

## RECOMENDACIONES DEL GRUPO ESPAÑOL DE ERITROPATOLOGIA EN INFECCION COVID-19 EN ANEMIAS HEMOLITICAS CONGENITAS y HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPN). [Documento realizado el 12 Abril 2020].

Las anemias hemolíticas congénitas constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades de diferentes etiologías y diferentes tratamientos. Son además, anemias de baja prevalencia en España, por lo que no es fácil reunir un número elevado de estos enfermos que presenten infección por COVID-19, para aprender y extraer conclusiones respecto a su manejo.

Por otra parte, las decisiones terapéuticas en infección por COVID-19 están en continuo cambio por el progresivo conocimiento de la infección. Por todo ello recomendamos ante dudas de manejo clínico en estos pacientes, consultar los Grupos Internacionales de reconocido prestigio y experiencia:

- EuroBlood.net: <https://eurobloodnet.eu/covid-19/>
- American Society of Hematology: <https://www.hematology.org/covid-19>
- Thalassaemia International Federation: <https://thalassaemia.org.cy/el/tif-publications/covid-19-pandemic-haemoglobin-disorders-2020/>
- Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie: [http://www.site-italia.org/2020/covid-19\\_eng.php](http://www.site-italia.org/2020/covid-19_eng.php)
- British Society for Haematology: <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/covid-19-updates/>
- Filière de santé maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse: <https://filiere-mcgre.fr>

Vamos a resumir **las recomendaciones** que proponemos en aspectos que consideramos de mayor utilidad en la práctica asistencial:

-La primera recomendación a los Equipos de médicos que se encargan de pacientes COVID-19 es contactar con Hematología para valorar de forma conjunta estos enfermos, valorando comorbilidades y la implicación reciproca de los fármacos habituales y de los fármacos contra la infección viral.

- Es esencial recordar que muchos pacientes con Talasemia son esplenectomizados y que los pacientes con Drepanocitosis también presentan condición de asplenia. Además, estas Hemoglobinopatías significan transfusiones periódicas, hemolisis crónica, sobrecarga de hierro ... lo cual implica patología de base (cardio-pulmonar ....) es decir son pacientes jóvenes con riesgo de complicaciones y más vulnerables ante una infección viral. Por todo ello son pacientes de riesgo, que ante sospecha clínica de infección por COVID-19 requieren prueba de laboratorio confirmatoria que debemos exigir.

## **ANEMIA FALCIFORME E INFECCION COVID-19**

Los pacientes con anemia falciforme (AF) sufren complicaciones agudas y crónicas que requieren un estrecho contacto con los profesionales sanitarios. Estas complicaciones incluyen crisis vaso-oclusivas (CVO), fiebre y el síndrome torácico agudo (STA), que es el término utilizado para una constelación de hallazgos que incluyen dolor torácico, tos, fiebre, hipoxia e infiltrados pulmonares; por lo que puede haber un problema en el diagnóstico diferencial entre la afectación pulmonar por COVID y el STA o incluso una superposición de las dos entidades clínicas. Además, las personas con AF, requieren con frecuencia la atención médica por complicaciones agudas con necesidad de terapia parenteral, lo que supone un auténtico desafío en el manejo de estos pacientes en atención de estos pacientes durante la pandemia de COVID-19

En este documento ofrecemos sugerencias de pautas de actuación para el manejo de situaciones agudas y crónicas de pacientes con AF en esta situación de pandemia por COVID.

