



Universidad de Oviedo

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Evolución del COVID-19 en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos del Hospital Universitario Central de Asturias

Evolution of COVID-19 in hematopoietic stem cell transplant recipients at the Central University Hospital of Asturias

Trabajo Fin de Grado Medicina

Mayo 2023

Autora: Alba Marina Palacio

Tutora: Dra. Ana Pilar González Rodríguez

Cotutora : Dra. Ana Julia González Huerta

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría comenzar dando las gracias a mi tutora Ana Pilar González Rodríguez, quien confió en mi para realizar este trabajo y con paciencia y dedicación me ha guiado y aconsejado a lo largo de este camino, sin ella este trabajo no habría sido posible.

También tengo que agradecer a mis familiares y amigos por haberme apoyado durante todos estos meses.

ÍNDICE .

1. Resumen	4
2. Introducción	6
3. Objetivos	8
4. Diseño del estudio (pacientes material y métodos)	9
5. Resultados	12
5.1 Antecedentes demográficos, de enfermedad hematológica y de trasplante ...	12
5.2 Antecedentes de vacunación	15
5.3 Ingreso por infección por COVID-19	16
5.4 Evolución de infección por COVID-19	19
6. Discusión	20
7. Conclusiones	25
8. Bibliografía	26
9. Anexos	28
9.1 Anexo I: Hoja de recogida de datos	28
9.2 Anexo II: Aprobación del comité de ética.....	32
9.3 Anexo III: Glosario	33

1. RESUMEN

Los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), debido a su estado de inmunosupresión, son una población vulnerable frente a las infecciones como la infección por COVID-19 con mayor riesgo de complicaciones y de evolución a COVID grave. A esta situación se le suma la peor tasa de respuestas serológicas a las vacunas.

Hemos realizado un estudio observacional retrospectivo que incluye a 15 pacientes receptores de TPH del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) que ingresaron por infección COVID-19 entre enero de 2021 y septiembre de 2022 (17 ingresos), con el objetivo de determinar la evolución de la infección por COVID-19 en esta población.

La mediana de días transcurridos desde el TPH hasta la infección por Covid-19 fue de 236 días (rango 0-2901 días). La mayor tasa de mortalidad se produjo en el primer periodo de la pandemia, antes de abril de 2022 ($p=0,016$), donde los pacientes tuvieron más necesidad de ingreso en UCI y de ventilación mecánica. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el uso de Remdesivir para prevenir el ingreso en UCI ($p=0.012$) y mejorar la supervivencia ($p=0.016$). La edad (> 60 años) es un factor de riesgo para infección grave por COVID-19 asociada a mayor número de estancias en UCI ($P=0.036$). Finalmente, el tratamiento inmunosupresor parece prolongar la positividad de la PCR (mediana de 13.5 días en pacientes con tratamiento inmunosupresor frente a 1 día sin tratamiento inmunosupresor ($p= 0.05$)).

Los pacientes hematológicos con TPH presentan una elevada morbi-mortalidad por COVID-19 por lo que se recomienda extremar las medidas preventivas como vacunaciones y uso de tratamientos antivirales.

SUMMARY

Hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients, due to their immunosuppressed state, are a population vulnerable to infections such as COVID-19 infection with a higher risk of complications and evolution to severe COVID. This situation is compounded by the poorer rate of serological responses to vaccines.

We have carried out a retrospective observational study that includes 15 patients receiving HSCT from the Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) who were admitted due to COVID-19 infection between January 2021 and September 2022. A total of 17 admissions were analyzed to determine the evolution of COVID-19 infection in this population.

The median time from the transplant to the diagnosis of COVID-19 was 236 days (range 0-2901 days). The highest mortality rate occurred in the first period of the pandemic, before April 2022 ($p=0.016$), where patients needed more ICU admission and mechanical ventilation. Statistically significant differences were found in the use of Remdesivir to prevent ICU admission ($p=0.012$) and improve survival ($p=0.016$). Age (> 60 years) is a risk factor for severe COVID-19 infection associated with a longer stay in the ICU ($P=0.036$). Finally, immunosuppressive treatment seems to prolong PCR positivity (median of 13.5 days in patients with immunosuppressive treatment vs. 1 day without immunosuppressive treatment $p= 0.05$).

Hematology patients with HSCT have a high mortality rate due to COVID-19, so it is recommended to maximize preventive measures such as vaccinations and the use of antiviral treatments.

2. INTRODUCCIÓN

El SARS CoV-2, también conocido como COVID- 19, es un virus de ARN monocatenario envuelto perteneciente a la familia de los coronavirus. Los primeros casos de COVID 19 se notificaron como una neumonía atípica a finales de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China. Rápidamente aparecieron nuevos casos en otras provincias y el virus se extendió a otros países. El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró esta situación como una emergencia de salud pública internacional ¹. Puesto que los primeros casos de neumonía atípica se notificaron en pacientes que habían tenido relación con el mercado de animales de Wuhan, el origen más probable del SARS CoV-2 es un evento zoonótico ocurrido en este mercado ².

Su principal vía de transmisión es la propagación de persona a persona a través de gotitas de secreciones (al toser, estornudar, hablar...). La contagiosidad de un virus se puede estimar por el número básico de reproducción (R_0), definido como el número de casos nuevos que se producen a partir de una persona infectada durante su periodo de contagio, el R_0 del COVID 19 se sitúa entre 1.4 y 6.49 ³. En los dos años posteriores a la pandemia han ido apareciendo nuevas variantes del virus (Alfa, Beta, Delta y Ómicron) como consecuencia de la alta tasa de replicación dentro del huésped y el alto número de transmisiones entre humanos ⁴.

La mayoría de los pacientes con infección por COVID 19 son asintomáticos o presentan síntomas leves-moderados. El 15% progresan a una neumonía grave y solo el 5% requieren de ingreso en UCI por insuficiencia respiratoria aguda, shock séptico o fallo multiorgánico ⁵.

