Version 1.3. April 16, 2020. Disponible en: [https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ASBMT/a1e2ac9a-36d2-4e23-945c-45118b667268/UploadedImages/COVID-19 Interim Patient Guidelines 4 20 20.pdf2020](https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ASBMT/a1e2ac9a-36d2-4e23-945c-45118b667268/UploadedImages/COVID-19%20Interim%20Patient%20Guidelines%204%2020.pdf2020).

ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama durante la pandemia de SARS-Cov-2/COVID-19 en Colombia

Recommendations for the diagnosis, treatment and monitoring of breast cancer during the SARS-Cov-2/COVID-19 pandemic in Colombia

Fernando Alfredo Herazo-Maya ^a, Luis F. Viaña ^b, Luis Guzmán ^c, John Sánchez ^d, José J. Caicedo ^e, Johanna Ibarra, César Álvarez, Carlos Ossa ^f, Mauricio Lema, Aylen Vanessa Ospina Serrano, Carlos Alberto Vargas, Ricardo Bruges, Ray Manneh, Javier Cuello ^g, Néstor Llinás, Luis Palacios ^h, Carlos Restrepo ^a, Lina Torres ^h, Luis Gallón ⁱ, Ana M. Carvajal ^j, Carolina Benavides ^k, Fernando Herazo-Maya, David Gómez ^l, Iván Bobadilla ^m, Aurelio Angulo, Jairo Patiño ⁿ, Beatriz Adrada, Natalia Jaramillo ^o, Ana L. Hincapié ^p, Michel Hernández ^q, Ricardo Rodríguez.

Fecha de sometimiento: 3/04/2020, fecha de aceptación: 15/04/2020

Disponible en internet: 01/11/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.687>

Abstract

Under the new conditions generated by the COVID-19 pandemic, breast cancer treatments requires some reorientations and cares that are discussed in this article. The three phases of severity of the pandemic and the respective treatments they require -based on the guidelines issued by the Ministry of Health and Social Protection of Colombia- are considered here. It is a set of references to guide therapies and treatments, inspired by regional, national and institutional health policies.

Keywords: COVID-19 pandemic; Breast cancer, diagnosis, treatment and surgery; Health services, telemedicine .

Resumen

Bajo las nuevas condiciones generadas por la pandemia de COVID-19, los tratamientos para el cáncer de mama requieren algunas reorientaciones y cuidados que se exponen en este artículo. Se consideran aquí las tres fases de gravedad de la pandemia y los respectivos tratamientos que demandan en función de los lineamientos dictados por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Se trata de un conjunto de referencias para orientar las terapias y tratamientos, inspiradas en las políticas de salud regionales, nacionales e institucionales.

Palabras clave: Pandemia COVID-19; Cáncer de mama, diagnóstico, tratamiento y cirugía; servicios de salud, telemedicina.

^a Instituto De Cancerología Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.

^b Asociación Colombiana de Mastología, Colombia.

^c Cancerología, Bogotá, Colombia.

^d Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia.

^e Centro de Oncología, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

^f Sociedad Colombiana de Mastología, Colombia

^g Coordinador Unidad de Cáncer de Mama Hospital General de Medellín, Medellín, Colombia.

^h Oncólogo clínico, Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida, Medellín, Colombia.

ⁱ AMA.

^m Mastóloga.

ⁿ Mastóloga EPS Sura.

^o ASOCIACION ANTIOQUEÑA DE MASTOLOGIA, Radioterapeuta del Instituto Neurológico de Colombia y del Centro de Radioterapia CLINAC - Astorga, Medellín, Colombia.

^p Centro de Control de Cáncer, Bogotá, Colombia.

^q Radiólogo Clínica las Américas.

^r Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia.

^s Asociación Colombiana de Radiología. Colombia.

^t Radiólogo. Asociación Colombiana de Radiología.

Introducción

La pandemia por COVID-19 ha producido una crisis extraordinaria en los servicios de salud, desafiando el manejo habitual de pacientes con enfermedades mamarias. Las siguientes recomendaciones tienen como objetivo principal determinar **esquemas de priorización temporal** en la ruta de atención de estas pacientes durante la pandemia por COVID-19 en Colombia.

Estas recomendaciones van dirigidas al personal médico y otros profesionales de la salud interesados en el manejo de pacientes con enfermedad mamaria, Instituciones Prestadoras de Servicios oncológicos e integrantes del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Las recomendaciones emitidas se basan en las publicadas por el *American College of Surgeons (ACS)*¹ adaptadas con autorización de ACS por un grupo de expertos de ACM y AM². Se recibieron sugerencias de ajuste por representantes de ACHO, ACRO y ACR. Se agregan consideraciones derivadas de las guías NICE³.

Se plantearon tres fases de gravedad de la pandemia por Covid-19 en el territorio colombiano y recomendaciones para la realización de imágenes diagnósticas, consulta ambulatoria, cirugía, manejo sistémico y radioterapia, de acuerdo con las fases de gravedad. Las consideraciones sobre las tres fases de gravedad se adaptaron de las emitidas en las guías del ACS; al momento de la emisión del documento (3 de abril de 2020), de acuerdo con los reportes del Ministerio de Salud y Protección Social Colombiano, se determinó “Situación de Fase I en la mayor parte del territorio Nacional”. Al momento de la actualización del documento (15 de junio de 2020) se determinó “Situación de fase II en la mayoría del territorio Nacional”, con algunas excepciones regionales que aún mantienen “Situación de Fase I”.

