



Recomendaciones en el manejo
de los pacientes con
Hemoglobinuria **P**aroxística **N**octurna
en el contexto de la vacunación
y el COVID-19

índice

Capítulo 1	
Alteraciones hematológicas por COVID-19 en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna	2
Capítulo 2	
Alteraciones hematológicas por vacunas anti-sars-COV-2 en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna	11
Capítulo 3	
Recomendaciones en el manejo de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna clásica en el contexto de la vacunación y el COVID-19	15
Capítulo 4	
Manejo y consideraciones respecto a la vacunación en pacientes con insuficiencia medular adquirida	18
Recomendaciones para facultativos	23
Recomendaciones para pacientes	24

Autores

Coordinadores

Dr. Isidro Jarque Ramos

Jefe de Sección de Hematología Clínica
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Dr. Santiago Bonanad Boix

Jefe de Sección de Hemostasia y Trombosis
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Miembros del comité científico

Dr. José María Guinea de Castro

Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz

Dra. Esperanza Lavilla Rubira

Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo

Dr. Juan Carlos Vallejo Llamas

Jefe de Servicio de Hematología
Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela

Capítulo 1

Alteraciones hematológicas por COVID-19 en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

1. Alteraciones hematológicas por COVID-19

El COVID-19 es una enfermedad sistémica producida por la infección del coronavirus SARS-CoV-2 que presenta un cuadro clínico heterogéneo. Tras una sintomatología inicial pseudogripal de intensidad variable, algunos pacientes desarrollan, a los 10-14 días, un síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) de origen inflamatorio, en el que predominan la endotelitis y la trombosis. En esta fase es característica la alteración de la regulación de citocinas, especialmente la interleucina 6 (IL-6), que con frecuencia evoluciona hacia la insuficiencia respiratoria con necesidad de soporte ventilatorio y una mortalidad elevada (1).

El nexo entre el virus y el daño pulmonar no está claro, pero la activación del sistema inmunitario innato por el propio virus o por células infectadas dañadas desempeña un papel fundamental. La activación de la inmunidad innata implica la vía del complemento, la cascada de la coagulación, la vía calicreína-cinina y el sistema fibrinolítico, así como células sanguíneas (neutrófilos, monocitos, plaquetas) y células endoteliales (Figura 1). Este proceso tiene por objeto la eliminación del virus, pero en ocasiones resulta exagerado e incontrolable, dañando los tejidos. De hecho, la activación del complemento y del sistema calicreína-cinina predicen supervivencia, necesidad de ventilación mecánica, daño renal y coagulopatía. Además, este estado hiperinflamatorio puede dañar también otros órganos como el corazón y el sistema nervioso central (1).

Así, las manifestaciones y alteraciones hematológicas son fundamentales en la evolución y pronóstico del COVID-19 (2). Se pueden distinguir tres tipos de alteraciones (Tabla I).

Tabla I. Alteraciones hematológicas en la infección por SARS-CoV-2

	Frecuentes	Raras
Alteraciones celulares	Neutrofilia Linfopenia Eosinopenia Alteraciones morfológicas de monocitos Trombocitopenia Anemia leve	Neutropenia Microangiopatía trombótica
Alteraciones de la hemostasia	Trombosis	Hemorragia
Alteraciones inmunes	Trombocitopenia inmune Anticuerpos antifosfolípido	Anemia hemolítica autoinmune Enfermedad por crioglobulinas Anticoagulante lúpico

Fuente: Elaboración propia.

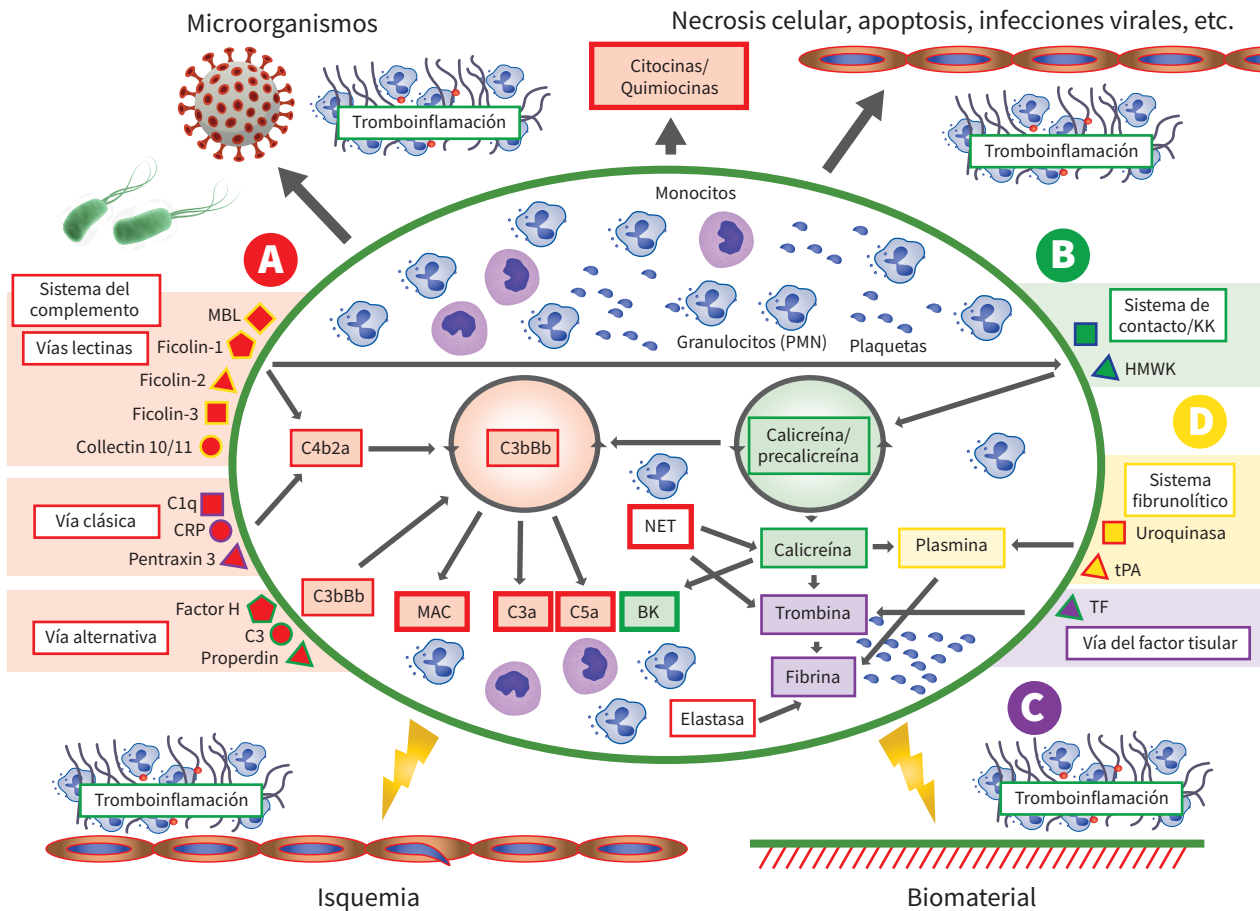


Figura 1. Condiciones fisiológicas y patológicas que implican la activación del sistema inmune innato intravascular (1)

Abreviaturas: BK, bradicinina; CRP, proteína C reactiva; HMWK, cininógeno de alto peso molecular; KK, calicreína/cinina; MAC, complejo de ataque a la membrana; MBL, lectina de unión a manosa; NET, trampas extracelulares de neutrófilos; tPA, activador del plasminógeno tisular; PMN polimorfonuclear; TF, factor tisular.

Alteraciones en las células sanguíneas (2,3)

Son características la linfopenia y la neutrofilia, tanto más acusadas cuanto peor es la evolución de la enfermedad; un cociente elevado de neutrófilos/linfocitos en fases tempranas predice gravedad, aunque no claramente mortalidad (4). La linfopenia se produce sobre todo a expensas de linfocitos T, manteniéndose el cociente CD4/CD8 normal.

La neutropenia es rara y se asocia a depresión de la hematopoyesis por la infección vírica (5). Existe además eosinopenia, también relacionada con la gravedad de la enfermedad, y alteraciones morfológicas de los monocitos, con elementos de talla grande y vacuolados.

En cuanto a las plaquetas, existe alteración en su número y función, siendo muy frecuente la trombocitopenia, que aparece alrededor de 10 días después del inicio de síntomas hasta en el 50% de todos los pacientes y el 95% de los graves. Las causas pueden ser varias: supresión de la hematopoyesis, infección vírica directa a través de CD13, disminución de trombopoyetina, disfunción inmune y agregación y consumo plaquetario. El grado de trombocitopenia es también proporcional a la gravedad de la enfermedad (5,6).