La infección por COVID 19 se puede dividir en tres fases consecutivas: una fase inicial viral con síntomas leves, en la que el virus se replica, una segunda fase pulmonar con estimulación de la inmunidad adaptativa, en la que predominan los síntomas respiratorios y una última fase de hiperinflamación que no llegan a desarrollar todos los pacientes ^{3,4}. Este estado hiperinflamatorio es el responsable de la alta tasa de mortalidad por COVID-19, en él se produce una liberación masiva de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que conducen a alteraciones en la coagulación. Analíticamente este estado se manifiesta como una elevación del dímero- D, de los leucocitos y de los marcadores inflamatorios ^{4,6}.

El Gold estándar para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 es la detección de ARN viral mediante pruebas de ácidos nucleicos como la PCR (Polymerase Chain Reaction), debido a su alta sensibilidad y especificidad. Los anticuerpos IgG frente al COVID 19 tardan en positivizarse aproximadamente 10 días tras la positividad de la PCR ⁴.

La rápida extensión del virus obligó a buscar medidas para controlar la evolución de la pandemia, entre las que destacó el desarrollo de vacunas. El virus se une a receptores específicos de las células, la enzima convertidora de angiotensina (ACE2), a través de la proteína de superficie Spike (S). Esta proteína es el antígeno diana de las vacunas, que tienen como objetivo generar anticuerpos capaces de neutralizar la proteína S evitando que el virus invada las células ⁷.

Los pacientes con neoplasias hematológicas y los receptores de TPH tienen una mayor morbi-mortalidad por SARS-CoV-2 como consecuencia de las alteraciones inmunitarias asociadas a la propia enfermedad o al tratamiento.

El síntoma más frecuente de la infección por COVID-19 en pacientes con neoplasias hematológicas es la fiebre, seguida de la tos, la disnea y la fatiga. En menor medida se pueden asociar síntomas atípicos como diarrea, vómitos, pérdida de apetito o confusión⁴.

La mayoría de las infecciones por SARS- CoV2 no son graves, el espectro de gravedad depende de la interacción entre factores del huésped y factores de virulencia del virus. Se asocian a mayor número de hospitalizaciones y de mortalidad las personas de edad avanzada (mayores de 60 años) y con comorbilidades (diabetes, HTA, EPOC, enfermedades cardiovasculares), así como las situaciones de inmunosupresión ^{5,8-12}.

La infección por COVID 19 es una enfermedad reciente y, a pesar de que se han publicado numerosos estudios hasta la fecha, presenta una evolución dinámica y cambiante debido a la aparición de nuevas cepas del virus, el descubrimiento de nuevos tratamientos y la vacunación de la población.

Los pacientes sometidos a un TPH se encuentran en una situación de inmunosupresión durante largos periodos de tiempo, ya sea por el tratamiento con quimioterapia previo al TPH o por la toma de inmunosupresores, lo que los hace más susceptibles de padecer infecciones como el COVID-19, siendo considerados pacientes de alto riesgo.

3. OBJETIVOS

Con este estudio pretendemos conocer como ha sido la evolución de la pandemia en los pacientes con TPH del HUCA y determinar los factores de riesgo que influyen en dicha evolución. Para ello hemos analizado los datos de todos los pacientes receptores de TPH en el Servicio de Hematología del HUCA que han requerido ingreso por infección

por COVID 19 moderada-grave. La información obtenida puede ser de utilidad en la práctica clínica habitual y ayudarnos en el mejor manejo de nuestros pacientes.

Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio es analizar la evolución del COVID 19 en los receptores de TPH del HUCA durante los primeros meses de la pandemia (enero 2021- septiembre 2022), con la hipótesis de que en estos pacientes la mortalidad ha sido elevada, pero ha ido descendiendo a lo largo del tiempo por las medidas preventivas y terapéuticas adoptadas.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo. La muestra de pacientes se obtuvo del Servicio de Hematología HUCA. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Ser receptor de TPH en el HUCA.
2. Tener diagnóstico de infección por COVID-19 confirmado por PCR.
3. Necesidad de ingreso por ese motivo.

Para ser incluidos en el estudio los pacientes tenían que cumplir los 3 criterios. En aquellos casos en los que los pacientes fueron ingresados dos veces por COVID-19 se tuvieron en cuenta los datos de los dos ingresos.

Se incluyeron un total de 15 pacientes que requirieron ingreso por COVID- 19 entre enero de 2021 y septiembre de 2022. Se identificó a cada paciente con un código numérico para garantizar la confidencialidad y el anonimato de los datos.

Para la obtención de las variables a estudio se accedió a la historia clínica digital de los pacientes a través del programa informático Millennium y se desarrolló una hoja de recogida de datos (*Anexo I*) que incluía una serie de variables relacionadas con los antecedentes de la enfermedad

hematológica y del TPH, antecedentes de vacunación y datos relativos al ingreso por COVID 19, así como su evolución.

1. Antecedentes demográficos, de enfermedad hematológica y de trasplante:

- Edad, fecha de nacimiento.
- Sexo: hombre o mujer.
- Diagnóstico hematológico, fecha del diagnóstico.
- Tratamiento previo con Rituximab o ibrutinib.
- Tipo de trasplante, acondicionamiento recibido, fecha del trasplante.
- HTC-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index).

2. Antecedentes de vacunación:

- Número de vacunas antes del ingreso por COVID 19.
- Tipo de vacuna.
- Fechas de vacunación.

3. Ingreso por infección por COVID-19:

- Presencia de Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) aguda o crónica cuando ingresó.
- Tratamiento inmunosupresor, de la enfermedad hematológica o de hipertensión en el momento del ingreso.
- Fecha del ingreso y días de hospitalización.
- Fecha de PCR positiva, cepa del SARS-CoV-2.
- Datos de laboratorio al ingreso.
- Necesidad de ingreso en UCI, de oxigenoterapia o de ventilación mecánica.
- Sobreinfecciones por bacterias, hongos o eventos trombóticos.
- Tratamiento recibido para la infección por COVID-19.