Estas recomendaciones no suprimen ni reemplazan el juicio médico individual, políticas de salud nacionales, regionales o institucionales. Pretenden estimular interdisciplinariedad y capacidad de adaptación; **y están sujetas a cambios y actualizaciones de acuerdo con nueva evidencia disponible con el comportamiento dinámico de la pandemia.**

Se determinó relevante resaltar que la cirugía mamaria, a grandes rasgos, se divide en cirugías oncológicas y no oncológicas. La minoría de las cirugías oncológicas mamarias suele requerir necesidad de

ingreso en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), por ello se generó especial énfasis en la restricción de cirugías reconstructivas (especialmente con colgajos microquirúrgicos) y el diferimiento (en lo posible) de la cirugía reconstructiva con colgajos músculo aponeuróticos o prótesis.

Fase I: Marco Semiurgente (Fase de preparación). Pocos pacientes con COVID-19, sin saturación de los recursos hospitalarios, capacidad disponible de ventiladores en la unidad de cuidado intensivo y sin trayectoria de fase de rápido escalamiento de COVID-19.

Recomendaciones de Fase I

a) Estudios imagenológicos:

- i. Se recomienda realizar imágenes y biopsias en casos de diagnóstico imagenológico para síntomas mamarios sospechosos o BIRADS 4-5.
- ii. Se recomienda mantener la prestación de mamografía clínica o diagnóstica durante esta fase.
- iii. Se recomienda diferir estudios diagnósticos imagenológicos en los siguientes casos:
 1. Estudios de tamización que pueden ser aplazados hasta la resolución de la pandemia. Retrasar estas mamografías de 6 a 12 meses probablemente no tendrá impacto en la supervivencia global.
 2. Tamización anormal por mamografía que pueda ir a intervalos imagenológicos de 6 meses.
 3. Estudios de tamización con resonancia nuclear magnética mamaria o seguimiento con ultrasonido.

b) Consulta ambulatoria:

Se podrán atender pacientes, previa evaluación de triage institucional, descartando síntomas respiratorios sospechosos con un solo acompañante (o ninguno) durante la cita.

- i. Se considera viable la evaluación presencial de pacientes en consulta con:
 1. Diagnóstico reciente de carcinoma de mama (invasor o in situ).
 2. Controles post-operatorios.

ii. Se recomienda posponer la consulta hasta alcanzar condiciones más seguras por la pandemia, o realizar evaluación por telemedicina previo consentimiento de la paciente y dejando registro en la historia clínica de las recomendaciones y decisiones tomadas, en los siguientes casos:

- a. Diagnóstico reciente de atipias mamarias.
- b. Pacientes con alto riesgo heredo-familiar.
- c. Pacientes conocidos en consulta de seguimiento y con síntomas atribuibles a la terapia anticancerosa, médica o quirúrgica.
- d. pacientes sanas y visitas de seguimiento de pacientes con alteraciones mamarias benignas (se incluyen hiperplasias atípicas y otras lesiones benignas).

iii. Se recomienda definir por (o conjuntamente con) oncología clínica:

1. Manejo de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante para carcinomas de mama triple negativo y/o HER2 positivo, así como la terapia de mantenimiento anti HER2, priorizando los casos en los que el manejo curativo implique alta posibilidad de éxito (>50%).³
2. Definir continuidad o modificaciones de tratamiento sistémico citotóxico previamente iniciado.
3. Continuación de terapia endocrina adyuvante.
4. Ajuste de tratamiento sistémico neoadyuvante en pacientes con aplazamiento de manejo quirúrgico, según factores de riesgo de la neoplasia y comorbilidades individuales.

c) Cirugía:

i. La cirugía se limitará a pacientes que tengan riesgo de alteración de la supervivencia si no se realiza en los siguientes tres meses. **Se consideran candidatos a cirugía en la fase I, pacientes con:**

1. Carcinoma de mama que han completado tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.
2. Tumores T2 y/o N1, hormonossensibles y con HER2 negativo, no orientadas a terapia sistémica neoadyuvante.

3. Tumores malignos triple negativos o HER2 positivo, no candidatas a terapia sistémica neoadyuvante.
4. Biopsias discordantes con alta sospecha de malignidad.
5. Lesión recurrente loco-regional en progresión y sin opción de manejo sistémico prequirúrgico.

ii. **Se recomienda diferir las siguientes cirugías,** hasta determinar condiciones institucionales, regionales o nacionales de mayor seguridad por la pandemia:

1. Reconstrucción mamaria.
2. Escisión de lesiones benignas mamarias: nódulos, fibroadenomas, ducto mamario, etc.
3. Biopsias discordantes probablemente benignas.
4. Lesiones de alto riesgo (atipias, papilomas, etc.).
5. Cirugía mamaria reductora de riesgo.
6. Cirugía diferida para biopsia de ganglio centinela, por carcinoma detectado en biopsia escisional de la mama.
7. Carcinoma ductal in situ (DCIS), con receptores hormonales positivos o negativos.
8. Re-escisión de márgenes de cirugía mamaria.
9. Tumores malignos que estén respondiendo a terapia endocrina neoadyuvante.
10. Tumores estadio I, receptores de estrógeno (RE) positivos y/o receptores de progesterona (RP) positivos, HER2 negativo, que puedan idealmente recibir terapia endocrina, determinado en junta interdisciplinaria.
11. Cirugía paliativa en tumores mamarios estadio IV.

d) Radioterapia:

i. Considerar, con los grupos institucionales de radioterapia, alternativas de hipofraccionamiento, hipofraccionamiento extremo, retraso en el inicio u omisión de radioterapia, de acuerdo con indicaciones basadas en la evidencia. Se deberán tener en cuenta la experticia de cada grupo y los recursos técnico-científicos

individuales, dado que no son homogéneos en el territorio nacional.