La anemia es generalmente leve y a ella contribuyen tanto la supresión de la hematopoyesis por la infección vírica, como el estado inflamatorio con posible hemofagocitosis y el desarrollo de fenómenos autoinmunes. Se han descrito también cuadros de microangiopatía trombótica (MAT) con anemia hemolítica, trombocitopenia grave y fracaso renal (7).

Alteraciones en la hemostasia (8)

La coagulopatía asociada al SARS-CoV-2 es un estado inmunotrombótico que se inicia por la alteración del endotelio tras la entrada del virus en la célula a través del receptor ACE2. Posteriormente, se desencadenan distintas reacciones que derivan en la activación de coagulación y fibrinólisis, descritas en la Figura 2:

- Respuesta inmune con activación del complemento, que favorece el reclutamiento de células (C3a y C5a son anafilotoxinas).
- Aumento de la expresión de glicoproteínas y liberación de factor von Willebrand por el endotelio.
- Activación celular del endotelio, neutrófilos, monocitos y plaquetas con liberación de macrovesículas procoagulantes que activan la cascada de la coagulación (2).
- Daño en la microcirculación por un cambio conformacional del factor von Willebrand, regulado por ADAMTS13.
- Agregación plaquetaria y activación de la cascada de la coagulación con formación de mallas de fibrina, en las que quedan atrapados neutrófilos y plaquetas, sobre todo en los capilares alveolares, con destrucción de los neutrófilos y producción de trampas extracelulares de neutrófilos (NET).
- La NETosis (2), necesaria para atrapar y destruir el virus, genera un aumento de la inflamación y fenómenos de autoinmunidad, además de mantener la activación de la coagulación al servir de soporte para el factor von Willebrand y el factor tisular.

Todo ello determina el desarrollo de SDRA, la enfermedad vascular y la trombosis. El marcador analítico de esta coagulopatía es la elevación del dímero D, que denota un estado hiperfibrinolítico y puede persistir elevado hasta 80 días tras la infección (5); posteriormente, en los casos graves, se alargan los tiempos de coagulación y, por último, se desarrolla un cuadro de coagulación intravascular diseminada similar al de cualquier sepsis.

En su manifestación clínica es mucho más frecuente la trombosis, especialmente venosa, que la hemorragia. La trombosis ocurre hasta en el 20-30% de las infecciones graves. El riesgo aumenta con el estado inflamatorio, la gravedad del COVID-19 y con la edad, siendo una causa importante de mortalidad.

Alteraciones inmunes

Conforme ha evolucionado la pandemia, aumentado el número de casos y mejorado el conocimiento de la patogenia, cada vez se han descrito con más frecuencia procesos autoinmunes asociados y/o desencadenados por la infección por SARS-CoV-2. Las enfermedades hematológicas autoinmunes son especialmente frecuentes en este contexto, destacando la trombocitopenia inmune primaria (PTI) y la anemia hemolítica autoinmune (AHA).

- PTI (5,10). Su incidencia es del 10-12%, apareciendo a las 3-4 semanas de la infección aguda; también se han descrito casos de exacerbación de PTI previa. En su fisiopatología parecen estar implicados distintos

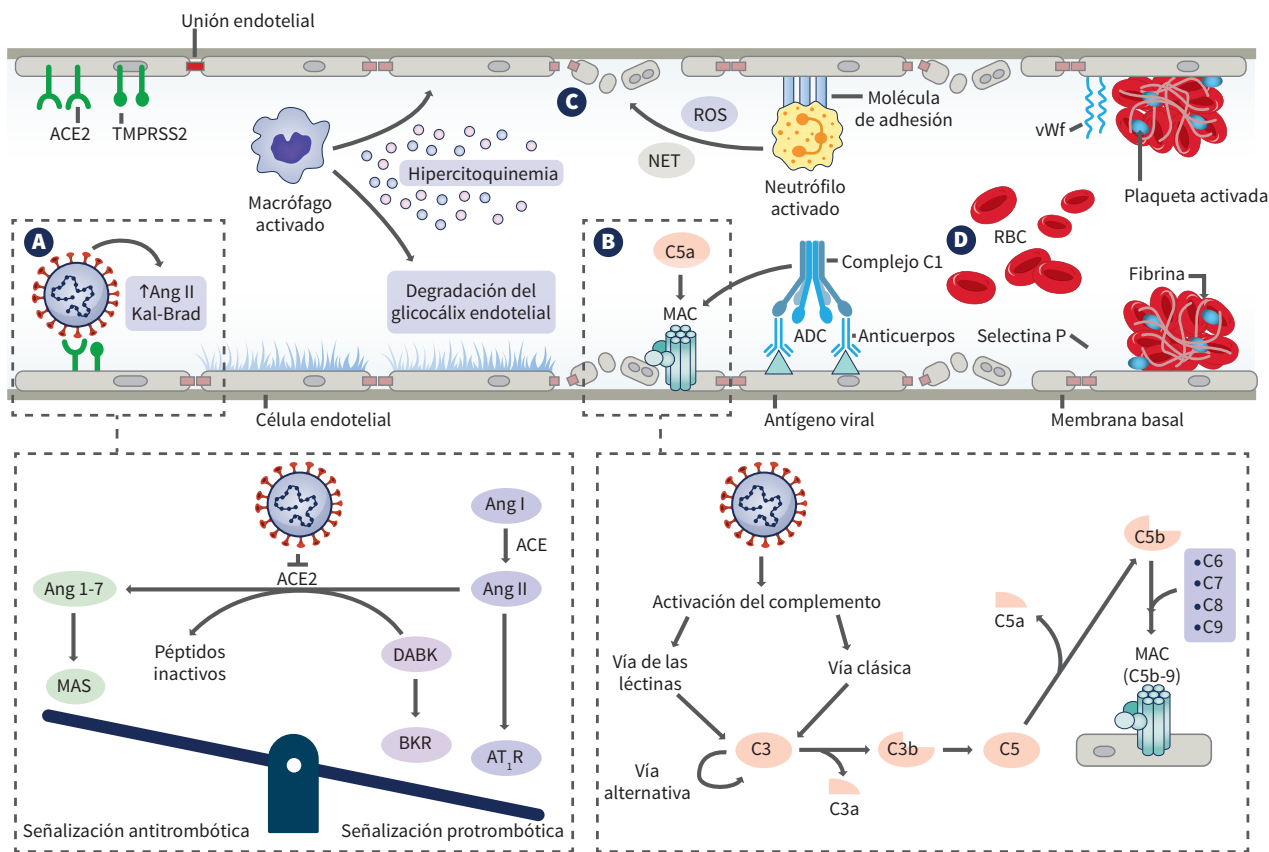


Figura 2. Alteraciones de la hemostasia en la infección por SARS-CoV-2 (9).

Abreviaturas: ACE2, enzima convertidora de angiotensina 2; ADC, citotoxicidad dependiente de anticuerpos; AngII, angiotensina II; AT1R, receptores de angiotensina tipo 1; BKR, receptores de bradiquinina; DABK, des-Arg9 bradiquinina; MAC, complejo de ataque a la membrana; MAS, receptor de ensamblaje mitocondrial; NET, trampas extracelulares de neutrófilos; RBC, glóbulos rojos; ROS, especies reactivas de oxígeno; TMPRSS2, proteasa transmembrana serina 2; vWf, factor de von Willebrand.

a | La infección de las células endoteliales por SARS-CoV-2 se produce sobre la alta expresión de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2). La unión a SARS-CoV-2 internaliza ACE2 y da lugar a procesos inflamatorios y trombóticos por hiperactividad de la angiotensina II local (Ang II) debido a la falta de conversión a Ang 1-7, el ligando vasoactivo del receptor MAS. La menor activación del receptor MAS provoca inflamación por la activación de receptores de angiotensina tipo 1 (AT1R). La reducción de niveles de ACE2 también limita la degradación de des-Arg bradiquinina (DABK), y esto incrementa la señalización protrombótica a través de la activación de receptores de bradiquinina (BKR).

b | SARS-CoV-2 activa el sistema del complemento. Este puede ser activado por tres vías: la clásica, la vía de las lectinas y la vía alternativa. Todas ellas generan C3 convertasas que *clivan* C3 generando el péptido proinflamatorio C3a y grandes cantidades de C3b que opsoniza los patógenos. C3b también forma la C5 convertasa, que libera C5a, una potente anafilotoxina, y el fragmento C5b, responsable de la formación del complejo de ataque de membrana (MAC) C5b-9 sobre las células como evento terminal de la activación del complemento. Los complejos formados por anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y antígenos virales pueden inducir el daño endotelial mediante la activación del complejo C1 de la vía clásica y la inducción de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADC).