4. Datos evolutivos:

- Exitus, fecha y causa del exitus.
- Progresión de la enfermedad hematológica tras el trasplante.
- Fecha del último seguimiento.

Para valorar la comorbilidad de los pacientes se utilizó el índice HTC-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index) que predice la supervivencia de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas tras el TPH. Sus valores se encuentran entre 0 y 29, a mayor puntuación, mayor comorbilidad.

El trabajo fue revisado por el Comité de ética de la Investigación del Principado de Asturias (CEImPA) quien emitió su autorización bajo el código 2022.525 considerando que el proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse sin necesidad de consentimiento informado (*Anexo II*).

Para el análisis estadístico de los datos se creó una base de datos con el programa IBM SPSS Statistics versión 27. Los parámetros cuantitativos se expresaron como mediana y rango. Para la descripción de variables cualitativas se realizó la distribución de frecuencias y se expresaron en porcentaje. En la elaboración de las variables cuantitativas se realizó el test de Kolmogorov Smirnov para valorar si siguen una distribución normal.

En la comparación de dos variables cualitativas se utilizó la prueba de X^2 o el test de Fisher en caso de tablas 2x2. En la comparación de una variable cualitativa con una cuantitativa se utilizaron la U de Mann-Whitney en variables con dos niveles y Kruskal-Wallis en variables con tres o más niveles.

Para estimar la supervivencia global (SG) se consideró la fecha de ingreso por COVID y el fallecimiento por esa causa. Para estimar la SG se utilizó el método de Kaplan Meier y para comparar grupos se utilizó el *Log Rank test*. Se estimó el *hazard rate* (HR) mediante los métodos de regresión de Cox para identificar factores de riesgo pronósticos con respecto a la supervivencia.

En todo el análisis estadístico se mantuvo el valor de significación estadística en una probabilidad del 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

5.1 Antecedentes demográficos, de enfermedad hematológica y de trasplante

Se incluyeron un total de 15 pacientes en el estudio, dos de ellos tuvieron dos ingresos por COVID-19. Como se tuvo en cuenta la evolución de cada ingreso a la hora de analizar los datos, el tamaño final de la muestra fue de 17 ($N = 17$). En cuanto al sexo, 6 fueron hombres (40%) y 11 mujeres (60%).

La mediana de edad se situó en 57 años, siendo la edad mínima de 11 años y la máxima de 74; el 41.2% de la muestra tenía 60 o más años. No hubo relación entre la edad ≥ 60 y el exitus ($p = 0.27$) o la supervivencia ($p = 0.73$) pero si con la estancia en UCI ($p = 0.036$). Los menores de 60 años tuvieron una mediana de 30 días de hospitalización frente a 21 días en los mayores sin diferencias significativas ($p = 0.4$).

Los pacientes incluidos fueron diagnosticados de una hemopatía maligna entre diciembre de 2012 y diciembre de 2021. Por orden de frecuencia las enfermedades hematológicas malignas más frecuentes han sido los linfomas no Hodking (LNH),

seguidos de la leucemia linfocítica aguda (LLA) y de los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Como se muestra en la *Figura 1*.

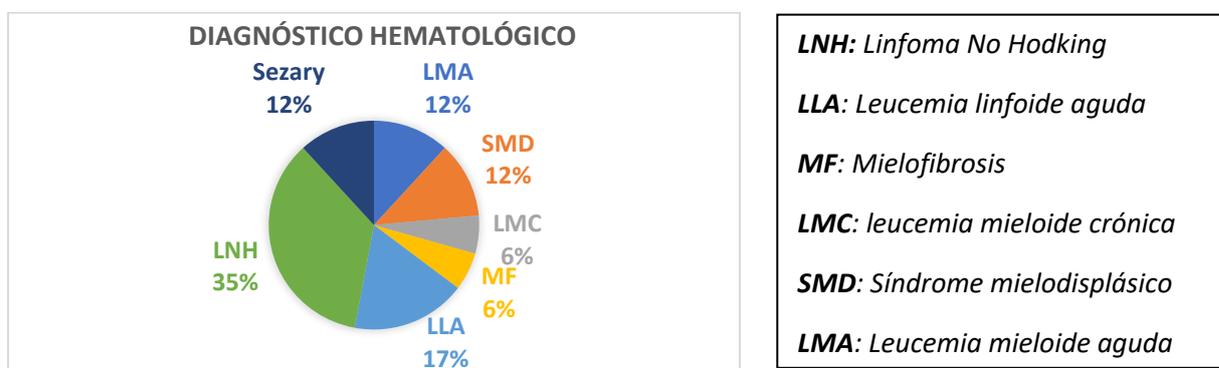


Figura 1: Prevalencia de las distintas enfermedades hematológicas en la muestra.

Los TPH se llevaron a cabo entre enero de 2014 y Julio de 2021. La mediana de días transcurridos desde el mismo hasta la infección por Covid-19 fue de 236 días (rango 0-2901 días).

La mayoría de los pacientes recibieron un trasplante alogénico, ya sea de donante no emparentado (N=8) o de hermano idéntico (N=5), 3 personas recibieron un TPH Haploideéntico y sólo un caso fue de trasplante autólogo (TASPE) (*Tabla 1*).

TIPO DE TRASPLANTE	N (%)
ALOGÉNICO DONANTE NO EMPARENTADO	8 (47.1)
ALOGÉNICO HERMANO IDÉNTICO	5 (29.4)
HAPLOIDÉNTICO	3 (17.6)
TASPE	1 (5.9)

Tabla 1 Proporción de los tipos de TPH recibidos en la muestra.

Los regímenes de acondicionamiento variaron de unos pacientes a otros. La mayor parte de ellos recibieron busulfán, en monoterapia o asociado a melfalán o fludarabina. El 76.5% (N= 13) de los pacientes recibieron globulina antitimocítica (ATG). (*Tabla 2*)

ACONDICIONAMIENTO	N (%)
FLU-BU4	5 (29.4)
FLU-BU3	2 (11.8)
BUX3	3 (17.6)
BUX4	1 (5.9)
BUX2	2 (11.8)
ICT-VP16	1 (5.9)
BCNU-TT	1 (5.9)
FLUMEL	2 (11.8)

Tabla 2 Tipo de acondicionamiento recibido antes del TPH.