- ii. Masa mamaria sangrante o dolorosa, inoperable.
- iii. Terminación de tratamiento con radioterapia iniciada.
- iv. Síndrome compresivo de columna, metástasis cerebrales u otras lesiones metastásicas críticas que pongan en riesgo la vida del paciente.

Fase II: Marco urgente. Muchos pacientes con COVID-19, unidades de cuidado intensivo y ventiladores con capacidad limitada. Salas de cirugía con suministros limitados.

Recomendaciones de Fase II

a) Estudios imagenológicos:

Se recomienda la realización de imágenes y biopsias en casos de diagnóstico imagenológico para síntomas mamarios sospechosos o BIRADS 4-5.

b) Consulta ambulatoria:

- i. Se sugiere atender pacientes con diagnóstico reciente de carcinoma invasor, previa evaluación de triage institucional descartando síntomas respiratorios sospechosos, con un solo acompañante (o ninguno) durante la cita.
- ii. Se recomienda posponer la consulta ambulatoria hasta alcanzar condiciones más seguras por la pandemia, o realizar evaluación por telemedicina previo consentimiento de la paciente y dejando registro en la historia clínica de las recomendaciones y decisiones tomadas, en los siguientes casos:
 1. Pacientes con diagnóstico reciente de carcinoma de mama no invasor (in situ).
 2. Pacientes post-operatorios sin drenaje y sin declaración de síntomas sospechosos de complicación en triage institucional.
 3. Pacientes conocidos, con problemas nuevos o síntomas relacionados con la terapia.
 1. Pacientes de alto riesgo (BRCA positivo, atipias, etc.).

c) Cirugía:

- i. La cirugía debe limitarse a pacientes que tengan riesgo de alteración de la supervivencia si no se realiza en el lapso de pocos días. Se

consideran candidatos a cirugía en la fase II, pacientes que requieran:

1. Drenaje de absceso mamario/axilar o evacuación de hematoma.
2. Revisión de colgajos quirúrgicos o reconstrucción autóloga por isquemia o necrosis.
3. Tratamiento del cáncer de mama operable recién diagnosticado, sin opción de manejo neoadyuvante, con alguno de los siguientes procedimientos:
 - (a) Cirugía conservadora: requiere determinación de disponibilidad de radioterapia y consideración de riesgo mayor por visitas repetidas a la unidad de radioterapia; o por retraso en caso de requerirse cirugía adicional (v.g. rescisión por márgenes positivos).
 - (b) Mastectomía: representa un abordaje con menor probabilidad de reintervención por márgenes comprometidos o de necesidad de radioterapia en estadios tempranos. No se recomienda realizar concomitantemente con reconstrucción inmediata.
 - (c) La biopsia de ganglio centinela con radiocoloides puede ser de difícil realización por deficiencia de insumos durante la pandemia. En tal caso, se recomienda realizar con colorantes vitales (en caso de disponibilidad y experticia) o vaciamiento axilar (nivel I en axila clínicamente negativa).
 - (d) La reconstrucción mamaria debe diferirse.
- ii. Algunos pacientes con estadio clínico T2 o N1, con reporte de biopsia que sugiere subtipo molecular luminal, deben ser revisados con oncología clínica para decidir tipo de manejo neoadyuvante: terapia endocrina vs. quimioterapia citotóxica, según las características y factores de riesgo en cada caso.
- iii. Pacientes con tumores triple negativos y/o HER2 positivos, de acuerdo con consideraciones institucionales pueden manejarse con cirugía o iniciar quimioterapia preoperatoria. Esta decisión dependerá de los recursos institucionales, la situación regional de salud pública derivada de la pandemia y las preferencias del paciente.

- iv. Considerar diferir el inicio de agentes antiresortivos intravenosos o reemplazar por medicamentos orales.
- v. Se considera fundamental crear la Junta Virtual de Decisiones para presentación de los casos que requieran análisis multidisciplinario y toma de decisiones prioritarias.

d) Radioterapia:

- i. Considerar, con los grupos institucionales de radioterapia, alternativas de hipofraccionamiento, hipofraccionamiento extremo, retraso en el inicio u omisión de radioterapia, de acuerdo con indicaciones basadas en la evidencia. Se deberán tener en cuenta la experticia de cada grupo y los recursos técnico-científicos individuales, dado que no son homogéneos en el territorio nacional.
- ii. Masa mamaria sangrante o dolorosa, inoperable.
- iii. Terminación de tratamiento con radioterapia iniciada.
- iv. Síndrome compresivo de columna, metástasis cerebrales u otras lesiones metastásicas críticas que pongan en riesgo la vida del paciente.

Fase III: Todos los recursos hospitalarios enrutados a pacientes con COVID-19. Sin disponibilidad de unidad de cuidado intensivo o ventiladores, salas de cirugía sin suministros, pacientes en quienes la muerte es probable en horas si la cirugía es diferida.

Recomendaciones de Fase III

a) Estudios imagenológicos: Ninguno.

b) Consulta ambulatoria:

- i. Pacientes con diagnóstico reciente de carcinoma de mama invasor a orientación por telemedicina.
- ii. Se sugiere evaluar presencialmente solo a pacientes con declaración de síntomas relacionados con terapias recientes realizadas dentro del manejo de cáncer de mama, que impliquen dudas sobre su estado general y que tengan menor riesgo de asistir a consulta que a urgencia hospitalaria. Lo ideal será asistencia por telemedicina.
- iii. En este escenario, la recomendación de aplazar el inicio de tratamientos con quimioterapia citotóxica dependerá de la situación específica regional de cada centro oncológico según las

consecuencias derivadas de la pandemia en cada Institución o región, para la atención de los pacientes.