c | Las citocinas proinflamatorias liberadas por los macrófagos activados amplifican el círculo vicioso de rotura de integridad vascular, coagulación intravascular y trombosis mediante la degradación del glicocálix endotelial, que activa el sistema de la coagulación y reduce los mecanismos anticoagulantes. La infiltración por neutrófilos produce grandes cantidades de mediadores de lesión endotelial, como las especies reactivas del oxígeno (ROS) y las trampas extracelulares de neutrófilos (NET).

d | Las células endoteliales inician la coagulación expresando P-selectina, factor von Willebrand y fibrinógeno. Se produce entonces la unión masiva de plaquetas, formación de fibrina y coagulación de los eritrocitos. El resultado es una trombosis sistémica y coagulación intravascular diseminada.

mecanismos: desregulación inmune, mimetismo molecular entre antígenos virales y plaquetarios o por extensión de epítomos (4). En los casos descritos no parece asociarse con COVID grave, y el tratamiento se ha basado en corticoides e inmunoglobulinas, siendo escaso el uso de agonistas de la trombopoyetina.

- AHAI (11). Se desconoce su incidencia exacta, con publicaciones de casos o pequeñas series y puede deberse tanto a anticuerpos calientes como fríos. Se desarrolla generalmente en las primeras 2 semanas durante el estado hiperinflamatorio, que induce una alteración en la presentación de antígenos, con aparición de antígenos crípticos que estimulan los linfocitos T, que a su vez estimulan linfocitos B autorreactivos con formación de autoanticuerpos. De hecho, hasta el 45% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 tienen una prueba directa de antiglobulina positiva, generalmente con eluido negativo. La razón por la que la mayoría de estos pacientes no desarrollan hemólisis clínica es desconocida.
- Otros fenómenos autoinmunes descritos incluyen anticuerpos antifosfolípidos hasta en el 50% de los infectados (5), anticoagulante lúpico (3) o enfermedad por aglutininas frías (12).

2. COVID-19 y hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno tromboinflamatorio y su fisiopatología se solapa con el entorno de tormenta de citocinas que caracteriza el COVID-19 grave (13,14). Esta fisiopatología compartida genera la preocupación sobre si los pacientes con HPN tienen más riesgo de desarrollar COVID-19 grave independientemente del estatus del tratamiento para la HPN.

Con el conocimiento de la fisiopatología del COVID-19, donde la vía de activación del complemento es importante en el desarrollo de cuadros clínicos que provocan alteraciones hematológicas, las cuestiones que se plantean en los pacientes diagnosticados con HPN e infectados por SARS-CoV-2 son tres:

- Repercusión de la infección sobre el curso clínico de la HPN.
- Repercusión de la HPN sobre la evolución de la infección por COVID-19.
- Riesgo de trombosis en pacientes con HPN y COVID-19.

El número de casos de pacientes con HPN y COVID-19 descrito en la literatura es limitado (15-23), estando algunos de ellos en tratamiento con inhibidores del complemento y otros no. Es destacable la encuesta realizada en casi la mitad de los pacientes italianos con HPN, que ayuda a clarificar la situación (24). A continuación, se exponen las conclusiones que se pueden extraer de esas publicaciones.

Repercusión de la infección sobre el curso clínico de la HPN

La infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar una crisis hemolítica grave en pacientes con HPN dada la capacidad del virus de activar el complemento, tanto por la vía alternativa como por la vía de las lectinas. Esta crisis puede ser el primer síntoma de la HPN y la causa de su diagnóstico. En los pacientes en tratamiento con inhibidores del complemento pueden aparecer también episodios de hemólisis de brecha.

Además, en el curso clínico del COVID-19, pueden aparecer, como se ha descrito previamente, cuadros de hemólisis (AHAI, MAT) que también pueden ser intravasculares y que obligan a realizar el diagnóstico diferencial con episodios de crisis hemolítica/hemólisis de brecha.

Repercusión de la HPN y su tratamiento sobre la evolución de la infección COVID-19

No hay evidencia de que exista mayor susceptibilidad a la infección ni de que el curso clínico del COVID-19 sea diferente en los pacientes con HPN respecto al resto de la población. Los factores de riesgo de COVID-19 grave son los mismos en ambas poblaciones (edad, comorbilidades), al igual que los factores predictivos (linfopenia, trombocitopenia, parámetros inflamatorios) (24).

Respecto al tratamiento con inhibidores terminales del complemento (eculizumab, ravulizumab), los casos descritos inicialmente referían un curso clínico de COVID-19 leve en estos pacientes, aunque también se han comunicado pacientes con COVID-19 grave e incluso mortal.

El conocimiento de la patogenia de la enfermedad en la que la activación del complemento es crucial, ha propiciado el desarrollo de ensayos clínicos para evaluar el tratamiento del COVID-19 grave con inhibidores del complemento. Los resultados del programa de uso compasivo italiano en 10 pacientes con insuficiencia respiratoria que requería soporte con CPAP sugieren una menor mortalidad y complicaciones crónicas en comparación con 65 pacientes de control (25). Pero hasta el momento no existen datos confirmatorios de ensayos clínicos aleatorizados que recomienden su uso, ni existe información sobre el posible papel de los inhibidores proximales del complemento (18).

Riesgo de trombosis en pacientes con HPN y COVID-19

Aunque no es bien conocida la fisiopatología de la trombosis en los pacientes con HPN, sí se correlaciona con el tamaño de la clona y el grado de hemólisis, disminuyendo el riesgo de forma sustancial en los pacientes en tratamiento con inhibidores del complemento. Por otra parte, como se ha comentado previamente, la trombosis en COVID-19 es de origen inflamatorio, teniendo un papel fundamental la activación del complemento.

A pesar de la publicación de un caso aislado (26), no se ha descrito un aumento de la incidencia de trombosis en pacientes con HPN e infección por SARS-CoV-2, ya estuvieran en tratamiento con inhibidores del complemento o no. Por tanto, no existe evidencia sobre la necesidad de realizar una trombopprofilaxis diferente en los pacientes con HPN infectados a la que se realiza en la población general con COVID-19 o en los pacientes con HPN y hemólisis crónica. Se recomienda el empleo de profilaxis antitrombótica (habitualmente con heparinas de bajo peso molecular) igual que en pacientes con COVID-19 y riesgo trombótico.

Resumen de recomendaciones

1. Los pacientes diagnosticados de HPN que se infectan por SARS-CoV-2 están en riesgo de sufrir crisis hemolíticas, en ocasiones graves.
2. Durante la infección del COVID-19 pueden desarrollarse otras complicaciones con las que debe realizarse el diagnóstico diferencial: AHAI y MAT.
3. Según la evidencia actual, los pacientes diagnosticados de HPN muestran un riesgo similar al de la población general, tanto de infección por SARS-CoV-2 como de desarrollar su forma grave, estén o no en tratamiento con inhibidores de C5.
4. Los datos preliminares de un posible papel terapéutico de los inhibidores de C5 en la infección COVID-19 deberían confirmarse en ensayos clínicos.
5. De acuerdo con la evidencia actual, los pacientes con COVID-19 positivos con HPN muestran un riesgo trombótico similar al de la población general. Por lo tanto, se recomienda el empleo de profilaxis antitrombótica de la misma forma que en pacientes con COVID-19 y riesgo trombótico.