Todos los pacientes presentaron un índice HTC-CI inferior o igual a 6 , siendo 8 pacientes (47.1%) considerados de alto riesgo con un HTCI ≥ 3 (Tabla 3).

PUNTUACIÓN HTC-CI	N (%)
0	4 (23.5)
1	4 (23.5)
2	1 (5.9)
3	4 (23.5)
4	2 (11.8)
5	1 (5.9)
6	1 (5.9)

Tabla 3 Puntuación en el Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HTCI ≥ 3 alto riesgo).

En nuestra muestra el índice de comorbilidad no resultó de utilidad para discriminar la supervivencia de los pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre aquellos pacientes con HTCI < 3 y aquellos con HTCI ≥ 3 ($p=1$), como se muestra en la Figura 2.

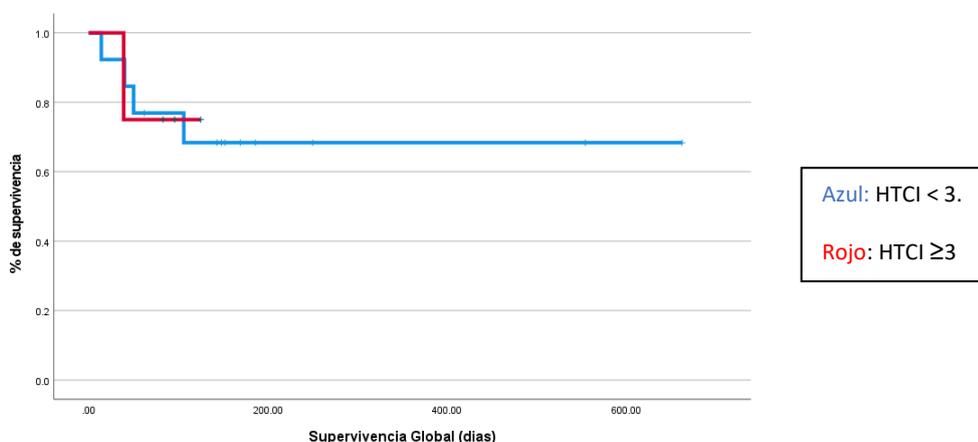


Figura 2 Comparativa de supervivencia entre pacientes con HTCI < 3 y HTCI ≥ 3 .

La mediana de días de hospitalización en los grupos con un HTCI de bajo o intermedio riesgo (0-2) fue de 23 días frente a 36 días en los grupos de alto riesgo (HTCI ≥ 3) pero este resultado no fue significativo ($p=0.6$). (Figura 3)

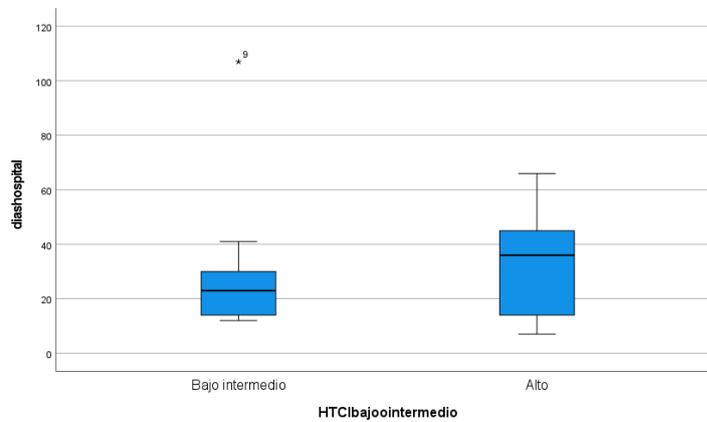


Figura 3. Días de hospitalización en pacientes de bajo-intermedio riesgo y en pacientes de alto riesgo.

5.2 Antecedentes de vacunación

El 73.3% (n= 11) de la muestra había recibido al menos una dosis de la vacuna SARSCov2 antes de ingresar por COVID-19 (Figura 4). De los vacunados: 54.5% (n= 6) recibieron 3 dosis, 18.2% (n=2) 2 dosis, 18.2% (n=2) una sola dosis y 9.1% (n=1) 4 dosis (Tabla 4).

NÚMERO VACUNAS	N (%)
0	4 (26.7)
1	2 (13.3)
2	2 (13.3)
3	6 (40)
4	1 (6.6)

Tabla 4. Número dosis de vacuna COVID.



Figura 4 Porcentaje de vacunados y no vacunados.

El 63.3% (n=7) de los pacientes se vacunaron con Pfizer-BioNTech y el 27.27% (n=3) con Moderna. Solo un paciente recibió tres tipos distintos de vacuna (Pfizer, Moderna y AstraZeneca).

El 75% de los que no habían recibido ninguna dosis de la vacuna ingreso por COVID-19 en el primer semestre de 2022 y el 25% restante en el segundo semestre de 2022.

5.3 Ingreso por infección por COVID-19

En el momento del ingreso el 64.7% (n=11) de los pacientes presentaban enfermedad de injerto contra el huésped (EICH), el 45,4% aguda y el 54,6% crónica.

El 82.4% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor (TIS) al ingreso y sólo uno estaba recibiendo tratamiento activo para su hemopatía. (Tabla 5)

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	N (%)
TACROLIMUS	5(29.9)
CORTICOIDES	11 (64.7)
RUXOLITINIB	4 (23.5)
MICOFENOLATO (MF)	5 (29.4)
SIROLIMUS	1 (5.88)
METROTREXATE	1 (5.88)

Tabla 5 Tipo de tratamiento inmunosupresor recibido.

4 pacientes (23.5%) eran hipertensos conocidos con tratamiento antihipertensivo. No se encontró relación entre la hipertensión y el fallecimiento por COVID-19 (p=0.67), ni con el ingreso en UCI (p=0.66), ni con la supervivencia global (p=0.73).

