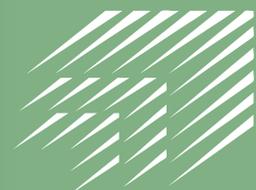




VACUNACIÓN COVID-19 EN HUÉSPEDES INMUNOCOMPROMETIDOS

Versión 1
16 de Febrero 2021



S.A.D.I.

SOCIEDAD
ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Comisión de
Infecciones
en el Paciente
Inmuno-
comprometido

Comisión
de Vacunas



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

El siguiente documento es carácter dinámico y cumple con el objetivo de contribuir con los profesionales de una manera ágil y amable, sin perder de vista que se actualizará en forma periódica en función de la evidencia científica disponible.

Asimismo destacamos la importancia de evaluar los casos en forma individualizada en este tipo de huéspedes.

Las etapas de administración para éstos pacientes son determinada por la autoridad nacional y su aplicación depende de la disponibilidad de dosis.



Fundamento

Los pacientes inmunocomprometidos tienen un riesgo incrementado de presentar formas más graves y mayor mortalidad por la COVID-19. El fundamento de vacunar en forma prioritaria a estos pacientes es reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad de la COVID-19. La vacunación para la COVID-19 evitará además retrasos en la atención del cáncer y en la administración de su terapia específica.

Numerosos pacientes con patología onco-hematológica y tumores sólidos se hallan bajo un tratamiento que inducirá inmunosupresión o serán inmunocomprometidos como consecuencia de su enfermedad subyacente y pueden, por lo tanto, tener una respuesta reducida a la vacuna.

El Cancer Consortium Registry COVID 19 (CCC19) analizó 6.000 pacientes con la COVID-19 y cáncer y mostró que además de la edad avanzada y la presencia de comorbilidades como enfermedades cardiovasculares o diabetes, el tratamiento del cáncer en los últimos 3 meses fue también un factor de riesgo independiente de muerte. En cualquier neoplasia maligna, los pacientes con enfermedad activa tienen un riesgo significativamente mayor de presentaciones graves y muerte por la COVID-19 que aquellos cuya enfermedad se encuentra en remisión.

Aspectos generales

Varios candidatos a vacunas se encuentran en ensayos clínicos de fase 2/3. Sin embargo, ningún ensayo clínico actual de una vacuna para la COVID-19 ha incluido pacientes inmunocomprometidos no HIV. Por lo tanto, no se ha establecido la eficacia y seguridad de ninguna vacuna de SARS-CoV-2 en las diferentes poblaciones de estos pacientes. A pesar de ello, no hay ninguna razón a priori para considerar que las vacunas basadas en plataformas no replicativas puedan ser inseguras en estos huéspedes.

Tampoco se dispone todavía de pruebas sobre la necesidad y la oportunidad de la revacunación ni información sobre el seguimiento de la respuesta a la vacunación para la COVID-19.

Las 10 plataformas diferentes que se han utilizado en el desarrollo de estas vacunas son:



- | | |
|--|---|
| 1) Subunidad Proteica (PS) | 6) Partícula simil virus (Virus-like VLP) |
| 2) Virus Inactivado (IV) | 7) Vector viral replicativo (VVr) |
| 3) Vector viral no- replicativo (VVnr) | 8) Virus vivo atenuado (LAV) |
| 4) RNA | 9) VVnr+célula presentadora de antígeno (APC) |
| 5) DNA | 10) VVr + APC. |

Las primeras 5 plataformas representan el 84% de los candidatos a vacunas en fase clínica de desarrollo. Hasta ahora hay 16 vacunas para la COVID-19 en estudios de Fase 2/3 (<https://www.who.int/publications/m/item/-draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>).

En la población sana, la eficacia clínica proyectada basada en los estudios de fase 2 y fase 3 varía desde 60% hasta 95%. Las vacunas basadas en ARN (BioNTech/Pfizer, Moderna) y las vacunas de vectores virales no replicantes (Oxford/AstraZeneca, Gamaleya, Janssen) también se consideran vacunas seguras, pero todavía no se han difundido datos sobre su utilización en pacientes oncológicos o trasplantados.