- iv. Considerar diferir el inicio de agentes antiresortivos intravenosos o reemplazar por medicamentos orales.
- v. Se debe disponer de consulta por telemedicina para seguimiento de pacientes que estén recibiendo terapia sistémica oncológica.
- vi. Se recomienda definir por (o conjuntamente con) oncología clínica:
 1. El inicio de tratamiento con quimioterapia citotóxica neoadyuvante o adyuvante, que se definirá según evaluación de riesgo/beneficio en cada paciente, comorbilidades y factores de riesgo de la neoplasia.
 2. Continuidad o modificaciones de tratamiento sistémico citotóxico previamente iniciado.
 3. El seguimiento de pacientes que reciben tratamiento endocrino adyuvante para realizar a través de teleconsulta.
 4. Ajuste de tratamiento sistémico oncológico neoadyuvante en pacientes con aplazamiento de manejo quirúrgico, según factores de riesgo de la neoplasia y comorbilidades.
 5. Se considera fundamental crear la Junta Virtual de Decisiones para presentación de los casos que requieran análisis multidisciplinario y toma de decisiones prioritarias.

c) Cirugía:

- i. La cirugía debe limitarse a pacientes que tengan riesgo de alteración de la supervivencia si no se realiza dentro de las horas siguientes. Se consideran candidatos a cirugía en la fase III, pacientes con:
 1. Inestabilidad clínica por absceso mamario/axilar o hematoma.
 2. Revisión de colgajos quirúrgicos o reconstrucción autóloga por isquemia o necrosis.
- ii. La cirugía mamaria de cáncer recién diagnosticado y las reconstrucciones mamarias deberán diferirse.

d) Radioterapia:

- i. Considerar, con los grupos institucionales de radioterapia, alternativas de hipofraccionamiento, hipofraccionamiento extremo, retraso en el inicio u omisión de radioterapia, de acuerdo

con indicaciones basadas en la evidencia. Se deberán tener en cuenta la experticia de cada grupo y los recursos técnico-científicos individuales, dado que no son homogéneos en el territorio nacional.

- v. Masa mamaria sangrante o dolorosa, inoperable.
- vi. Terminación de tratamiento con radioterapia iniciada.
- vii. Síndrome compresivo de columna, metástasis cerebrales u otras lesiones metastásicas críticas que pongan en riesgo la vida del paciente.

Coordinador y autor correspondiente:

Fernando Herazo-Maya, MD. MSc.
Asociación Colombiana de Mastología (ACM) y
Asociación de Mastología de Antioquia (AMA). Email:
herazo.onco@gmail.com

Expertos metodológicos:

Fernando Herazo-Maya, MD. MSc. Coordinador.
Jorge Egurrola. MD. MSc. Candidato PhD.

Panel de expertos colaboradores:

Luis F. Viaña, Presidente ACM.
Fernando Herazo-Maya, ACM. Presidente AMA.
Mauricio Lema, ACHO, ACM, Junta Directiva AMA.
Aylen Vanessa Ospina Serrano, Junta Directiva ACHO.
Iván Bobadilla, Presidente ACRO.
Carlos Alberto Vargas, ACHO.
Jairo Patiño, ACR.
Ricardo Brugés, ACHO, Junta Directiva ACM.
Ray Manneh, ACHO.
Javier Cuello, ACHO.
Néstor Llinás, ACHO, AMA.
César Álvarez, ACM.
Luis Guzmán, ACM.
John Sánchez, ACM.
José J. Caicedo, ACM.
Johanna Ibarra, ACM.
Luis Palacios, ACM, AMA.
Carlos Restrepo, ACM, AMA.
Lina Torres, ACM, AMA.
Luis Gallón, AMA.
Ana M. Carvajal, ACM, AMA.
Carolina Benavides, AMA.
Carlos Ossa, ACM.
Aurelio Angulo, ACRO.

David Gómez, ACRO, AMA.
Beatriz Adrada, ACR.
Natalia Jaramillo, ACR.
Ana L. Hincapié, ACR.
Michel Hernández, ACR.
Ricardo Rodríguez, ACR.

Avalan:

Asociación Colombiana de Mastología
Asociación de Mastología de Antioquia
Asociación Colombiana de Hemato-Oncología
Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica
Asociación Colombiana de Radiología

Referencias

1. Recommendations for Priorization, Treatment and Triage of Breast Cancer Patients During the Covid-19 Pandemic: Executive Summary. Version 1.0. The Covid-19 Pandemic Breast Cancer Consortium. March 24, 2020. Consultado en fecha 26 de marzo de 2020 en: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer/executive-summary>
2. Comunicación personal Dra. Jill Dietz. Autor correspondiente de The Covid-19 Pandemic Breast Cancer Consortium. Presidente de The American Society of Breast Surgeons. Autor correspondiente de “COVID-19 Guidelines for Triage of Breast Cancer Patients. Version 1.0.”
3. COVID19 Rapid Guideline: Delivery of Systemic Anticancer Treatments. Nice Guideline [NG161] Last Updated: 27-april-2020. Consultado en fecha 15 de junio de 2020 en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161>
4. Reportes del Ministerio de Salud y Protección Social en Colombia. Consultado en fecha 15 de junio de 2020 en <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/default.aspx/proteccionsocial/financiamiento/paginas/Todos-debemos-ser-conscientes-de-los-riesgos-y-no-relajarnos.aspx>.