El mayor número de ingresos tuvo lugar en el segundo trimestre de 2022, como se muestra en la Figura 5. La mediana de los días de hospitalización fue de 32 días (Rango 7- 107 días).

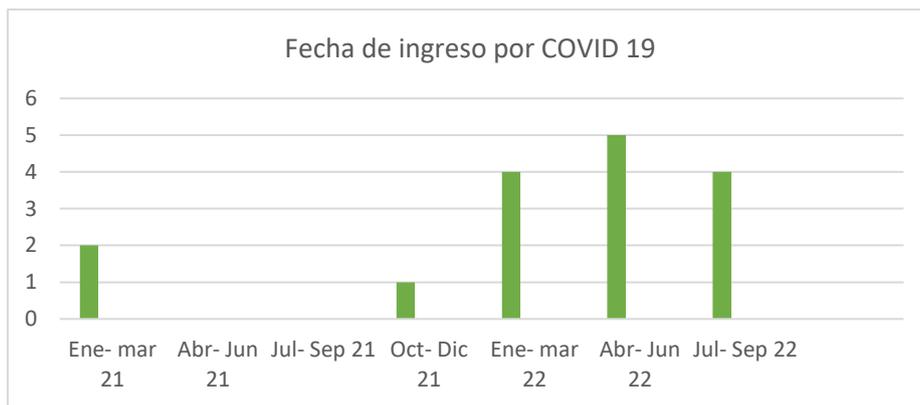


Figura 5 Evolución de los ingresos de receptores de TPH por COVID a lo largo de la pandemia.

Los pacientes que ingresaron en 2021 (30%, N= 5) presentaron la variante Delta, mientras que los que ingresaron en 2022 (70%, N= 12) la variante Ómicron de forma acorde con la cepa circulante en ese momento.

La mediana de positividad de la PCR fue de 18.88 días (Rango 0-58). 4 de los 17 pacientes presentaron una única determinación positiva durante el ingreso, mientras que 5 pacientes presentaron una PCR positiva durante 30 días o más. Hubo diferencias significativas en la duración de la positividad de la PCR en pacientes con tratamiento inmunosupresor (mediana 13.5 días) y aquellos sin tratamiento inmunosupresor (mediana 1 día) ($p= 0.05$).

El 52.9% de los pacientes tenían IgG positiva frente al COVID-19 en el momento del ingreso, determinadas por técnica de ELISA/CLIA, mientras 17.6 % fueron negativos. No se determinaron los anticuerpos al ingreso en el 29.4% de la muestra.

Los valores analíticos en el momento del ingreso se resumen en la *Tabla 6*:

	MEDIA	RANGO	DE	N
NEUTROFILOS (X 10 ³ /ML)	3.95	(0.01 – 11.21)	3.32	17
LINFOCITOS (X10 ³ /ML)	0.84	(0.00- 3.35)	1.16	17
PLAQUETAS (X10 ³ /ML)	126.41	(6.00-326.00)	92.98	17

FERRITINA (NG/ML)	1456.33	(306-2278)	1026.26	3
PCR (MG/DL)	8.16	(1-21)	6.55	15
DÍMERO D (NG/ML)	1720.00	(338- 6006)	1707.07	9

Tabla 6 Valores analíticos de los pacientes en el momento del ingreso.

70.6% (n=12) de los pacientes precisó de oxigenoterapia durante el ingreso para mantener una adecuada saturación de oxígeno y 52.9% (N=9) de los pacientes requirió ingreso en UCI para recibir ventilación mecánica (Tablas 7 y 8).

OXIGENOTERAPIA	N (%)
SI	12 (70.6)
NO	5 (29.4)

Tabla 7 Necesidad de oxigenoterapia.

INGRESO EN UCI	N (%)
SI	8 (47.1)
NO	9 (52.9)

Tabla 8 Necesidad de ingreso en UCI.

41.2% de los pacientes presentaron alguna sobreinfección durante el ingreso: 7 bacteriana y uno por hongos. Ningún paciente presentó un evento tromboembólico durante su hospitalización.

Respecto a los tratamientos recibidos para la infección por COVID- 19, los fármacos más utilizados fueron los corticoides sistémicos que los recibieron el 58.8% de los pacientes, seguidos del Remdesivir (47.1%) y en tercer lugar el Tocilizumab (11.8%).

Aquellos pacientes que recibieron Remdesivir tuvieron menos ingresos en UCI ($p=0,012$) y una mayor supervivencia (100% de supervivencia al mes con Remdesivir vs 56% sin Remdesivir) ($p= 0,016$) como se muestra en la *Tabla 9* y la *Figura 6*.

		UCI		
		Si	No	Total
REMDESIVIR	Si	1	7	8
	No	7	2	9
	Total	8	9	17

Tabla 9 Relación entre el Remdesivir y el ingreso en UCI.

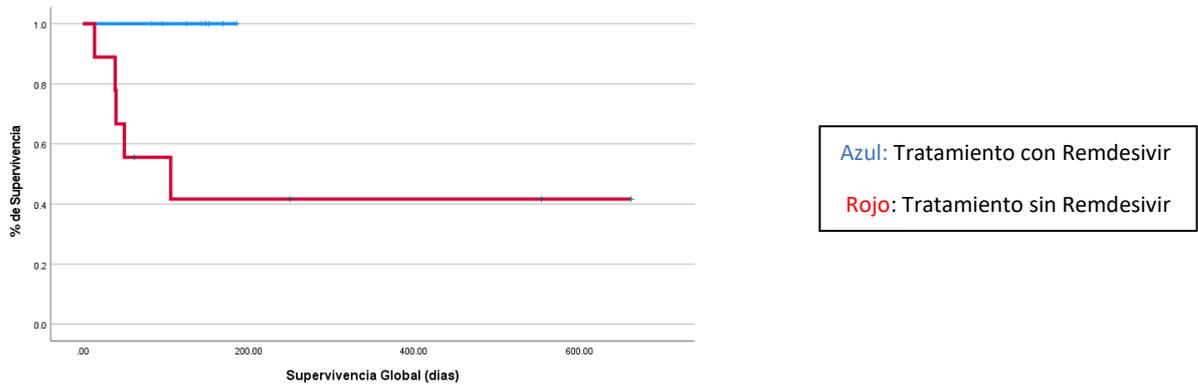


Figura 6 Comparativa entre la supervivencia de pacientes que recibieron Remdesivir y los que no.