Abreviaturas

ACE2: enzima convertidora de la angiotensina 2

ADC: citotoxicidad dependiente de anticuerpos

AHAI: anemia hemolítica autoinmune

AngII: angiotensina II

AT1R: receptores de angiotensina tipo 1

BK: bradisinina

BKR: receptores de bradiquinina

COVID-19: enfermedad infecciosa por coronavirus-19

CPAP: presión positiva continua de las vías respiratorias

CRP: proteína C reactiva

DABK: des-Arg9 bradiquinina

HMWK: cininógeno de alto peso molecular

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna

IL: interleucinas

KK: calicreína/cinina

MAC: complejo de ataque a la membrana

MAS: receptor de ensamblaje mitocondrial

MAT: microangiopatía trombótica

MBL: lectina de unión a manosa

NET: trampas extracelulares de neutrófilos

PMN: polimorfonuclear

PTI: trombocitopenia inmune primaria

RBC: glóbulos rojos

ROS: especies reactivas de oxígeno;

SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria del adulto

TF: factor tisular

TMPRSS2: proteasa transmembrana serina 2

tPA: activador del plasminógeno tisular

vWf: factor de von Willebrand

Bibliografía

1. Nilsson B, Persson B, Eriksson O, Fromell K, Hultström M, Frithiof R, et al. How the Innate Immune System of the Blood Contributes to Systemic Pathology in COVID-19-Induced ARDS and Provides Potential Targets for Treatment. *Front Immunol.* 2022 Mar 8;13:840137.
2. Ahmadi E, Bagherpour Z, Zarei E, Omidkhoda A. Pathological effects of SARS-CoV-2 on hematological and immunological cells: Alterations in count, morphology, and function. *Pathol Res Pract.* 2022 Mar;231:153782.
3. Al-Saadi EAKD, Abdulnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *J Clin Lab Anal.* 2022 Jan;36(1):e24064.
4. Bawiskar N, Talwar D, Acharya S, Kumar S. Hematological Manifestations of COVID-19 and Their Prognostic Significance in an Intensive Care Unit: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2021 Nov 25;13(11):e19887.
5. Korompoki E, Gavriatopoulou M, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA, Terpos E. Late-onset hematological complications post COVID-19: An emerging medical problem for the hematologist. *Am J Hematol.* 2022 Jan 1;97(1):119-28.
6. Mocan M, Chiorescu RM, Tirnovan A, Buksa BS, Farcaş AD. Severe Thrombocytopenia as a Manifestation of COVID-19 Infection. *J Clin Med.* 2022 Feb 18;11(4):1088.
7. Kurian CJ, French Z, Kukulich P, Lankiewicz M, Ghimire S, Maarouf OH, et al. Case series: coronavirus disease 2019 infection as a precipitant of atypical hemolytic uremic syndrome: two case reports. *J Med Case Rep.* 2021 Dec 13;15(1):587.
8. Plášek J, Gumulec J, Máca J, Škarda J, Procházka V, Grézl T, et al. COVID-19 associated coagulopathy: Mechanisms and host-directed treatment. *Am J Med Sci.* 2022 Jun;363(6):465-75.
9. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17:46-64.
10. Laali A, Kermanshah Z, Keyvani H, Kaveh V, Karampoor S. Idiopathic thrombocytopenic purpura as a hematologic manifestation of COVID-19 infection: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2021;34:101534.
11. AbouYabis AN, Bell GT. Hemolytic Anemia Complicating COVID-19 Infection. *J Hematol.* 2021 Oct;10(5):221-7.
12. Dawudi Y, Federici L, Debus J, Zucman N. Cold agglutinin disease secondary to severe SARS-CoV-2 treated with eculizumab. *BMJ Case Rep.* 2022 Apr 29;15(4):e242937.
13. Altonen BL, Arreglado TM, Leroux O, Murray-Ramcharan M, Engdahl R. Characteristics, comorbidities and survival analysis of young adults hospitalized with COVID-19 in New York City. *PLoS One.* 2020;15(12): e0243343.
14. Cataño-Correa JC, Cardona-Arias JA, Porras-Mancilla JP, Tabares-García M. Comparison of Survival and Clinical Profile of Adults with COVID-19 Hospitalized in Two Clinics in Medellín, Colombia. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2022;9(2):11-19.
15. Fattizzo B, Pasquale R, Bellani V, Barcellini W, Kulasekararaj AG. Complement Mediated Hemolytic Anemias in the COVID-19 Era: Case Series and Review of the Literature. *Front Immunol.* 2021 Nov 25;12:791429.
16. Kulasekararaj AG, Lazana I, Large J, Posadas K, Eagleton H, Lord Villajin J, et al. Terminal complement inhibition dampens the inflammation during COVID-19. *Br J Haematol.* 2020 Aug;190(3):e141-e143.
17. Estival P, Colás B, Dai Y, Gonzalez FA. SARS-CoV-2 Infection in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM.* 2020;137(03):281-5.
18. Araten DJ, Belmont HM, Schaefer-Cuttillo J, Iyengar A, Mattoo A, Reddy R. Mild Clinical Course of COVID-19 in 3 Patients Receiving Therapeutic Monoclonal Antibodies Targeting C5 Complement for Hematologic Disorders. *Am J Case Rep.* 2020 Sep 12;21:e927418.
19. Hines A, Hakim N, Barrientos J. COVID-19 infection presenting as paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Case Rep.* 2021 Aug 21;9(8):e04636.
20. Otieno SB, Altahan A, Kaweeta F, Karri S, Alnoor F, Johnson R. Severe Hemolysis in a COVID-19 Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Case Rep Hematol.* 2021 Jul 13;2021:6619177.
21. Sokol J, Nehaj F, Mogan M, Lisa L, Stasko J. COVID19 infection in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021 May 21;100(20):e25456.
22. Pike A, Muus P, Munir T, Mitchell L, Arnold L, Riley K, et al. COVID-19 infection in patients on anti-complement therapy: The Leeds National Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria service experience. *Br J Haematol.* 2020 Oct;191(1):e1-e4.

23. Shikdar S, Borogovac A, Mohamad E, Khawandanah M. COVID19 infection in a patient undergoing treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) with Ravulizumab. *Thromb J.* 2021 Oct 21;19(1):75.
24. Barcellini W, Fattizzo B, Giannotta JA, Quattrocchi L, Aydin S, Barone F, et al. COVID-19 in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: an Italian multicentre survey. *Br J Haematol.* 2021 Sep;194(5):854-6.
25. Ruggenti P, Di Marco F, Cortinovis M, Lorini L, Sala S, Novelli L, et al. Eculizumab in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) requiring continuous positive airway pressure ventilator support: Retrospective cohort study. *PLoS One.* 2021 Dec 20;16(12):e0261113.
26. Pravdic Z, Mitrovic M, Bogdanovic A, Virijevic M, Sabljic N, Pantic N, et al. COVID-19 Presented with Deep Vein Thrombosis in a Patient with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Hamostaseologie.* 2021 Oct;41(5):397-9.

Capítulo 2

Alteraciones hematológicas por vacunas anti-sars-COV-2 en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

En los ensayos clínicos de las vacunas contra SARS-CoV-2 se describieron pocas complicaciones hematológicas. Sin embargo, en vida real comenzaron a comunicarse efectos adversos hematológicos, aunque generalmente casos aislados. Entre los más descritos están los inflamatorios (linfadenopatías, síndrome hemofagocítico), las alteraciones autoinmunes y la activación del complemento (1-8).

Aunque las vacunaciones pueden amplificar la activación del complemento, como se describe para la vacuna contra el meningococo del serogrupo B (9), los brotes hemolíticos o exacerbaciones en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) tras las vacunaciones son raros. Únicamente se han descrito casos aislados, como por ejemplo tras la vacunación antigripal (10).

En el caso de las vacunaciones contra SARS-CoV-2 en los pacientes con HPN, se han descrito casos aislados de brotes hemolíticos/exacerbaciones de la HPN tras la vacunación en vida real (11-13). Sin embargo, la etiología no está clara. Las vacunas basadas en ARNm provocan el reconocimiento inmunitario a través de la proteína de la espícula (proteína S) del SARS-CoV-2, ocasionando la respuesta inmune. Yu *et al.* describieron que la proteína S era capaz de activar la vía alternativa del complemento, al competir con el factor H para unirse al sulfato de heparina, lo que podría ocasionar la exacerbación de la HPN (14). Por otro lado, Gerber *et al.* demostraron, en un estudio *ex vivo*, que la adición de la proteína S no aumentaba la hemólisis de los eritrocitos HPN, concluyendo que la exacerbación o brote hemolítico podría ocurrir por la activación de la vía clásica tras la generación de anticuerpos (Ac) posterior a la vacunación (12).