Las vacunas inactivadas, aunque no han sido estudiadas en los huéspedes especiales, no tendrían contraindicación de uso.

Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en los receptores de TCRP o de CAR-T Cells como en otros pacientes inmunocomprometidos. No se recomienda, por lo tanto, administrar las vacunas vectoriales virales replicantes (VVr) en estas poblaciones actualmente.

Consideraciones generales para la vacunación en pacientes con enfermedad hematológica

Las siguientes consideraciones contribuyen a guiar la elegibilidad y la oportunidad de la vacunación frente al COVID 19:

La capacidad de alcanzar una respuesta inmune celular y humoral es primordial. Se recomienda vacunar a los siguientes pacientes lo antes posible:

- Aquellos que aún no han iniciado terapias que causan depleción de los linfocitos y que pueden completar el cronograma de 2 dosis 14 días antes del inicio del tratamiento.
- Pacientes que han completado el tratamiento
- Pacientes con recuento estable de linfocitos durante el tratamiento.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Se define como recuento estable de linfocitos (ALC) $\geq 1,0$ (rango normal: $1,3 - 4,0 \times 10^3$ células/microlitro)

- En aquellos pacientes que han recibido terapias que causan depleción de linfocitos (rituximab, blinatumomab, globulina anti-timocito, alemtuzumab, etc.), es razonable considerar posponer la vacunación hasta 6 meses después de la finalización del tratamiento o hasta que haya evidencia de reconstitución de linfocitos (ALC $\geq 1,0$).

Esto se debe a que los pacientes con aplasia de células B es muy probable que no alcancen respuesta inmunitaria humoral. Sin embargo, debido a que la vacunación para COVID genera memoria de células T que puede ofrecer al menos protección parcial, es razonable ofrecer vacunación durante períodos de alta transmisión comunitaria, incluso a los pacientes que es improbable que tengan respuesta humoral.

Las siguientes poblaciones de pacientes inmunocomprometidos podrían tener una respuesta disminuida a las vacunas para SARS-CoV-2:

1. Inmunodeficiencia primaria y secundaria que implican inmunidad adaptativa.
2. Esplenectomía o asplenia funcional.
3. Terapias dirigidas a células B (por ejemplo, bloqueo de anticuerpos monoclonales contra CD20 o CD22, agentes biespecíficos como blinatumomab, anti CD19 o terapias CAR-T cells, anti CD22, ITK).
4. Terapias dirigidas a células T (por ejemplo, inhibidores de la calcineurina, globulina antitimocitos, alemtuzumab).
5. Varias líneas de quimioterapia.
6. Corticosteroides de dosis alta (20 mg por dosis o >2 mg/kg/día diario de prednisona o equivalente por período mayor o igual a 2 semanas).
7. TCPH, especialmente dentro de los primeros 3-6 meses después de la TCPH autólogo y por períodos más prolongados en TCPH alogénico

Receptores de trasplante de células progenitoras y terapia celular

La vacunación debe ofrecerse a los receptores de TCPH, a los pacientes con patología oncohematológica u oncológica, independientemente de



los antecedentes de infección sintomática o asintomática por SARS-CoV-2 o de tener anticuerpos positivos para SARS CoV-2.

No está claro aún el tiempo que debe transcurrir entre una infección por SARS-CoV2 y la vacunación en este tipo de huéspedes. Los informes de casos de reinfección en pacientes inmunizados sugieren que la protección después de una primera infección es inadecuada o disminuye con el tiempo.

Los Receptores de TCPH pueden vacunarse con cualquiera de las vacunas para COVID-19 (excepto las vacunas LAV y VVr).