5.4 Evolución de infección por COVID-19

El 29.4 % (n= 5) de los pacientes ingresados fallecieron, todos ellos como consecuencia de la infección por COVID-19. El 60% (n=3) de los fallecidos presentaban infección por la cepa Delta y el 40% por Ómicron.

9 pacientes ingresaron antes de abril de 2022 y 8 posteriormente. Como muestra la *Figura 7*, se encontraron diferencias en la SG de los ingresados antes de abril de 2022 y los que ingresaron después de esta fecha, en estos últimos no se produjo ningún fallecimiento (p = 0.016)

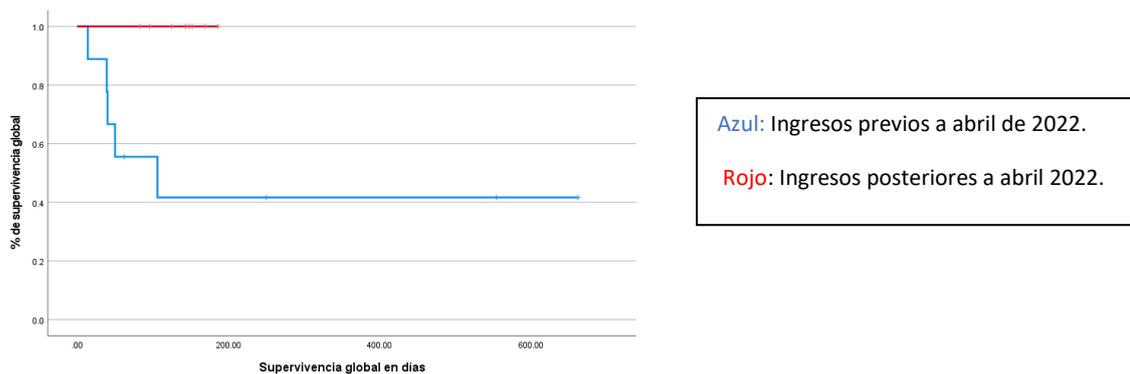


Figura 7 Comparativa entre la supervivencia de los pacientes que ingresaron antes de abril de 2022 y los que ingresaron posteriormente.

Asimismo, los pacientes ingresados en el primer periodo tuvieron más ingresos en UCI y más necesidad de ventilación mecánica, sin embargo, esta diferencia carece de significación estadística (p=0.12).

La mediana de supervivencia de los pacientes que estaban bajo tratamiento inmunosupresor se sitúa en el 55% a los 6 meses frente al 100% de los que no, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. (Figura 8)

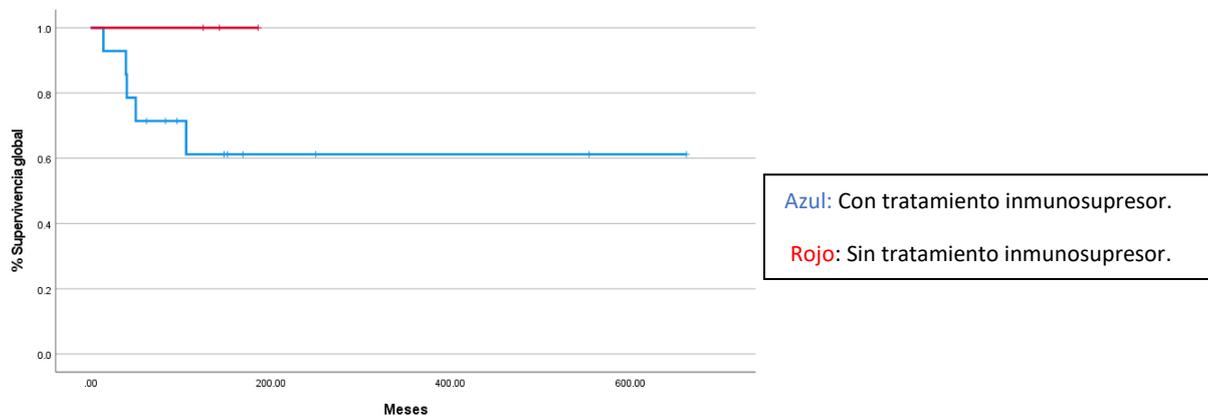


Figura 8 Comparativa entre la supervivencia de pacientes con tratamiento inmunosupresor y sin él.

No hubo diferencias en cuanto al número de vacunas entre ambos periodos como se muestra en la *Tabla 9*.

Vacunación	Ingreso antes abril 2022	Ingreso después abril 2022
< 3 dosis de vacuna	4	4
≥ 3 dosis de vacuna	5	4

Tabla 9 Análisis del número de vacunas recibidas en función del periodo de ingreso.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los pacientes con neoplasias hematológicas y TPH presentan un riesgo significativamente mayor de hospitalización, ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad por COVID 19 que la población general^{6,7}. El riesgo de desarrollar una infección respiratoria viral grave es incluso mayor que en pacientes con neoplasias sólidas⁵.

Numerosos estudios han relacionado la presencia de comorbilidades y la edad avanzada con un mayor riesgo de desarrollar una infección grave por COVID-19. Estas dos variables están muy relacionadas entre sí, ya que, generalmente, a mayor edad, mayor número de comorbilidades asociadas al envejecimiento^{5,8-13}.