Se han hecho estudios para valorar la incidencia de las exacerbaciones tras la vacunación contra SARS-CoV-2. La serie más extensa es la del grupo italiano publicada por Giannotta *et al.* (15). Se incluyeron los datos de pacientes con HPN de 8 instituciones italianas que recibieron vacunas contra el SARS-CoV-2 desde el 2 de enero de 2021 hasta el 31 de enero de 2022. Se administraron en total 240 dosis de vacunas (Comirnaty/Pfizer-BioNTech n = 179, mRNA-1.273/Moderna n = 57 y ChAdOx1 nCov-19/AstraZeneca n = 4). Se registraron los síntomas tanto relacionados con la vacuna como con la HPN, y se hicieron estudios analíticos antes y de 7 a 10 días después de cada dosis de vacuna. Se registraron 87 pacientes con HPN que recibieron la vacuna contra el SARS-CoV-2 (mediana de edad 47,5 años, 57% mujeres). De estos, el 80% recibían terapia de inhibición del complemento anti-C5 (46 eculizumab, 15 ravulizumab y 3 crovalimab). Además, 3 de estos pacientes recibían terapia combinada con inhibidor oral antifactor D, y otros 3 pacientes recibían solo agente antifactor B oral. De los pacientes observados, solo un 13,8% (12 pacientes) sufrieron crisis/exacerbaciones hemolíticas y la mayoría de ellas (10 pacientes) ocurrieron tras la segunda/tercera dosis, generalmente dentro de las 24 a 48 horas tras la vacunación. Nueve episodios ocurrieron tras las vacunas de Moderna, mientras que 4 ocurrieron después de las vacunas de Pfizer. De estos pacientes, solo 3 sufrieron una crisis grave que requirió de terapia de soporte y hospitalización (Tabla I). En ninguno de los casos la terapia anticomplemento fue modificada o discontinuada, y no se asoció con una disminución en el título de anticuerpos frente a la vacuna (15).

Tabla I. Estudio observacional italiano: Características HPN que experimentan hemólisis intercurrente/exacerbación de hemólisis después de la vacunación contra el SARS-CoV-2 (15).

Paciente	Edad/ Sexo	Tipo de HPN	Terapia anticomple- mento	Hb de partida (g/dl)/LDH (x LSN)	Tipo de vacuna, dosis	Hb nadir (g/dl)/LDH cenit (x LSN)	Clasificación crisis hemolíticas	Tiempo hasta la crisis hemolítica (días tras la vacunación)	Tratamiento aplicado	Resultado
1	46/F	Asociado a IM	Revalizumab SC semanal	9,2/1,02	Moderna, 2 [^]	6,7/2,1	Clinica	1	Hospitalización, antibióticos IV, profilaxix HBPM, rhEPO 40.000 UI/ semana	Dado de alta tras 5 días. Hb 8,9 g/dl
2	28/M	Hemolítica	Eculizumab	10,8/1,08	Moderna, 1 [^]	6,5/1,87	Clinica	2	2 unidades de GRE	Resuelto en 48 horas
3	27/F	Hemolítica	Eculizumab	9,8/0,9	Moderna, 3 [^]	7,7/1,16	Clinica	1	-	Resuelto en 72 horas
4	62/M	Hemolítica	Iptacopan 2/día	14,2/1,34	Moderna, 1 [^]	12,7/1,43	Subclínica	10	Hospitalización por ITU febril concomitante, sin cambios en el tratamiento de HPN	La ITU respondió a antibióticos IV, dado de alta tras 6 días
5	55/M	Hemolítica	Revalizumab SC semanal	14,1/0,85	Moderna, 2 [^]	13,9/1,1	Subclínica	1	-	Orina oscura resuelto en 24 horas
6	18/M	Hemolítica	Eculizumab	12,9/1,76	Pfizer, 1 [^]	11,1/2	Subclínica	2	-	Resuelto en 24 horas
7	49/M	Hemolítica	Eculizumab	11/1,1	Moderna, 2 [^]	9,6/1,32	Subclínica	1	-	Resuelto en 24 horas
8	55/F	Hemolítica	Eculizumab	8,8/1,28	Moderna, 2 [^]	8,3/1,57	Subclínica	1	-	Resuelto en 24 horas
9	39/F	Hemolítica	Eculizumab	11,5/0,87	Moderna, 2 [^]	10,4/1,02	Subclínica	1	-	Resuelto en 24 horas
10	30/F	Asociado a IM	Eculizumab	10/1,14	Pfizer, 3 [^]	9,6/1,3	Subclínica	1	-	Resuelto en 24 horas
11	54/F	Asociado a IM	-	12,3/5,4 12/4,7	Pfizer, 2 [^] Moderna, 3 [^]	12,7/9,7 11,5/5,5	Subclínica	2 1	- -	Resuelto en 24 horas Resuelto en 24 horas
12	60/M	Hemolítica	-	10,3/6,4	Pfizer, 3 [^]	8,9/7,2	Subclínica	1	-	Resuelto en 24 horas

Abreviaturas: GRE, glóbulos rojos empaquetados; Hb, hemoglobina; HBPM, heparina de bajo peso molecular; HPN, hemoglobinuria paroxística nocturna; IM, insuficiencia medular; ITU, infección del tracto urinario; IV, intravenosa; LDH, lactato deshidrogenasa; LSN, límite superior de la normalidad; rhEPO, eritropoyetina recombinante humana; SC, subcutáneo; UI, unidades internacionales;

La frecuencia de los brotes hemolíticos después de la vacuna es mayor que la reportada durante el COVID-19 (2,5%) (16). Sin embargo, se recomienda la vacunación ya que, si valoramos el riesgo beneficio de la infección por COVID-19, la vacuna ocasiona una hemólisis leve en la mayoría de los casos y, además, en una situación en la que paciente y médico están más expectantes.

Resumen de recomendaciones

1. En los pacientes con HPN pueden ocurrir brotes hemolíticos/exacerbaciones de la HPN tras la vacunación contra SARS-CoV-2.
2. La mayoría de ellas fueron leves (sin requerir hospitalización) y ocurrieron tras la segunda/tercera dosis, generalmente dentro de las 24 a 48 horas tras la vacunación.
3. La terapia anticomplemento no se asocia con una disminución en el título de anticuerpos frente a la vacuna, por lo que no se considera necesario modificar la terapia.
4. Tras la valoración del riesgo beneficio, se recomienda la vacunación frente a SARS-CoV-2 de los pacientes HPN, de la misma forma que la población general.
5. Se recomienda realizar una educación al paciente de los signos de alarma, así como un control clínico-analítico en la primera semana después de la vacunación.

Abreviaturas

COVID-19: enfermedad infecciosa por coronavirus-19

GRE: glóbulos rojos empaquetados

Hb: hemoglobina

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna

IM: insuficiencia medular

ITU: infección del tracto urinario

IV: intravenosa

LDH: lactato deshidrogenasa

LSN: límite superior de la normalidad

rhEPO: eritropoyetina recombinante humana

SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2

SC: subcutáneo

UI: unidades internacionales

Bibliografía

1. Moreira ED Jr, Kitchin N, Xu X, Dychter SS, Lockhart S, Gurtman A, et al. Safety and Efficacy of a Third Dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2022 Mar 23. Epub ahead of print.
2. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1078-90.
3. Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*. 2022 Apr;165(4):386-401.
4. McIntosh LJ, Bankier AA, Vijayaraghavan GR, Licho R, Rosen MP. COVID-19 vaccination-related uptake on FDG PET/CT: An emerging dilemma and suggestions for management. *Am J Roentgenol*. 2021;217:975-83.
5. Baek DW, Hwang S, Kim J, Lee JM, Cho HJ, Moon JH, et al. Patients presenting high fever with lymphadenopathy after COVID-19 vaccination were diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54:303-7.
6. Velikova T, Georgiev T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol Int*. 2021;41:509-18.
7. Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol*. 2022;9:e73-e80
8. Fattizzo B, Pasquale R, Bellani V, Barcellini W, Kulasekararaj AG. Complement Mediated Hemolytic Anemias in the COVID-19 Era: Case Series and Review of the Literature. *Front Immunol*. 2021;12:791429
9. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a consensus statement of the Canadian PNH network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019;102:36-52
10. Green H, Eliakim-Raz N, Zimra Y, Gafer-Gvili A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed after influenza vaccine: coincidence or consequence? *Isr Med Assoc J*. 2014;16(2):122-24.
11. Portuguese AJ, Sunga C, Kruse-Jarres R, Gernsheimer T, Abkowitz J. Autoimmune- and complement-mediated hematologic condition recrudescence following SARS-CoV-2 vaccination. *Blood Adv*. 2021;5:2794-8.
12. Gerber GF, Yuan XYUJ, Cher BAY, Braunstein EM, Chaturvedi S, Brodsky RA. COVID-19 vaccines induce severe hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137:3670-3.
13. Fattizzo B, Pasquale R, Bellani V, Barcellini W, Kulasekararaj AG. Complement mediated hemolytic anemias in the COVID-19 era: case series and review of the literature. *Front Immunol*. 2021;12:791429.
14. Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood*. 2020 Oct 29;136(18):2080-9
15. Giannotta JA, Fattizzo B, Bortolotti M, Girmenia C, Ielo C, Metafuni E, et al. SARS-CoV-2 vaccination in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An Italian multicenter survey. *Am J Hematol*. 2022 Jul;97(7):E229-E232.
16. Barcellini W, Fattizzo B, Giannotta JA, Quattrocchi L, Aydin S, Barone F, et al. COVID-19 in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: an Italian multicentre survey. *Br J Haematol*. 2021 Sep;194(5):854-6.