Reporte de caso

Reporte de caso: Presentación clínica e importancia de coinfecciones durante pandemia por COVID-19 en pacientes con neoplasias malignas

Case report: Clinical presentation and importance of coinfections during the COVID-19 pandemic in patients with malignant neoplasms

Juan Rojas¹ , Carolina Wiesner² , Julio Gómez^{2,3} , Sonia Cuervo^{1,2,3} 

Fecha de sometimiento: 12/07/2020, fecha de aceptación: 31/08/2020
Disponibile en internet: 19/11/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.709>

Abstract

The new coronavirus (now called SARS-CoV2) discovered in China became a pandemic in less than three months. Patients infected with SARS-CoV-2 present symptoms of fever, dyspnea, lymphopenia, anosmia, dysgeusia, and ground-glass opacity in chest computed tomography. The clinical presentation ranges from mild disease to respiratory failure, shock, and multi-organ failure. The first two cases of patients with cancer and diagnosis of Covid-19 with co-infections are reported at Instituto Nacional de Cancerología, ESE.

Keywords: COVID-19, neoplasms, coinfection, case reports, breast neoplasms, prostatic neoplasms.

Resumen

El nuevo coronavirus (ahora llamado SARS-CoV2) descubierto en China, se convirtió en pandemia en menos de tres meses. Pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentan síntomas de fiebre, disnea, linfopenia, anosmia, disgeusia y cambios radiográficos pulmonares en vidrio esmerilado. La presentación clínica oscila en enfermedad leve a falla respiratoria, choque y disfunción multiorgánica. Se informan los dos primeros casos de pacientes con cáncer y diagnóstico de Covid19 con coinfección en el Instituto Nacional de Cancerología, ESE.

Palabras clave: COVID-19, neoplasias, coinfección, reporte de caso, Neoplasias de la Mama, Neoplasias de la Próstata

Introducción

En Diciembre de 2019, un brote de casos de neumonía grave de etiología no conocida fue reportado por la entidad sanitaria de Wuhan en la provincia de Hubei, China; el 7 de enero, fue documentado el agente etiológico: el nuevo Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Grave 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome 2, SARS-CoV-2) como causante de la enfermedad denominada COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) (1). El SARS-CoV-2 se caracteriza por la

rápida transmisión humano-humano a través de gotas y contacto con secreciones respiratorias (1, 2). En menos de tres meses, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (11 de marzo de 2020) declaró la pandemia. A diferencia de pandemias previas, reportes chinos iniciales estimaron una frecuencia de coinfección virus-bacteria y virus-virus menor al 1% (1, 3).

Hasta 41,3% de los casos podrían corresponder a adquisición intrahospitalaria (1, 4), colocando en gran riesgo a aquellos pacientes con factores de

¹ Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

² Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

³ Grupo Investigación en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas (GREICAH). Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

vulnerabilidad que requieren atención y monitoria intrahospitalaria frecuente, entre ellos, los pacientes con neoplasias malignas (NM) (5).

La mayoría de los pacientes cursan con un síndrome clínico similar a la influenza (cuadro clínico que abarca diversos agentes etiológicos) (6), cuyos síntomas pueden incluir fiebre, tos, astenia, adinamia y dificultad para respirar (1, 6, 7). El abanico de presentación clínica es extenso, con recientes descripciones de manifestaciones a nivel cutáneo, gastrointestinal, hematológico y en sistema nervioso (central y periférico) (1), presentándose con mayor heterogeneidad clínica en pacientes con NM (4).

Colombia inicia el registro de casos el 6 de marzo de 2020; a la fecha (mayo 09 de 2020), se han confirmado 14.216 casos con resultado positivo para SARS-CoV-2 en 33 departamentos y 546 muertes; 79,5% de los casos se presentan en Bogotá, Cali, Cartagena, Leticia, Villavicencio, Barranquilla, Soledad, Medellín, Santa Marta, Tumaco y Pereira (8). Los pacientes con cáncer tienen factores de riesgo propios de la enfermedad y de los tratamientos que reciben, por lo cual consideramos de gran interés describir los dos primeros casos de pacientes con NM y COVID-19 atendidos en un centro de referencia de patología oncológica. El primero, un caso de coinfección virus-virus en una paciente con cáncer de mama; el segundo, infección por COVID-19 en un paciente con cáncer de próstata.

Caso 1

Mujer de 40 años de edad, natural y procedente de Bogotá, quién consulta en el mes de abril por cuadro clínico de cuatro días de evolución consistente en fiebre, tos, disnea, astenia y adinamia; el día previo a la consulta, presentó temperatura axilar de 38,5°C con nexo epidemiológico por contacto estrecho por más de 8 horas con familiar asintomático procedente de Estados Unidos. Como antecedente médico presenta cáncer ductal de mama derecha invasivo, moderadamente diferenciado, estado IIIA (T1N2M0) con receptores hormonales positivos, Her2 negativo, Ki67 20% diagnosticado en 2014, para lo cual recibió cuadrantectomía y vaciamiento ganglionar ese mismo año. En 2015, recibió quimioterapia adyuvante con 10 ciclos de AC-T (doxorrubicina y ciclofosfamida, seguido por paclitaxel) y 6 sesiones de radioterapia adyuvante que finalizó en mayo de 2016. Desde junio de 2016 hasta enero de 2017 recibió terapia hormonal con tamoxifeno, el cual suspende por embarazo y

lactancia. Reinicia tamoxifeno en junio de 2019, desde que se encuentra en seguimiento y con control del cáncer. Al examen físico: paciente en aceptable estado general, consciente, alerta, orientada en las tres esferas, TA: 122/95 mm Hg FC: 72 lpm FR: 20 rpm T: 37,2°C, IK/ECOG 100/0, IMC: 26,56. Tórax simétrico, normo expansible, mama derecha con leve dolor a la palpación. Cardiopulmonar: murmullo vesicular conservado, ruidos cardiacos rítmicos sin sobreagregados. Abdomen blando depresible. Extremidades: no signos de trombosis venosa profunda. Neurológico: sin signos de irritación meníngea ni de focalización. No se solicitó imagen radiográfica de tórax. Se obtuvo el diagnóstico de infección respiratoria aguda sin repercusión sistémica ni hemodinámica. Dada su noción de contacto estrecho por nexo epidemiológico se solicitó prueba de PCR-TR de hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 el día de la consulta, con resultado positivo (se encontraba en el cuarto día del inicio de los síntomas) y también se realizó prueba de PCR múltiple para virus respiratorios con positividad para virus sincitial respiratorio. Se realiza notificación del caso al Instituto Nacional de Salud (INS) y se da egreso para seguimiento ambulatorio con manejo sintomático. Con el control telefónico se pudo verificar que tuvo evolución satisfactoria hacia la mejoría.