En el caso del TCPH, en regiones con alta tasa de transmisión, la vacunación para COVID-19 puede comenzar en el tercer mes post - TCPH. En las regiones donde el riesgo de adquisición comunitaria es menor, es razonable esperar hasta el tercer o sexto mes post trasplante, cuando se espera una mejor respuesta a la vacuna. El periodo de tiempo entre el trasplante y la vacunación dependerá del estado neto de inmunosupresión según la enfermedad de base y tratamientos recibidos, el tipo de trasplante y la terapia de mantenimiento pos trasplante.

Los Candidatos a TCPH también deben recibir la vacuna para COVID-19.

No se ha estudiado la administración concomitante de vacunas para COVID-19 con otras vacunas. En caso de requerirlo se aconseja separarlas de otras vacunas por lo menos 4 semanas según lineamientos nacionales.

La respuesta a las vacunas es menos robusta en los receptores de TCPH en comparación con los inmunocompetentes. El uso reciente de agentes que ocasionan depleción de células T y B también se ha asociado con pobre respuesta inmunitaria. Se debe informar a los receptores de TCPH que actualmente no se conoce el perfil de eficacia y seguridad de estas vacunas para ellos.

Los Receptores de TCPH que hayan recibido la vacuna COVID-19 deben continuar cumpliendo todas las medidas preventivas actuales, como el uso de barbijo, la higiene de manos y el distanciamiento social.

Tiempo de Administración en Receptor de TCPH.

1 - TCPH Autólogo

- Se recomienda iniciar la vacunación 3 a 6 meses después del trasplante



S.A.D.I.

**SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA**

Individualizar la fecha para iniciar la vacunación según la enfermedad de base, las líneas previas de tratamiento y la terapia de mantenimiento post TCPH. ´

Para los pacientes que reciben TCPH Autólogo en tandem, la vacunación debe iniciarse 6 meses después de la última perfusión planificada de células madre.

2- TCPH Alogénico

Convencional, sin EICH grave, sin anticuerpos anti-CD20

- Se recomienda iniciar la vacunación 6 meses después del trasplante
- Considerar la vacunación frente a COVID-19 a partir de los 6 meses después del TCPH alogénico , excepto si el paciente permanece en inmunosupresión (ciclosporina, tacrolimus, etc.)

3- TCPH Haploidéntico / Depleción cel T o Ciclofosfamida post TCPH

- La vacunación puede iniciarse alrededor de 6 meses después del TCPH con presencia confirmada de células T CD4+ (>100).

4- Terapia con CAR- T Cells

- La vacunación puede iniciarse tan pronto como 6 meses si se demuestra no dependencia de IGIV

En caso de alta circulación viral en cualquier tipo de trasplante se puede iniciar la vacunación a los 3 meses, si no hay circulación alta esperar 6 meses desde la última infusión.

5- TCPH Alogénico con EICH

Los estudios con otras vacunas con un buen potencial de inmunogenicidad han demostrado eficacia también en pacientes con EICH moderadamente grave en curso sin riesgos evidentes que puedan generar un empeoramiento del EICH, por lo tanto, estos pacientes podrían recibir la vacuna.

Hasta ahora, no hay datos que sugieran la activación inmunitaria de las condiciones subyacentes, lo que hace que la probabilidad de que las vacunas para COVID-19 agraven la EICH sea baja. El período de tiempo 3-6 meses debe estimarse basado en la disponibilidad de la vacuna local, y la tasa de transmisión en la comunidad.

- Considerar la vacunación de pacientes con EICH crónica leve y/o reci-



S.A.D.I.

**SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA**

biendo 0,5 mg/kg de prednisolona (o equivalente).

- Para pacientes con EICH moderada/grave o con terapia inmunosupresora más intensiva (esteroides de dosis alta >0,5 mg/kg) evaluar los beneficios potenciales de la vacunación COVID-19 caso por caso .

En la actualidad, con un suministro limitado de vacunas:

- A. No se recomienda la vacunación de los donantes para la inmunidad pasiva al receptor de TCPH
- B. Los cuidadores no son elegibles ahora para recibir la vacuna a menos que pertenezcan a un grupo de riesgo el cual se considere de vacunación prioritaria. Considerar su inmunización cuando halla disponibilidad para su vacunación.