Capítulo 3

Recomendaciones en el manejo de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna clásica en el contexto de la vacunación y el COVID-19

1. Enfermedad por coronavirus en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna clásica

Actualmente, la mayoría de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) clásica se tratan con fármacos dirigidos a la cascada del complemento, como eculizumab. Además, aunque eculizumab no tiene un efecto negativo directo sobre el COVID-19 (1,2), es un fenómeno bien conocido que las condiciones amplificadoras del complemento como infección, cirugía o embarazo pueden desencadenar una hemólisis de brecha farmacodinámica (3).

Así, se han comunicado complicaciones graves de la HPN subyacente en pacientes que reciben eculizumab al contraer el COVID-19 (4-7) y que se comenta con detalle en otros capítulos de esta monografía (Capítulo 1). Sin embargo, no existen estudios concluyentes que demuestren el papel de los inhibidores del complemento en el contexto de la infección. Por lo tanto, y en consonancia con este riesgo, la infección por coronavirus puede ser el motivo para iniciar tratamiento con eculizumab en pacientes que aún no lo habían iniciado, o de adelanto de dosis o administración de dosis extra en pacientes que ya reciben agentes bloqueadores del sistema del complemento (5,7).

2. Vacunación frente a COVID en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna clásica

Respecto a la inmunización para COVID-19 en pacientes con HPN, se considera que las vacunas para COVID-19 no están contraindicadas y deben ser recomendadas para estos pacientes, incluyendo los que han tenido infección por COVID-19. No obstante, inicialmente se plantearon dudas sobre su seguridad y eficacia. En primer lugar, hay que considerar que al ser la HPN una enfermedad grave y muy poco frecuente, los pacientes con HPN no están representados en los ensayos clínicos de las vacunas más usadas en nuestro medio como COMIRNATY (Pfizer-BioNTech), SPIKEVAX (Moderna) y VAXZEVRIA (AstraZeneca). Por tanto, se desconoce con exactitud si las vacunas para COVID-19 disponibles actualmente son tan eficaces para pacientes con HPN como para la población de participantes en el ensayo. Sin embargo, no hay nada relacionado con la HPN que sugiera que las vacunas sean menos eficaces o seguras para las personas con HPN que para la población general. La evidencia disponible demuestra que las vacunas basadas en ARNm, que producen la expresión transitoria de la proteína S, son muy eficaces para prevenir la infección grave (8,9).

A su vez, las vacunas de ARNm (COMIRNATY [Pfizer-BioNTech] y SPIKEVAX [Moderna]) no son vacunas con virus vivos y VAXZEVRIA (AstraZeneca) es una vacuna de adenovirus de replicación defectuosa. Por tanto, no suponen un riesgo infeccioso adicional para los pacientes con HPN que reciben tratamiento bloqueante del sistema de defensa del complemento.

Las reacciones a las vacunas frente al COVID-19 son generalmente leves, y han sido descritas en profundidad (<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccine-weekly-surveillance-reports>) gracias a dos efectos:

- La intensa atención (incluso mediática) depositada en estos eventos.
- El hecho de haber sido administrada a cientos de millones de individuos dentro de una campaña global y masiva de inmunización.

Por tanto, es posible que en ciertos casos clínicamente significativos de reacciones adversas a las vacunas el incremento de la amplificación del complemento podría causar graves efectos en enfermedades como la HPN (10).

La hemólisis observada tras la vacunación para COVID-19, que se ha descrito también en pacientes tratados con ravulizumab, apoya el mecanismo de hemólisis de brecha farmacodinámica comentado anteriormente. Como principio básico de recomendación, los médicos y los pacientes deberían ser conscientes de esta posibilidad de sufrir un efecto adverso grave y los pacientes deberían ser educados para comunicar cualquier síntoma posvacunación que pudiera indicar la aparición de alguna de estas complicaciones. En esta línea, las últimas recomendaciones publicadas aconsejan la vacunación en las 4 semanas siguientes a la última infusión de ravulizumab y en la semana siguiente a la infusión de eculizumab, además de una hidratación óptima en estos pacientes. Las reacciones adversas parecen ser de duración limitada y pueden tratarse con cuidados de soporte y transfusiones si es necesario (11).

Resumen de recomendaciones

Tabla I. Resumen de recomendaciones en el manejo de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna clásica en el contexto de la vacunación y el COVID-19

HPN	Paciente que está recibiendo terapia anticomplemento	Paciente sin tratamiento anticomplemento
Infección COVID-19	Considerar adelanto de dosis o dosis extra	Considerar inicio urgente de tratamiento
Vacunación	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento con eculizumab: 1ª semana postadministración • Tratamiento con ravulizumab: primeras 4 semanas postadministración • Educación del paciente • Hidratación abundante • Control de parámetros de hemólisis en la primera semana postadministración 	<ul style="list-style-type: none"> • Educación del paciente • Hidratación abundante • Control de parámetros de hemólisis en la primera semana postadministración

Abreviaturas

ARNm: ácido ribonucleico mensajero
COVID-19: enfermedad infecciosa por coronavirus-19

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna
SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2

Bibliografía

1. Chauhan AJ, Wiffen LH, Brown TP. COVID-19: a collision of complement, coagulation and inflammatory pathways. *J Thrombos Hemostas*. 2020;19:2110-17.
2. Fattizzo B, Pasquale R, Bellani V, Barcellini W, Kulasekararaj AG. Complement Mediated Hemolytic Anemias in the COVID-19 Era: Case Series and Review of the Literature. *Front Immunol*. 2021;12:791429.
3. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157.
4. Genthon A, Chiarabini T, Baylac P, Valin N, Urbina T, Pacanowski J, et al. Severe COVID-19 infection in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on eculizumab therapy. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(6):1502-5.
5. Annane D, Heming N, Grimaldi-Bensouda L, Frémeaux-Bacchi V, Vigan M, Roux AL, et al. Eculizumab as an emergency treatment for adult patients with severe COVID_19 in the intensive care unit: a proof-of-concept study. *E Clinical Medicine*. 2020;29:100590.
6. Pravdic Z, Mitrovic M, Bogdanovic A, Virijevic M, Sabljic N, Pantic N, et al. COVID-19 Presented with Deep Vein Thrombosis in a Patient with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Hamostaseologie*. 2021;41(5):397-9.
7. Schüller H, Klein F, Lübbert M, Prager EP. Hemolytic crisis in a patient treated with eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria possibly triggered by SARS-CoV-2 (COVID-19): a case report. *Ann Hematol*. 2021;100(3):841-2.
8. Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
9. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al; COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16.
10. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137(10):1304-9.
11. Gerber GF, Yuan X, Yu J, Cher BAY, Braunstein EM, Chaturvedi S, et al. COVID-19 vaccines induce severe hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137(26):3670-3.

Capítulo 4

Manejo y consideraciones respecto a la vacunación en pacientes con insuficiencia medular adquirida

En 2020 se publicó un metaanálisis de 34 estudios que incluyó 3.377 pacientes, de los cuales, 231 tenían insuficiencia medular adquirida (incluyendo aplasia medular y síndrome mielodisplásico) (1). La mortalidad general fue muy alta (34%), con una fuerte influencia de la edad (> 60 años: 47%; < 18 años: 4%) y de la hemopatía de base (insuficiencia medular adquirida: 53%). La altísima letalidad está posiblemente relacionada con el gran número de pacientes hospitalizados incluidos en los estudios analizados. Estos datos sugieren que los pacientes con insuficiencia medular son particularmente vulnerables al COVID-19. Para tratar de cuantificar los riesgos de infección por el SAR-CoV-2 en caso de exposición y de desarrollar una forma grave de la enfermedad en caso de infección, se ha propuesto un sistema de puntuación de vulnerabilidad para pacientes con aplasia medular (Tabla I). Según este sistema, los pacientes se agruparían en 3 categorías: bajo riesgo (0), riesgo intermedio (1-2) y alto riesgo (> 2) (2).

Tabla I. Propuesta de estratificación de riesgo de vulnerabilidad a la infección por COVID-19 para pacientes con aplasia medular (2).