Figura 1. Caso 2. Radiografía de tórax. Infiltrados pulmonares intersticiales difusos bilaterales, de aspecto inflamatorio, con acentuación en las bases.

Caso 2

Hombre de 63 años de edad que consulta en el mes de mayo por cuadro clínico de seis días de evolución, consistente en deposiciones líquidas con moco, sin sangre, asociadas a emesis no relacionadas con ingesta de alimentos, pirosis y epigastralgia. Refiere asociada una disminución de la clase funcional con disnea de pequeños esfuerzos, NYHA III-IV/IV, ortopnea y edema de miembros inferiores. Nexo epidemiológico de contacto estrecho con persona positiva para Covid-19. Como antecedentes médicos presenta: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, e hipotiroidismo posquirúrgico. En 2012 se diagnostica con carcinoma de próstata CT2ANXMX, IPStA 6.4, Gleason3+4 GG:2, de riesgo intermedio. Se inició tratamiento con leuprolide entre 2012 y 2015, año éste último en el que se realizó orquiectomía bilateral. A la fecha, presenta control bioquímico de la NM. En tratamiento farmacológico con levotiroxina, enalapril, calcitriol, metformina, salbutamol e ipratropio. Antecedentes quirúrgicos adicionales de colecistectomía y apendicectomía. Al examen físico: el paciente se encontraba en regulares condiciones generales, alerta, consciente y orientado en las tres esferas. Signos vitales de TA: 127/85 mmHg, FC: 96 lpm FR: 16 rpm T: 37°C; IK/ECOG: 80/1 SaO2 92% FIO2:28% con oxígeno suplementario por cánula nasal. Cavity oral sin lesiones; Cardiopulmonar: sin sobrealimentados pulmonares ni cardiacos. Abdomen: cicatrices por procedimientos quirúrgicos previos, blando, no doloroso. Extremidades inferiores con edema simétrico grado 2. Neurológico: sin déficit sensitivo ni motor observable.

Los paraclínicos de ingreso evidenciaron leucocitos: 11.820 cel/mcl, neutrófilos 6.300 cel/mcl, hemoglobina en 13,8 g/dl, plaquetas 225.000 cel/mcl; creatinina 0,85 mg/dl; el resto de la química sanguínea estaba dentro de parámetros normativos. Los gases arteriales evidenciaron PAFI de 220 con PaO2 de 60, lactato de 1,26. La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales bilaterales de predominio derecho y signos indirectos de hipertensión pulmonar (figura 1). Hallazgos que se confirman en la TAC de tórax por la presencia de múltiples lesiones en vidrio esmerilado, periféricas y consolidación en la llingula con broncograma aéreo (figura 2). La ecocardiografía transtorácica reveló una FEVI en

56% y predijo una baja probabilidad de hipertensión pulmonar con PSAP en 30 mm Hg. Con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, en paciente con múltiples comorbilidades, se hospitaliza. Requirió oxígeno a bajo flujo por cánula nasal, ampicilina/sulbactam 12 g/día y claritromicina 1 g/día, adicionales a los medicamentos de uso crónico que no se suspendieron. Por sospecha de infección por SARS-CoV2, el día del ingreso se realiza hisopado nasofaríngeo que es positivo, mientras que la PCR múltiple para otros virus es negativa. Se notifica el caso al INS. El paciente permanece en hospitalización en sala general, sin complicaciones agudas. No recibió tratamiento específico para Covid-19. El paciente evolucionó satisfactoriamente hacia la mejoría con el tratamiento instaurado.



Figura 2. Tomografía de tórax de alta resolución. Bandas atelectásicas de morfología irregular, asociadas a focos de consolidación multilobar y opacidades en “vidrio esmerilado” de predominio subpleural bilaterales, en el contexto epidemiológico actual caso probable Covid-19.

Discusión

El SARS-CoV-2 se caracteriza por la rápida transmisión humano-humano a través de gotas y contacto con secreciones respiratorias (1, 2). La mayoría de los pacientes cursan con un síndrome clínico similar a la influenza, cuyos síntomas pueden incluir fiebre, tos, astenia, adinamia y dificultad para respirar (1, 6, 7).

En Colombia –con objeto de vigilancia en Salud Pública–, el síndrome clínico similar a la influenza se ha definido previamente bajo el evento: Infección Respiratoria Aguda (9) (IRA (leve, moderada, grave (IRAG)). Aquí presentamos el primer caso de coinfección virus-virus en paciente con cáncer durante la pandemia por Covid-19 en Colombia, ejemplificando que la definición actual por el INS de caso sospechoso de infección por SARS-CoV-2 abarca gran número de agentes etiológicos y que éstos varían según la región geográfica y época del año.