Criterios para posponer la vacunación en base a los datos disponibles son:

- EICH agudo Grado III-IV
- Receptores que han recibido anticuerpos anti-CD20 durante los últimos seis meses.
- Pacientes con aplasia de células B secundaria a la administración de CAR-T Cells.
- Terapia reciente con ATG o alemtuzumab.

Enfermedades Mieloides Malignas

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, LMA (inducción/ consolidación):

La inducción no debe retrasarse con fines de vacunación. La vacuna no debe administrarse durante la fase de inducción, pero debe considerarse durante la terapia de consolidación.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA, LMC

Se debe considerar la vacunación a los pacientes que reciben inhibidores de tirosina quinasa, ITK (con o sin remisión).

SINDROME MIELODISPLÁSICO, MDS Considerar a:

- Todos los subtipos de MDS, independientemente de la edad.
- Todos los grupos de riesgo independiente del IPSS (Índice Pronóstico Internacional)
- Se debe considerar la vacunación a los pacientes con MDS en observación o en tratamiento activo con agentes hipometilantes (HMA).



S.A.D.I.

**SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA**

MIELOMA

Actualmente no hay datos específicos sobre seguridad o eficacia de las vacunas en pacientes con MM o trastornos relacionados. Debido a la vulnerabilidad de estos pacientes y evaluando riesgos vs beneficio potencial, se aconseja que estén vacunados (a menos que haya contraindicaciones específicas), ya que es probable que los beneficios superen significativamente cualquier riesgo.

En pacientes tratados con terapia que cause linfopenia (por ej., dosis altas de Melfalán con SCT, Citoxan/Fludarabina o anti-CD52 mAb acondicionado para la terapia celular) se puede considerar la vacunación una vez que tengan recuperación de linfocitos.

Enfermedades Linfoides Malignas

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, LLA TIPO B o T (Inducción / Mantenimiento)

La terapia de inducción para la enfermedad recién diagnosticada no debe retrasarse para la vacunación.

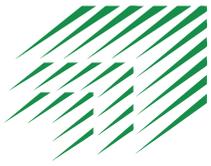
La vacuna debe administrarse durante la fase de mantenimiento en un momento en que el paciente muestre evidencia de recuperación medular con aumento del recuento de leucocitos. También se puede considerar durante la inducción con regímenes menos intensos (por ejemplo, esteroides más ITK)

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA, LLC

Si los pacientes se hallan asintomáticos desde el punto de vista de la LLC, se recomienda retrasar aquellas terapias que deplecionan células B hasta un mes después de completar la vacunación para COVID con ambas dosis

Terapia de pequeñas moléculas en pacientes sintomáticos: se recomienda aguardar para la vacunación hasta 1 mes después de la finalización del tratamiento, una vez que haya evidencia de recuperación de células B (ALC \geq 1,0, recuento de células B \geq 50 células /linfáticas por citometría de flujo). En pacientes sintomáticos que requieren terapia en forma crónica, se debe considerar la vacunación, ya que todavía puede generar respuesta de memoria de células T en ausencia de recuperación de células B.

La decisión de vacunación debe ser individualizada con el hematólogo y el paciente.



S.A.D.I.

**SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA**

LINFOMA

Sobre la base de las consideraciones actuales de seguridad/beneficio y en ausencia de datos u orientación en contrario, recomendamos que todos los pacientes con linfoma reciban una vacuna para COVID no replicante (a menos que esté explícitamente contraindicada), aceptando que esto podría no lograr una protección completa si hay defectos preexistentes en la inmunidad humoral y/o celular.

- Linfoma difuso de células B grandes, DLBCL y otro linfoma agresivo de células B

La terapia de inducción sistémica, incluyendo anti-CD20, para la enfermedad recién diagnosticada, en general no debe retrasarse para la vacunación.