Hemos analizado ambos parámetros en nuestra serie de pacientes. El índice pronóstico más utilizado para valorar el riesgo de mortalidad general tras el TPH es el HCT- CI o Sorrow, que tiene en cuenta la presencia o no de varias disfunciones orgánicas (arritmias, enfermedad cardíaca, cerebrovascular, inflamatoria intestinal y reumatológica, úlcera péptica, diabetes, patología psiquiátrica, obesidad, disfunción hepática, pulmonar y renal, tumor sólido, infección y tipo de trasplante). La utilidad principal de este índice en la práctica clínica es establecer de qué régimen de acondicionamiento (intensidad de la quimioterapia durante el trasplante) se beneficiaría más cada paciente y predecir la supervivencia tras el trasplante. En nuestro estudio, hemos utilizado este índice para valorar de manera global, la carga de comorbilidades que presentaban los receptores de TPH. Los pacientes con bajo o intermedio riesgo ($HTCI < 3$) requirieron de menos días de hospitalización que los de alto riesgo ($HTCI \geq 3$), pero esta diferencia no fue significativa, probablemente por el escaso número de pacientes incluidos en la muestra. Respecto a la edad, los mayores de 60 años tuvieron una estancia más prolongada en UCI respecto a los más jóvenes, sin que encontrásemos diferencias en otros parámetros.

El tratamiento de la infección por COVID 19 se basa inicialmente en el control de la replicación vírica con fármacos antivirales o anticuerpos monoclonales anti-spike, y posteriormente, en aquellos pacientes que lo necesitan, en el control de la respuesta inflamatoria con corticoides, agentes anti-IL 6 y otros fármacos⁴.

Dentro de los fármacos antivirales destaca el uso del Remdesivir, un análogo de la adenosina capaz de incorporarse en la cadena de RNA viral e inhibir la replicación. Este fármaco ha demostrado

reducir el riesgo de progresión a COVID grave y de mortalidad , así como la estancia hospitalaria en pacientes con menos de 10 días de evolución de los síntomas sin necesidades de oxígeno ^{4,9}.

En nuestro estudio los pacientes que recibieron tratamiento con Remdesivir presentaron menos ingresos en UCI y una mayor supervivencia que aquellos pacientes que no lo recibieron. Este resultado puede estar influenciado por la utilización más tardía del Remdesivir en el tratamiento de los pacientes ingresados por COVID-19 ya que, el Remdesivir no se comenzó a utilizar hasta mayo de 2022, cuando la variante predominante era Ómicron con mejor pronóstico. De todos modos estos resultados concuerdan con los de varias revisiones sistemáticas que concluyen que el remdesivir reduce la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes hospitalizados con COVID-19 no ventilados que requieren oxigenoterapia suplementaria ^{14,15}.

Para el tratamiento de la fase inflamatoria, documentada como la necesidad de oxigenoterapia o ventilación mecánica, la dexametasona y los anticuerpos monoclonales anti IL-6 como el Tocilizumab parecen reducir la progresión de la enfermedad y la mortalidad en pacientes ingresados en la UCI ^{4,9}. No hemos encontrado diferencias significativas en términos de mortalidad ni supervivencia global entre los pacientes receptores de TPH del HUCA que han usado Tocilizumab y/o dexametasona y los que no. Estos resultados pueden deberse a que el uso de estos fármacos se limita a pacientes graves ingresados en la UCI con un peor pronóstico que los pacientes que no requieren cuidados intensivos.

Las vacunas desarrolladas para la prevención contra el COVID-19 han demostrado en la población general una alta eficacia en la reducción del riesgo de hospitalización y muerte por enfermedad grave por SARS-CoV2; sin embargo, los pacientes con enfermedades hematológicas están inmunodeprimidos y presentan respuestas humorales subóptimas a las vacunas, los títulos de IgG anti-S son más bajos en comparación con la población general, lo que supone un mayor riesgo de contraer infecciones graves. Esto se debe principalmente al estado inmunosupresor del cáncer y

a las terapias de acondicionamiento y tratamiento inmunosupresor post-trasplante ^{9,16}. Cabe destacar que entre la población completamente vacunada los pacientes con neoplasias hematológicas malignas tienen mayor riesgo de infección intercurrente por COVID-19 ¹⁰. Se han descrito varios factores de riesgo para respuestas deficientes a la vacunación como son la linfopenia, la vacunación previa al TPH, la EICH activa y la inmunosupresión ^{4,16}.

A pesar de ello la vacunación parece haber disminuido la mortalidad por COVID-19 en los pacientes con TPH, ya que el 75% de los que no habían recibido ninguna dosis de la vacuna ingresaron antes de abril de 2022, donde se produjeron el 100% de los fallecimientos. La vacunación sigue recomendándose como profilaxis en esta población ya que, independientemente de los niveles de anticuerpos, la vacuna proporciona inmunidad a largo plazo mediada por células T en pacientes con la inmunidad celular conservada ^{6,9}.

Si comparamos la mortalidad por COVID-19 entre los pacientes con TPH que ingresaron antes de abril 2022 y aquellos que ingresaron después de esta fecha, llama la atención que todos los fallecimientos ocurrieron en el primer periodo, a pesar de haber recibido un tratamiento mucho más intensivo (mayor necesidad de ventilación mecánica y de ingresos en UCI). Posiblemente esta diferencia se deba a la variante dominante (Delta en el primer periodo, Ómicron en el segundo) y al mejor manejo clínico de los pacientes. La variante dominante hasta noviembre de 2021 fue Delta, con un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad que Ómicron. Cabe destacar que no hubo diferencias en el estatus vacunal entre ambos periodos, pero si en la población general donde la mayoría de la población del Principado de Asturias había recibido una dosis de refuerzo. La mortalidad por SARS-CoV2 en la población con neoplasias hematológicas malignas es muy elevada. En este sentido, los resultados de nuestro estudio, que concluyen una mortalidad del 29.4%, concuerdan con los obtenidos en otras cohortes de pacientes con neoplasias hematológicas malignas (Mortalidad entre el 33 y el 37%) ^{5,17,18}.

Además, la inmunosupresión parece asociarse a infecciones más largas por SARS-CoV2 y a un curso más agresivo de la enfermedad ¹⁹. Los pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor en el momento del ingreso por COVID 19 han presentado una fase viral más prolongada con una mediana de positividad de la PCR mayor que aquellos que no recibieron tratamiento inmunosupresor.