### **1. Manejo clínico de rutina**

- a. Si es posible, convierta las citas presenciales en citas virtuales o telefónicas. No cancele simplemente las citas, ya que los pacientes necesitan orientación y planificación ahora más que nunca, explicando a los padres o pacientes sobre los signos y síntomas de COVID-19 y la importancia del distanciamiento físico para limitar las posibilidades de exposición e infección.
- b. Aconseje a los pacientes y a los padres que continúen buscando ayuda médica para la fiebre y otros signos de infección, llamando en primer lugar a su hospital, médico o enfermera, para que les asesoren sobre dónde ir de manera segura para la evaluación.
- c. Asegúrese de que sus pacientes tengan un amplio suministro de todos los medicamentos recetados en el hogar (incluidos los analgésicos) para controlar el dolor agudo y crónico, facilitando el acceso a los fármacos por receta electrónica y facilitando la entrega de medicamentos a domicilio.
- d. Aconseje a los pacientes que se adhieran estrechamente al uso de hidroxiurea y otros medicamentos crónicos como L-glutamina, Voxelotor y Crizanlizumab según lo prescrito, para evitar al máximo el desarrollo de CVO. No existe ninguna razón para modificar la medicación habitual por miedo a infectarse con el Virus.
- e. No iniciar nuevas prescripciones no imprescindibles que requieran visitas de pacientes, a menos que se considere lo mejor para el paciente o implique investigación clínica de COVID-19 o protocolos de uso compasivo para pacientes muy enfermos.

## **2. Manejo de crisis vaso-oclusivas dolorosas (CVO)**

- a. Ante crisis agudas vaso-oclusivas para evitar el riesgo de exposición a COVID-19 se debiera evitar en lo posible la hospitalización, trabajando cuando sea posible mediante telemedicina y optimizar el uso de opioides orales.
- b. Llame al paciente con frecuencia para evaluar la respuesta al tratamiento en el hogar y ofrecer una evaluación en persona si fuera necesario.
- c. En caso de necesidad de atención hospitalaria, utilizar circuitos de atención "limpios de COVID" como el hospital de día, evitando la atención en Servicios de Urgencias, siempre que sea posible.

## **3. Screening de posible infección por COVID-19**

- a. Los pacientes con AF son de alto riesgo para el manejo de infección por COVID, por lo tanto, ante la existencia de síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, astenia, anosmia, disgeusia o disnea) programe al paciente para una visita ambulatoria de inmediato realizando una prueba de COVID-19 al paciente. En niños y adultos jóvenes, explorar lesiones dérmicas descritas en COVID: rash eritematoso, urticaria generalizada y erupción variceliforme.
- b. Siga los estándares de atención para el manejo de la AF y la fiebre, incluido los cultivos de sangre y otras muestras, las pruebas para detectar infecciones virales típicas, la administración de antibióticos empíricos de amplio espectro para cubrir organismos encapsulados (por ejemplo, ceftriaxona) y la evaluación de signos de STA
- c. Es necesario realizar el diagnóstico diferencial entre la afectación pulmonar con neumonía/síndrome torácico agudo (STA) de los infiltrados agudos del Covid-19. Ante sospecha de STA se procederá según las Guías habituales en ACF, considerando la transfusión de concentrado de hematíes y/o eritroaféresis.
- d. Si el paciente es COVID-19 negativo y existe la posibilidad de monitorización telefónica estrecha de la progresión de los síntomas, considere el tratamiento en el hogar con antimicrobianos orales.

## **4. Tratamiento de infección por COVID-19**

- a. **Descartar infección por influenza** y valorar el uso de oseltamivir hasta obtener resultados.
- b. **Monitorizar estrechamente los signos de STA** y tratarlo de manera agresiva con especial atención a los signos de un STA rápidamente progresivo, especialmente en adultos: trombocitopenia, lesión renal aguda, disfunción hepática, estado mental alterado e insuficiencia multiorgánica. Indicar transfusión en pacientes con empeoramiento de la anemia, evidencia de hipoxia y cambios en la radiografía de tórax. Inicie una transfusión simple si el paciente es sintomático o hay anemia significativa (hemoglobina <9 g / dl o mayor que una caída de 2 g / dl en

la hemoglobina) realizando eritroaféresis si progresión de la hipoxia o deterioro clínico; estando atento a signos de embolia grasa (empeoramiento de la anemia y el estado mental, hemólisis, trombocitopenia, hipoalbuminemia, dificultad respiratoria y erupción petequiral). Puede progresar rápidamente y la mortalidad puede ser > 60% en 48 horas.