La vacuna debe administrarse después de la finalización del tratamiento, suponiendo que el paciente esté en remisión y no se planifique ningún tratamiento adicional, una vez que haya evidencia de recuperación de células B (ALC \geq 1,0)

Si hay alta transmisión comunitaria, conviene considerar la vacunación aún durante el tratamiento con antiCD20, ya que todavía se puede generar respuestas de memoria de células T en ausencia de recuperación de células B.

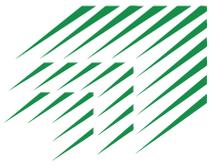
APLASIA MEDULAR

A pesar que no hay datos sobre seguridad y eficacia, podría ser beneficiosa la vacunación de este grupo de pacientes.

En el caso que se haya realizado tratamiento con timoglobulina se aconseja que la vacunación se realice posterior a los seis meses de su administración ya que la respuesta inmune puede ser inadecuada.

Pacientes con Tumores Sólidos

Los pacientes con tumores sólidos que reciben tratamiento con quimioterapia, terapias target o radioterapia presentan una respuesta inmune menor que los adultos sanos, pero por ejemplo la administración de vacuna antigripal muestra beneficios en términos de sobrevida y menos interrupciones del tratamiento. No se dispone de datos acerca de la mejor oportunidad para administrar las vacunas respecto del ciclo de quimioterapia, si concomitantemente o separado del mismo. Por lo tanto, se considera que los pacientes con tumores sólidos, que hubieren recibido tratamiento activo en los últimos 12 meses o se planifique realizarlo, deben recibir la vacuna para para



S.A.D.I.

**SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA**

COVID cuando esta esté disponible.

Si el paciente fue sometido a una cirugía mayor se sugiere aguardar dos semanas después de la misma.

Pacientes que Reciben Inhibidores de Check Point

Los pacientes que reciben inhibidores de check point, particularmente aquellos con cáncer de pulmón, tienen mayor riesgo de infección severa por COVID-19. Por los estudios disponibles a la fecha esto parece estar más relacionado con las comorbilidades y la enfermedad de base que con el tratamiento.

Los estudios realizados con vacuna antigripal muestran que estos pacientes tienen mejor respuesta inmune que aquellos que reciben quimioterapia citotóxica. También muestran que la vacuna antigripal es segura y no hay riesgo incrementado de efectos adversos de carácter inmunológico.

Se considera que evaluando los potenciales riesgos versus los beneficios, estos pacientes deben recibir vacuna para COVID-19. Se recomienda separar la administración de la vacuna de la del inhibidor, teniendo en cuenta que la mayor parte de los efectos adversos de la vacuna ocurren en las primeras 48 a 72 horas.

Hasta que se cuente con mayor información, no se deben administrar diferentes vacunas para SARS-CoV-2 al mismo paciente. Aunque la medición de títulos puede eventualmente ser útil para evaluar la respuesta, se necesita más información. No se recomienda dar más inoculaciones o dosis más altas de una vacuna para SARS-CoV-2 aprobada en este momento.

CONCLUSION

Todos los pacientes en tratamiento activo contra el cáncer deberían vacunarse, teniendo en cuenta especialmente la situación de la inmunosupresión. Los riesgos y beneficios para los pacientes inmunocomprometidos que reciben una vacuna SARS-CoV-2 deben sopesarse caso por caso, teniendo en cuenta la incidencia de infección en la comunidad.

- TCPH o CAR-T Cells: esperar como mínimo al menos 3 meses después del TCPH o de la terapia con CAR-T Cells para la vacunación COVID-19
- Neoplasias malignas hematológicas que reciben quimioterapia citotóxica intensiva: retrasar la vacunación hasta la recuperación del recuento de neutrófilos.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- Neoplasias malignas hematológicas con insuficiencia medular por enfermedad y / o terapia y se espera que tengan una recuperación limitada; o en el mantenimiento a largo plazo: recibir la vacuna cuando esté disponible
- Tumores sólidos que reciben quimioterapia citotóxica, terapia dirigida, inmunoterapia o radiación: deben recibir vacunación cuando esté disponible
- Tumores sólidos que recibieron cirugía mayor: la fecha de la cirugía debe estar separada por dos semanas de la vacunación.
- Las Inmunoglobulinas deben evitarse al menos un mes antes de la vacunación y hasta al menos 14 días luego de la segunda dosis de ser posible

La eficacia y seguridad de una vacuna SARS-CoV-2 no se ha establecido en las diferentes poblaciones de pacientes inmunocomprometidos. La vigilancia es necesaria para determinar si la inmunidad protectora inducida no está asociada con un mayor riesgo de episodios de rechazo o el desarrollo de la EICH.