La mortalidad estimada en pacientes hospitalizados con enfermedad similar a la influenza es significativamente mayor en la presencia de comorbilidades, principalmente, neoplasia de órgano sólido con metástasis (OR: 3,49), malignidad hematológica (OR: 3,04) y neoplasia oncológica sin metástasis (OR: 1,72) para todos los grupos de edad (10). Datos similares han sido descritos para pacientes con diferentes tipos de cáncer, difiriendo según el agente etiológico y la presencia o no de coinfección virus-bacteria o virus-virus (5, 6, 11).

Los pacientes con NM requieren diagnóstico, evaluación y tratamiento oportuno (12). Su atención en medio de la pandemia se ha convertido en un reto clínico y administrativo (12). Con el sistema de salud enfocado en el control del virus, los tratamientos quimioterapéuticos intrahospitalarios y la cirugía oncológica han sido reducidos a nivel mundial (13). En el caso de infección en cáncer de mama, los reportes de IRA por Covid-19 hasta la fecha sugieren un curso clínico benigno tanto en fase de remisión como en tratamiento activo con quimioterapia (4, 14, 15); en el primer caso descrito, la paciente presenta control del cáncer de mama en tratamiento hormonal oral con tamoxifeno, presentando curso clínico benigno, sin requerir admisión hospitalaria.

El abanico de presentación clínica es extenso, con recientes descripciones de infección por SARS-CoV-2, incluyendo manifestaciones a nivel cutáneo,

gastrointestinal, hematológico y en sistema nervioso (central y periférico) (1). El paciente descrito en el caso 2 inicia su cuadro clínico con manifestaciones gastrointestinales y posteriormente desarrolla sintomatología respiratoria, principalmente disnea, con documentación radiográfica de neumonía, lo que conlleva a clasificarlo como caso probable y finalmente confirmado para Covid-19. Dados los factores de riesgo propios de la enfermedad y de la terapia, se prevé que en pacientes con NM la presentación clínica sea más heterogénea (4), sugiriendo la necesidad de disminuir el umbral diagnóstico en ésta población.

En el caso de cáncer de próstata, evidencia observacional de estudios analíticos sugiere un menor riesgo de infección en aquellos pacientes con terapia antiandrogénica (16, 17); sin embargo, dado el pequeño porcentaje de pacientes incluidos y el no control de covariables, se requieren estudios adicionales para sugerir conclusiones definitivas.

Resultados divergentes en cohortes de pacientes con COVID-19, realizados en centros oncológicos han descrito, de un lado, mayor frecuencia de coinfección bacteriana, mayor requerimiento de ventilación mecánica y mayor mortalidad (4, 18, 19, 20); sin embargo, en otros centros no se han observado éstas diferencias (21, 22). Muchos factores adicionales determinan la gravedad de la infección respiratoria aguda, como la neoplasia maligna subyacente (4, 15, 23), el agente etiológico, el grado de inmunosupresión, el retraso en el diagnóstico y el momento de la presentación (18, 21, 24), sustentando la heterogeneidad de los resultados (4).

En la pandemia actual por COVID 19, los pacientes hospitalizados que reciben tratamiento antibiótico oscilan entre el 54% (3) al 100% de los casos (1, 25). Reportes iniciales en población asiática describieron una frecuencia de coinfección bacteriana menor al 1% (1, 3) (menor para coinfección viral (26, 27, 28)), sugiriendo que la positividad para otro microorganismo haría improbable la infección por SARS-CoV2 (28).

Debido a esta baja frecuencia de coinfección, los CDCs (The Centers for Disease Control and Prevention) aconsejan realizar pruebas de detección para otros patógenos en pacientes con IRA, sugiriendo que la evidencia de otra infección podría ayudar en la evaluación de pacientes con potencial COVID-19 en las locaciones donde los resultados de las pruebas

para SARS-CoV2 no estén inmediatamente disponibles (7, 9, 28). Descripciones más recientes, sin embargo, han detectado tasas de coinfección SARS-CoV2 con otros patógenos respiratorios virales en hasta el 20% de los casos, haciendo imperativo el manejo de todos los pacientes sospechosos como casos positivos para SARS-CoV2 hasta tener la prueba negativa (28).

Durante la pandemia actual, el virus sincitial respiratorio se presenta como la segunda causa de coinfección y la principal en aquellos casos negativos para SAR-CoV2 (28, 29). La detección de coinfección no se ha asociado a diferencias en morbimortalidad (28, 30); sin embargo, el uso extendido de pruebas para detección de patógenos respiratorios ha tenido impacto clínico (casos documentados de influenza donde la adición de terapia específica modifica el pronóstico), y logístico significativo (no requerimiento de aislamiento) (31).

Ninguno de los estudios descritos en casos de coinfección describe pacientes con NM, limitando la extrapolación de resultados.

El tratamiento del COVID-19 aún es experimental, sin demostrarse hasta la fecha evidencia suficiente para sugerir un esquema de tratamiento sobre otro. A la fecha, el estudio europeo IMMUNOCOVID está reclutando pacientes con cáncer avanzado y metastásico, con el objetivo de evaluar la eficacia de cloroquina, nivolumab (anti-PD-1) y tocilizumab (anti-IL6) en éste grupo poblacional específico (12). Se requieren estudios adicionales para orientar terapias específicas en éste grupo poblacional de alta vulnerabilidad.

Los pacientes descritos presentaron evolución clínica satisfactoria; en la mujer con cáncer de mama gracias a las medidas generales y cuarentena, y en el paciente con cáncer de próstata, mediante el tratamiento de las comorbilidades de base y sin tratamiento específico para COVID-19 recomendados por el consenso colombiano ACIN-IETS.

El paciente con NM presenta mayor susceptibilidad a procesos infecciosos dada la inmunosupresión sistémica causada por la neoplasia maligna y los tratamientos contra el cáncer, como la quimioterapia o la cirugía (15).