- c. Los pacientes con AF a menudo tienen **hipertensión pulmonar (HP)** no diagnosticada que podría afectar el manejo de COVID-19. Esto debe considerarse en aquellos gravemente enfermos, ya que pueden desarrollar un aumento de la presión pulmonar y, a veces, insuficiencia cardíaca derecha durante el STA
- d. Un número significativo de pacientes con AF tiene **asma** que puede exacerbarse por enfermedades virales agudas. Está desaconsejado el uso de aerosoles, usar un inhalador.
- e. Los pacientes con AF y COVID, si precisan ingreso hospitalario deben recibir profilaxis antitrombótica con HBPM con dosis ajustada al peso del paciente.
- f. **Revisar medicación habitual** ya que muchos pacientes toman de manera crónica AINES o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II. Están surgiendo datos sobre los posibles efectos negativos de estas clases de medicamentos en las personas que reciben tratamiento para COVID-19. Sugerimos una revisión periódica de los datos emergentes para guiar la toma de decisiones sobre estos medicamentos caso por caso.
- g. **Fármacos antirretrovirales e hidroxiurea (HU)**  
No existen interacciones entre estos fármacos, por lo que no debe suspenderse en tratamiento de la HU durante la terapia para la infección por COVID-19
- h. **Deficiencia de G6PD y el uso de hidroxiquina (HCQ) en pacientes con AF:** realice determinación de G6PD. Si los resultados de G6PD no están disponibles para el momento en que se inicia HCQ, evalúe los beneficios y los riesgos. Por lo general, la G6PD en los no europeos es menos grave y algunos estudios muestran que la hidroxiquina puede ser segura con poca hemólisis inducida.
- i. **Manejo del paciente con SCD COVID-19 + después del alta del hospital.** Los pacientes con SCD que son dados de alta del hospital y que se sabe que son COVID-19 positivos continúan en riesgo de complicaciones graves, incluido el síndrome torácico agudo y la infección bacteriana secundaria. Los pacientes solo deben ser dados de alta si se puede iniciar un seguimiento ambulatorio cercano, preferiblemente con llamadas telefónicas diarias al paciente, para evaluar los síntomas que sugieren la progresión de la gravedad de la enfermedad de COVID-19 o el desarrollo de complicaciones relacionadas con AF.

## 5. Consideraciones transfusionales

- a. En el contexto de la escasez de sangre, los médicos deberán priorizar las transfusiones de acuerdo con la necesidad clínica. Las indicaciones de mayor prioridad para la transfusión crónica incluyen la prevención del accidente cerebrovascular, la enfermedad neurovascular progresiva o crítica, las personas con síndrome torácico agudo recurrente que no responden a la hidroxiurea y la comorbilidad cardíaca o respiratoria significativa.
- b. Hasta la fecha, los datos sugieren que las transfusiones de sangre son seguras, pero hay algunas publicaciones que sugieren la posibilidad de detección de COVID-19 en donantes asintomáticos, por lo que la política transfusional debe ser restrictiva (Chang L, Zhao L, Gong H, Wang Lunan, Wang L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA detected in blood donations. Emerg Infect Dis. 2020 Jul. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>)

## 6. Trasplante de progenitores hematopoyéticos o terapia génica

En los pacientes que están en vías de trasplante de progenitores hematopoyéticos o en terapia génica, esperar hasta que pase el riesgo de infección por coronavirus, salvo en los que están ya en acondicionamiento.

## TALASEMIA TRANSFUSION DEPENDIENTE E INTERMEDIA E INFECCIÓN COVID-19.

En el contexto epidémico actual, se debe mantener el ritmo transfusional habitual en el paciente, no hay razón para modificarlo. Hay que valorar el alto riesgo de transmisión de COVID-19 en los lugares del Centro Hospitalario donde se realiza la transfusión y extremar las precauciones.