Se recomienda que toda la población debe continuar respetando las medidas generales de cuidado, como utilización de barbijo, distancia social e higiene de manos. En estos pacientes que pueden tener menor respuesta inmunológica a las vacunas, es particularmente importante su cumplimiento.



TIPO DE TCPH TRATAMIENTO / TIPO DE NEOPLASIA	TIEMPO DE VACUNACIÓN
TCHP / CAR- T Cells	
TCPH Autólogo	3 - 6 meses post TCPH
TCPH Alogénico: Sin EICH, sin anti CD20. Sin inmunosupresión	6 meses post TCPH
TCPH Haploidéntico TCPH con Depleción de T o Ciclofosfamida post TCPH	Aprox. 6 meses por TCPH con CD4 100 > mm3
TCPH con EICH crónica leve y/o esteroides 0,5 mg/ Kg prednisolona o equivalente	Considerar la vacunación
TCPH con EICH moderado/grave o esteroides 0,5 mg/ Kg prednisolona o equivalente	Evaluar en forma individualizada
CAR-T Cells	6 meses posterior, siempre que no tenga dependencia de IGIV
ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS	
Reciben intensa QT citotóxica	Retrasar hasta recuperación de PMN
LMA	No en Inducción Considerar en Consolidación
LMC	Considerar en quiénes reciben ITK con o sin remisión
MDS	Considerar vacunación en MDS en Observación o en Tratamiento Activo
Mieloma En Tto con terapias que causen Linfopenia	Vacunar Considerar Vacunar luego de la recuperación de Linfocitos
LLA	Administrar durante la fase de mantenimiento con recuperación medular. No retrasar el inicio de la Inducción por la vacunación
LLC	Individualizar
TUMORES SÓLIDOS	
Cirugía Mayor	> 2 semanas luego de la cirugía
Tratamiento activo en los últimos 12 meses o que planifique realizarlo	Vacunar
Check-Point	Vacunar en forma no simultánea con la administración de la terapia Check Point por los efectos adversos de la vacuna dentro de las 48- 72 hs



S.A.D.I.

**SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA**

Referencias bibliográficas

- 1- NCCN. Preliminary recommendations of the NCCN COVID-19 vaccination advisory committee, version 1.0. Accessed January 22, 2021. https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID-19_Vaccination_Guidance_V1.0.pdf
- 2- ESMO Statements on Vaccinations against COVID-19 in patients with cancer. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>
- 3- ASH-ASTCT COVID-19 and Vaccines: Frequently Asked Questions (Version 2.1; last updated December 23, 2020) [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiA1KiBBhCcARIsAPWqoSrNklKzSwQ_oLXzbGPV--oYo9PsdgWtvJuV4Y8SlwsJfLVojUglCMcaAh48EALw_wcB](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiA1KiBBhCcARIsAPWqoSrNklKzSwQ_oLXzbGPV--oYo9PsdgWtvJuV4Y8SlwsJfLVojUglCMcaAh48EALw_wcB)
- 4- COVID-19 Vaccines in patients with haematological disorders British Society for Haematology. V2 13th Jan 2021 <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/covid-19-updates/>
- 5- EBMT- COVID-19 vaccines. Version 3.0, January 12, 2021 <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-02/COVID%20vaccine%20version%204.03%20with%20table.pdf>
- 6- MSK COVID-19 Vaccine interim guidelines for cancer patients. Version 1, Date: 01.13.2021 https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/2021-MSK_COVID19_VACCINE_GUIDELINES_final_V.2.pdf