La pandemia por COVID-19 representa la mayor crisis en salud pública de los últimos 100 años. No hay tratamiento específico, con un único estudio

a la fecha específicamente dirigido a población con NM. Las descripciones realizadas carecen de rigor metodológico para sustentar intervenciones diferenciales. En Colombia, la población oncológica sigue siendo considerada de alto riesgo y se prioriza su atención ante la plausibilidad de peores desenlaces.

Consentimiento

Los autores confirman que el consentimiento informado escrito para la presentación y publicación de este informe de caso, incluidas las imágenes y el texto asociado, se obtuvieron de los pacientes de acuerdo con la guía COPE.

Agradecimientos

A los grupos de médicos y profesionales del Instituto Nacional de Cancerología que participaron en la atención de los pacientes.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado

Financiación

Recursos propios

Comité de ética Institucional

El informe de estos dos primeros casos son datos del proyecto de investigación institucional aprobado por el Comité de Ética Institucional, acta 0010-20 del 30 de abril de 2020, oficio N° CEI-00550-20.

Referencias

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
2. 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*. 2020;395(10223):507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
4. 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.* 2020; S0923-7534(20)36383-3. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
5. Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *The Lancet Oncology.* 2009;10(6):589-97. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70069-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70069-5)
 6. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020. Epub Ahead. <https://doi.org/10.20944/preprints202002.0378.v1>
 7. Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio.* 2020 24:1-102. <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.851>
 8. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico. Fecha de consulta: 23 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Vista-Boletin-Epidemiologico.aspx>
 9. Anexo versión 11. Instituto Nacional de Salud. Instructivo para la vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019 (COVID-19). Fecha de consulta: 13 de mayo de 2020. Disponible en: https://www.ins.gov.co/Noticias/Coronavirus/Anexo_%20Instructivo%20Vigilancia%20COVID%20v11%2012052020.pdf
 10. Weng TC, Chiu HYR, Chen SY, Shih FY, King CC, Fang CC. National retrospective cohort study to identify age-specific fatality risks of comorbidities among hospitalised patients with influenza-like illness in Taiwan. *BMJ Open.* 2019;9(6):e025276. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025276>
 11. Kim YJ, Lee ES, Lee YS. High mortality from viral pneumonia in patients with cancer. *Infect Dis (Lond).* 2019;51(7):502-9. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1592217>
 12. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff MS. COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(5):53. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00934-7>
 13. Moschovas MC, Sighinolfi MC, Rocco B, Bhat S, Onol F, Rogers T, et al. Balancing the Effects of COVID-19 Against Potential Progression and Mortality in High-risk Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2020; S0302-2838(20)30260-8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.028>
 14. Valentina S, Alessio P, Hans-Ulrich I. Benign COVID-19 in an immunocompromised cancer patient - The case of a married couple. *Swiss Med Wkly.* 2020;150(15-16). <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20246>
 15. 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. *The Lancet Oncology.* 2020;21(3):335-7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
 16. 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.* 2020; Epub ahead. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
 17. McCoy J, Wambier CG, Vano-Galvan S, Shapiro J, Sinclair R, Müller Ramos P, et al. Racial Variations in COVID-19 Deaths May Be Due to Androgen Receptor Genetic Variants Associated with Prostate Cancer and Androgenetic Alopecia. Are Anti-Androgens a Potential Treatment for COVID-19? *J Cosmet Dermatol.* 2020; Epub ahead. <https://doi.org/10.1111/jocd.13455>
 18. Vilar-Compte D, Shah DP, Vanichanan J, Cornejo-Juarez P, Garcia-Horton A, Volkow P, et al. Influenza in patients with hematological malignancies: Experience at two comprehensive cancer centers. *J Med Virol.* 2018;90(1):50-60. <https://doi.org/10.1002/jmv.24930>
 19. Choi SM, Boudreault AA, Xie H, Englund JA, Corey L, Boeckh M. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2011;117(19):5050-6. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-319186>
 20. Tai Y, Lee TC, Chang HL, Chen KT. Epidemiology and outcomes of hospitalization of influenza in the cancer population in Taiwan. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(8):1061-6. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0545-0>
 21. Mikulska M, Del Bono V, Gandolfo N, Dini S, Dominiotto A, Di Grazia C, et al. Epidemiology of viral respiratory tract infections in an outpatient haematology facility. *Ann Hematol.* 2014;93(4):669-76. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1912-0>
 22. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA, Huang CK, Park S, Stiles J, Eagan J, et al. 2009 H1N1 influenza infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect.* 2010;60(4):257-63. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.01.009>
 23. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol.* 2020; <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980>
 24. Saad M, Hayajneh W, Mubarak S, Yousef I, Awad H, Elbjeirami W, et al. Clinical presentations and outcomes of influenza infection among hematology/oncology patients from a single cancer center: Pandemic and post-pandemic seasons. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(11):770-8. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.94328>
 25. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;epub ahead. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
 26. Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1324-1326. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200299>
 27. Touzard-Romo F, Tapé C, Lonks JR. Co-infection with SARS-CoV-2 and Human Metapneumovirus. *R I Med J (2013).* 2020;103(2):75-6. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04735-9>
 28. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA;* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>
 29. Jiang S, Liu P, Xiong G, Yang Z, Wang M, Li Y, et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and multiple respiratory pathogens in children.

Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. De Gruyter; 2020. Epub ahead. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0434>

30. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci.* 2020;63(4):606-609. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1668-5>
31. Cortiula F, Pettke A, Bartoletti M, Puglisi F, Helleday T. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. 2020; 31(5):553-555 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286>