En pacientes con Talasemia y COVID-19, se deben recoger exhaustivamente las complicaciones previas del paciente (cardiopatía, hipertensión pulmonar, hepatopatía, diabetes...) y los datos de nivel de Fe hepático y cardíaco por R. Magnética en sus controles anuales. Una complicación endocrina (por acumulo de hierro), podría ser una insuficiencia suprarrenal no diagnosticada, que complicaría la evolución de una infección vírica severa, por lo que sería valorable plantear en estos casos glucocorticoides en dosis bajas.

-Los fármacos quelantes de forma habitual se suelen suspender ante cualquier episodio febril infeccioso. La Deferiprona puede causar neutropenia/agranulocitosis y el Deferasirox alteración renal y clínica digestiva, todo lo cual que pudiera ser factor de confusión en la evolución de la infección vírica, de todas formas, cuando exista una severa sobrecarga de Fe cardíaca, se debe mantener quelación con Desferoxamina preferiblemente IV en perfusión continua.

-En Talasemia, sobre todo pacientes esplenectomizados, existe un mayor riesgo de desarrollar una trombosis venosa profunda durante la infección, y por tanto es preciso valorar precozmente una profilaxis con HBPM.

### **PRESCRIPCIÓN DE HIDROXICLOROQUINA EN PACIENTES CON DÉFICIT DE GLUCOSA- 6-FOSFATO-DEHIDROGENASA (G6PD) INTRAERITROCITARIO E INFECCIÓN COVID-19.**

Entre los fármacos que se están utilizando en la infección por COVID-19, figura la Hidroxicloroquina.

La cloroquina/hidroxicloroquina está en las listas de fármacos a evitar en aquellos pacientes que de forma congénita tienen un déficit de G-6PD, que se puede manifestar como una anemia por crisis de hemólisis intravascular aguda ante ciertos fármacos, alimentos (favismo) o infecciones o bien otros pacientes (Déficit de Clase I) presentan una anemia hemolítica crónica mantenida sobre la que se presentan crisis agudas.

La Hidroxicloroquina no siempre ni en todos los pacientes que tienen déficit de G 6PD produce crisis hemolíticas, pero lógicamente su utilización se debe de evaluar en ellos, valorando riesgo/beneficio, aunque en principio no seríamos partidarios de su prescripción. En los pacientes de Clase I se considera formalmente contraindicada.

Es preciso recordar a estos pacientes deficitarios que deben evitar en lo posible automedicación, ya que muchos otros fármacos (oxidantes), pueden inducir hemólisis.

Es preciso advertir que puede haber muchos pacientes que desconozcan su diagnóstico de déficit de G-6PD, por ello hay que vigilar si, 3-5 días del inicio de hidroxicloroquina se produce una disminución de Hb 1.5-2 g/dl , acompañado de orinas oscuras (hemoglobinuria) es muy indicativo de déficit de G-6PD, se debe suspender la cloroquina y proceder al diagnóstico de la enzimopatía.

En este contexto epidémico sería inviable solicitar la dosificación de G-6PD intraeritrocitario en todos los sospechosos de COVID-19 antes de prescribir hidroxicloroquina, pero siempre se ha de evaluar la posibilidad del déficit en aquellos pacientes que por su origen (afrodescendientes) o por sus antecedentes personales/familiares (ligado al Cr X) pudieran ser portadores.

### **HPN e infección COVID-19**

Las infecciones son un factor desencadenante de crisis hemolíticas en HPN y por tanto hay que tenerlo en cuenta respecto al COVID-19 en estos pacientes.

En los pacientes HPN que están en tratamiento habitual con Eculizumab o otros fármacos anti-Complemento, no existen datos hasta ahora por los que haya que modificar dicha prescripción, incluso si por infección la hemólisis reaparece antes de finalizar los 14 días entre dosis, se puede adelantar 1-2 días la infusión de la misma.