Variable	Riesgo		
	0	1	2
Edad (años)	< 55	55-65	> 65
Comorbilidades	No	1	> 2
Leucocitos (x 10 ⁹ /l)	4-10		< 4
Linfocitos (x 10 ⁹ /l)	> 1		
TIS o TH	No		Sí

Abreviaturas: TIS, tratamiento inmunosupresor; TH, trasplante hematopoyético

1. Manejo terapéutico de la insuficiencia medular en pacientes con COVID-19

Las manifestaciones primarias de la infección por SARS-CoV-2 se presentan a nivel del tracto respiratorio. Sin embargo, otros aparatos y sistemas, como el hematopoyético, pueden verse involucrados, tal como se ha descrito anteriormente (capítulo 1). Sin embargo, las citopenias referidas en dicho apartado no suelen tener un tratamiento médico específico, más allá del propio COVID-19 y la terapia de soporte. En lo relativo a los factores estimulantes, el uso de eritropoyetina (EPO) parece avalado e incluso recomendado por la literatura en pacientes con COVID-19 y anemia (3,4). Por el contrario, el empleo de G-CSF es controvertido, ya que se ha

hipotetizado que podría provocar un empeoramiento del estado clínico y respiratorio de los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 (5). En el contexto de las manifestaciones autoinmunes que pueden presentarse durante la fase aguda del COVID-19, el uso de rituximab no está suficientemente estudiado, por lo que parece sensato no emplearlo o, al menos, ser extremadamente cauto en su empleo.

A raíz de la comunicación de algunos casos clínicos, se ha hipotetizado que el coronavirus de Wuhan podría contribuir, a través de un mecanismo patogénico inmunomediado, al desarrollo de una **aplasia medular (AM)**. Aunque la relación causal entre el SARS-CoV-2 y el fallo medular no se ha establecido con certeza (6,7). En todo caso, el manejo terapéutico de la insuficiencia medular no diferiría del habitual. A continuación, se resume el papel de los principales agentes en el manejo de la aplasia medular (asociada o no a HPN) en el momento actual de la pandemia por COVID-19 (Tabla II).

Tabla II. Resumen del papel de los principales agentes terapéuticos en el manejo de la aplasia medular (asociada o no a HPN) en el momento actual de la pandemia por COVID-19

Agentes terapéuticos	Uso para el manejo de la AM
Inhibidores de la calcineurina (ICN)	CsA y tacrolimus adecuados
Eltrombopag (EPAG)	Adecuado
Globulina antitimocítica (ATG)	Actualmente es adecuado (si la relación riesgo/beneficio esperada es favorable)
Triple terapia (ATG/CsA/EPAG)	Priorizar siempre que sea posible
Trasplante de médula ósea (TMO)	Priorizar en los pacientes candidatos

Fuente: Elaboración propia.

Inhibidores de la calcineurina (ICN)

Su empleo no está desaconsejado, e incluso podría ejercer un efecto protector frente al desarrollo de las formas más graves del COVID-19. Esto parece deberse a su potencial efecto inhibidor de la replicación viral y, sobre todo, a la modulación de la respuesta inmune excesiva del huésped frente a la infección. Por tanto, el uso de ciclosporina A (CsA) o tacrolimus sería adecuado para los pacientes que lo requieran (8-10).

Eltrombopag (EPAG)

No se han reportado efectos adversos de EPAG sobre la evolución de la infección por SARS-CoV-2, por lo que en general debe considerarse un fármaco seguro en este contexto.

Globulina antitimocítica (ATG)

El incremento de la morbilidad infecciosa es un efecto adverso bien conocido del uso de ATG. No existen, sin embargo, datos específicos con respecto al SARS-CoV-2. Con todo, aunque durante las primeras fases de la pandemia parecía lógico limitar su administración, en el momento actual parece razonable su uso, siempre que la relación riesgo/beneficio esperada sea favorable.

Triple terapia (ATG/CsA/EPAG)

El empleo de esta combinación de fármacos ha redundado en los mejores resultados en AM, en el menor tiempo. Por tanto, el empleo de la triple terapia en las distintas líneas debe ser una prioridad, siempre que sea posible.

Trasplante de médula ósea (TMO)

El TMO de hermano HLA idéntico es el tratamiento de elección de primera línea de los pacientes menores de 40 años con AM (+/- HPN) muy grave (neutrófilos < 200/ μ l), grave (neutrófilos 200-500/ μ l) y menos grave (neutrófilos > 500/ μ l), con requerimientos transfusionales por citopenias de origen central y/o infecciones. El TMO debe ofrecerse con inmediatez a los pacientes de nuevo diagnóstico y a aquellos que hubieran podido quedar en espera durante el periodo pasado. Por lo que, cuanto antes sean trasplantados los pacientes candidatos, mejor para sus opciones de curación (9,10).

2. Vacunaciones en pacientes con fallo medular

Las consideraciones sobre el papel de las vacunas en los pacientes con fallo medular son diferentes según el tratamiento que reciban o hayan recibido: tratamiento inmunosupresor (TIS) o trasplante hematopoyético (TH) (11).

En general, el recibir TIS no debe afectar a la decisión de administrar las vacunas no vivas (inactivadas, de subunidades, recombinantes, polisacáridas o combinadas) que sean necesarias. El TIS puede reducir la antigenicidad de la vacuna y atenuar la respuesta inmune, pero generalmente se mantiene el beneficio protector, por lo que su empleo es recomendable. Por ejemplo, en este grupo se encuentran las vacunas frente al SARS-CoV-2 o la gripe. Por el contrario, el uso de vacunas vivas atenuadas en pacientes que reciben o han recibido TIS debe considerarse cuidadosamente y, de forma individual, entre el hematólogo y el especialista en Medicina Preventiva. Los dos fármacos inmunosupresores más frecuentemente empleados en AM son la globulina antitimocítica (ATG) y los inhibidores de la calcineurina (ICN) (ciclosporina A [CsA] y tacrolimus). En los pacientes que han recibido ATG, no se espera una respuesta inmune adecuada a la vacunación hasta pasados 3 meses del inicio del tratamiento. Por tanto, sería razonable administrar las vacunas frente a COVID-19 y otras vacunas no vivas que estuvieran indicadas, a partir del día +90. Aunque algunos autores prolongan este periodo a 180 días postratamiento. Con respecto a los ICN, existen series de pacientes publicadas con varios tipos de procesos autoinmunes en tratamiento con estos agentes, en los que se evidencian buenos niveles de eficacia y tolerancia a la administración de distintos tipos de vacunas no vivas (12-16).

En el caso de los pacientes sometidos a TH, las vacunaciones y revacunaciones deben hacerse según las recomendaciones internacionales. En lo relativo a la vacunación frente al SARS-CoV-2, existen suficientes datos de eficacia y seguridad en los pacientes trasplantados como para recomendar encarecidamente su empleo a partir del día +90 con el fin de disminuir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el COVID-19 (17).

Se han observado casos anecdóticos en los que una vacuna puede haber actuado como desencadenante (*trigger*) para el debut o la recaída de un fallo medular. Este raro fenómeno, también descrito con infecciones víricas, no debe oscurecer el importantísimo papel de la vacunación en la población general y en los pacientes con fallo medular. El balance riesgo/beneficio de la inmunización activa frente a COVID-19 y otros patógenos está bien demostrado y ha salvado, sin ninguna duda, millones de vidas de seres humanos (12-16).

Resumen de recomendaciones (Tabla III)

1. El empleo de inhibidores de la calcineurina (ICN: ciclosporina A, tacrolimus) y eltrombopag no está desaconsejado en pacientes con COVID-19.
2. El incremento de la morbilidad infecciosa es un efecto adverso bien conocido del uso de globulina antitimocítica (ATG), aunque no existen datos específicos con respecto al SARS-CoV-2. Con todo, en el momento actual es razonable su empleo en los casos en los que esté indicado.
3. El trasplante de médula ósea debe ofrecerse a los pacientes con fallo medular en los que esté indicado, a pesar de la persistencia de la pandemia.
4. Se han evidenciado buenos niveles de eficacia y tolerancia tras la administración de distintos tipos de vacunas no vivas a pacientes en tratamiento con ICN.

Tabla III. Resumen de recomendaciones para la vacunación de pacientes con fallo medular

Tratamiento inmunosupresor (TIS)	Trasplante hematopoyético (TH)
Generalidades	Vacunaciones y revacunaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda emplear el TIS pese a reducir la antigenicidad de la vacuna. • Administrar las vacunas no vivas necesarias (COVID-19 o gripe). • El uso de vacunas vivas atenuadas debe consensuarse en cada caso por el hematólogo y especialista en Medicina Preventiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguir las recomendaciones internacionales.
Principales agentes terapéuticos	Vacunación frente al SARS-CoV-2
<ul style="list-style-type: none"> • Globulina antitimocítica (ATG): administrar las vacunas frente a COVID-19 y otras vacunas no vivas que estuvieran indicadas, a partir del día +90. • Inhibidores de la calcineurina (CsA, tacrolimus): existe evidencia de buenos niveles de eficacia y tolerancia a la administración de distintos tipos de vacunas no vivas en procesos autoinmunes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suficientes datos de eficacia y seguridad en los pacientes trasplantados. • Muy recomendable para disminuir la morbimortalidad relacionada por COVID-19. • A partir de día +90 del TH.

Fuente: elaboración propia. Abreviaturas: ATG, globulina antitimocítica; COVID-19, enfermedad infecciosa por coronavirus-19; CsA, ciclosporina A; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2; TIS, tratamiento inmunosupresor; TH, trasplante hematopoyético.

Abreviaturas

AM: aplasia medular

ATG: globulina antitimocítica

COVID-19: enfermedad infecciosa por coronavirus-19

CsA: ciclosporina A

EPAG: eltrombopag

EPO: eritropoyetina

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

HLA: antígenos leucocitarios humanos

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna

ICN: inhibidores de la calcineurina

SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2

TIS: tratamiento inmunosupresor

TH: trasplante hematopoyético

TMO: trasplante de médula ósea

Bibliografía

1. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, *et al*. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020;136(25):2881-92.
2. Khaled SA, Hafez AA. Aplastic anemia and COVID-19: how to break the vicious circuit? *Am J Blood Res*. 2020 Aug 25;10(4):60-7.
3. Sahebnasagh A, Mojtahedzadeh M, Najmeddin F, Najafi A, Safdari M, Rezai Ghaleno H, *et al*. A Perspective on Erythropoietin as a Potential Adjuvant Therapy for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with COVID-19. *Arch Med Res*. 2020 Oct;51(7):631-5.
4. Ehrenreich H, Weissenborn K, Begemann M, Busch M, Vieta E, Miskowiak KW, *et al*. Erythropoietin as candidate for supportive treatment of severe COVID-19. *Mol Med*. 2020 Jun 16;26(1):58.
5. Morjaria S, Zhang A, Kaltsas Md A, Parameswaran R, Patel D, Zhou W, *et al*. The Effect of Neutropenia and Filgrastim (G-CSF) in Cancer Patients With COVID-19 Infection. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Aug 15:2020.08.13.20174565.
6. Paton C, *et al*. COVID-19 infection in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2021 Jun;193(5):902-5.
7. Chakravarthy R, Murphy ML, Ann Thompson M, McDaniel HL, Zarnegar-Lumley S, Borinstein SC. SARS-CoV-2 infection coincident with newly diagnosed severe aplastic anemia: A report of two cases. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Apr;69(4):e29433.
8. Sanchez-Pernaute O, Romero-Bueno FI, Selva-O'Callaghan A. Why choose cyclosporin A as first-line therapy in COVID-19 pneumonia. *Reumatol Clin*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2020.03.001>
9. Vallejo C. Aplasia medular adquirida. En: *Manual de eritropatología*. Madrid: Ambos Ed; 2017.
10. Vallejo C. Management of aplastic anemia during the phase of defervescence of the COVID-19 pandemic. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jul 23;157(2):89-90.
11. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, *et al*; British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016 Jan;172(2):187-207.
12. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, *et al*. Vaccination Guidelines for Patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies. *J Cutan Med Surg*. 2019 Jan/Feb;23(1):50-74.
13. American Society of Hematology. COVID-19 Resources. COVID-19 and Aplastic Anemia: Frequently Asked Questions (Version 2.0; last updated)
14. Risitano A, Dufour C, Peffault de Latour R. COVID-19 - Bone Marrow Failure and PNH Recommendations On behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Disponible en: <https://www.ebmt.org/ebmt/documents/covid-19-bone-marrow-failure-and-pnh>
15. AAMD International Foundation. Guidance for Bone Marrow Failure Patients to Protect Against Coronavirus (COVID-19); 2021. Disponible en: <https://www.aamds.org/education/covid-19>
16. Eberhardt CS, Balletto E, Cornberg M, Mikulska M. Coronavirus disease 2019 vaccination in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2021 Aug 1;34(4):275-287.
17. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, *et al*; European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun;19(6):e200-e212.

Recomendaciones para facultativos

Se debe tener en cuenta la epidemiología del COVID-19 en cada momento. Con la experiencia adquirida y la evolución de la enfermedad hasta el momento, estas serían algunas de las recomendaciones generales:

1. ¿Qué medidas de actuación se recomiendan para pacientes con HPN e infección por COVID-19 que presenten una crisis hemolítica grave o hemólisis en brecha y están en tratamiento con inhibidores del complemento?

- Considerar la **urgencia médica** de la situación.
- Valorar **adelantar o iniciar el tratamiento** con un agente bloqueante del complemento que esté disponible.
- Iniciar las **medidas de soporte**.
- En el momento agudo, el tratamiento más práctico se considera eculizumab.

2. ¿Qué se recomienda a los profesionales implicados en el manejo de un paciente con HPN y COVID-19 grave?

- Considerar al paciente como una **situación protrombótica**, particularmente si el paciente no tiene un inhibidor de C5, C3 o de factor DOB.
- **Vigilar la hemólisis** de brecha (LDH, bilirrubina).
- **Continuar tratamiento** y, en caso necesario, adelantarlo o iniciarlo.

3. ¿En qué pacientes con HPN se recomendaría tromboprofilaxis?

Seguir recomendaciones generales para COVID-19 y HPN.

Ante COVID-19 sintomática:

- El paciente no tratado probablemente necesitará tromboprofilaxis hasta que se tome la decisión de iniciar el tratamiento.
- Si el paciente está tratado y controlado, evaluar las circunstancias personales.

Ante COVID-19 asintomática no se recomienda la tromboprofilaxis.

4. ¿Qué medidas de actuación habría que tomar en caso de brote hemolítico grave o exacerbación de la HPN tras la vacunación?

Es indiferente si el brote ha sido ocasionado por la infección o la vacuna. Se seguiría la misma pauta de actuación de la pregunta 1.

5. ¿Qué se recomienda incluir en el control analítico posvacunación de los pacientes con HPN?

- Control clínico-analítico a los 7 días: LDH, hemograma, función renal, bilirrubina y análisis de orina.

6. ¿Qué recomendarían en caso de que la vacuna frente a SARS-CoV-2 haya desencadenado debut o recaída de fallo medular?

- Si sucede, habría que tratarlo.
- Si hay una relación causal entre la vacuna y el debut o recaída de fallo medular, no se debe volver a utilizar en ese paciente. Podría utilizarse otra vacuna para las siguientes dosis, pero se desconoce si otros tipos de vacunas producirían la misma reacción. Sería necesario evaluar cada caso.

Recomendaciones para pacientes

Pacientes con HPN sin infección por COVID-19:

- Pautas de comportamiento de la población general.
- Vacunación.
- Continuación del tratamiento.
- Ante un síntoma de la infección, descartar COVID-19.
- Concienciar al paciente de que el riesgo de contraer la enfermedad o el riesgo de gravedad no está asociado al HPN ni a su tratamiento. Sin embargo, pueden aparecer complicaciones específicas de la interacción entre ambas enfermedades.

Pacientes con HPN con infección por COVID-19 leve:

- Comunicar el positivo COVID-19 a su hematólogo responsable.
- Vigilancia de síntomas y signos de alarma de hemólisis.
- Continuación del tratamiento.

Pacientes con HPN con infección por COVID-19 grave:

- La posibilidad de complicaciones del COVID-19 aumenta por la presencia de la HPN, por lo que se considera un proceso urgente y grave.
- Comunicar la situación al hematólogo responsable.
- Se recomienda compartir las recomendaciones con familiares y/o cuidadores ante un ingreso o incapacidad del paciente por gravedad.

Vacunación en pacientes HPN:

- La pauta vacunal debe ser la misma que la población general en cuanto al tipo de vacuna y el número de dosis.
- Cumplir con la vacunación y todas las dosis.
- Comunicar del momento de la vacunación a su hematólogo de referencia para realizar el control clínico a los 7 días.
- Hidratación abundante.
- A pesar de que la hemólisis es un efecto adverso poco frecuente, es importante vigilar los signos y síntomas de alarma para alertar a su médico ante la detección de orina oscura, ictericia o sensación de cansancio excesivo.

Pacientes embarazadas: COVID-19/vacunación:

- Aplican las mismas recomendaciones que al resto de pacientes HPN, con especial atención a la situación de la gestación.