Por otra parte, pese a que entre el 65-75% de los trasplantes que se realizan en el HUCA son autólogos, solo hubo un ingreso en relación con COVID-19 en este subgrupo de pacientes. Los pacientes con trasplante autólogo no reciben tratamiento inmunosupresor y la reconstitución inmune es más rápida, lo que puede explicar esta baja incidencia de ingresos en este subtipo. Como ocurre en nuestro estudio, los receptores de TPH alogénico presentan un riesgo aumentado de enfermedad grave y un curso más prolongado de la enfermedad, especialmente, en los 12 primeros meses tras el trasplante ^{6,12}.

La gravedad del cuadro clínico depende también del tipo de neoplasia hematológica que presente el paciente y del tratamiento que este recibiendo. De este modo, se ha visto que los pacientes con leucemia mieloide aguda y aquellos pacientes que reciben tratamiento antineoplásico activo con anticuerpos monoclonales, como el antiCD-20, tienen mayor riesgo de mortalidad y de infección prolongada. Por el contrario, las neoplasias mieloproliferativas y el tratamiento activo con hipometilantes se asocian a una menor mortalidad ⁵. Nuestra muestra es muy escasa para encontrar diferencias entre las diferentes patologías o tratamientos.

Respecto a las limitaciones del estudio, la principal ha sido el escaso número de pacientes incluidos, a pesar de haber incluido a todos los receptores de TPH del HUCA ingresados por

infección por COVID-19. Este hecho implica que las conclusiones obtenidas pueden no ser representativas y extrapolables al conjunto de receptores de TPH de otros hospitales.

Otra limitación a tener en cuenta es la evolución cambiante del virus a lo largo del tiempo debido a la adquisición de mutaciones, lo que condiciona que aparezcan diferentes cepas con distinta tasa de mortalidad y transmisibilidad. Así mismo el manejo de la infección por COVID-19 durante la pandemia fue variando a lo largo del tiempo a medida que se iban publicando y actualizando los protocolos de actuación. Estos dos hechos pueden actuar como factores de confusión ya que los resultados obtenidos en este estudio pueden deberse, en parte, a la evolución natural del virus y al manejo que recibieron los pacientes en los distintos periodos de la pandemia.

Por último, al tratarse de un estudio retrospectivo, no todos los pacientes tienen recogidos en la historia clínica las mismas variables y datos analíticos, no estando disponibles datos en algunos de ellos.

7. CONCLUSIONES

1. La edad es un factor de riesgo para infección grave por COVID-19, los mayores de 60 años han tenido más estancias en UCI respecto a los más jóvenes, aunque no presentaron más exitus, ni afectó a la supervivencia global de los pacientes.
2. En nuestra muestra el índice de comorbilidad no resultó útil para discriminar la supervivencia de los pacientes, sin diferencias significativas entre aquellos pacientes con HTCI ≤ 3 y aquellos con HTCI > 3 ($p=1$), tampoco encontramos diferencias en la duración de la hospitalización.
3. La gran mayoría de los pacientes (todos excepto uno) de los ingresados habían recibido un TPH de tipo alogénico.

4. El 82.4% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor (TIS) al ingreso. El tratamiento inmunosupresor se relaciona con infecciones más prolongadas por COVID-19, con más días de positividad en la PCR: 13,5 frente a 1 día. La mediana de supervivencia de los pacientes que estaban bajo tratamiento inmunosupresor se sitúa en el 55% a los 6 meses frente al 100% de los que no, sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa.
5. El 52.9% de los pacientes requirió ingreso en UCI para recibir ventilación mecánica.
6. El Remdesivir ha reducido los ingresos en UCI y mejorado la supervivencia de los pacientes en nuestra serie.
7. A pesar de la peor respuesta serológica a la vacunación de los pacientes inmunodeprimidos con enfermedades hematológicas, la vacunación parece lograr reducir la tasa de mortalidad por COVID-19 en este grupo de pacientes.
8. La mortalidad por COVID -19 en pacientes receptores de TPH en el HUCA fue del 29,4%, ha sido mayor durante el primer periodo de la pandemia (antes de abril de 2022). Asimismo, los pacientes ingresados en el primer periodo tuvieron más ingresos en UCI y más necesidad de ventilación mecánica, sin embargo, esta diferencia carece de significación estadística.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Chathappady House NN, Palissery S, Sebastian H. Corona Viruses: A Review on SARS, MERS and COVID-19. *Microbiol Insights*. 2021;14:11786361211002480.
2. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*. 2021; 184(19): 4848-56.
3. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(7):877-88.
4. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, Hirsch HH, von Lilienfeld-Toal M, Cordonnier C, et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with

haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia*.2022;36(6):1467-80.

5. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, Llamas P, Duarte R, Jiménez-Yuste V, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):133.

6. Gur I, Giladi A, Isenberg YN, Neuberger A, Stern A. COVID-19 in Patients with Hematologic Malignancies: Clinical Manifestations, Persistence, and Immune Response. *Acta Haematol*. 2022;145(3):297-309.

7. Han X, Xu P, Ye Q. Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2021 [Citado 1 de diciembre de 2022];35(9). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23937>

8. Carrara E, Razzaboni E, Azzini AM, De Rui ME, Pinho Guedes MN, Gorska A, et al. Predictors of clinical evolution of SARS-CoV-2 infection in hematological patients: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2022; 41(1): 16-25.

9. El Chaer F, Auletta JJ, Chemaly RF. How I treat and prevent COVID-19 in patients with hematologic malignancies and recipients of cellular therapies. *Blood*. 2022; 140(7): 673-84.

10. Wang L, Kaelber DC, Xu R, Berger NA. COVID-19 breakthrough infections, hospitalizations and mortality in fully vaccinated patients with hematologic malignancies: A clarion call for maintaining mitigation and ramping-up research. *Blood Rev*. 2022; 54: 100931.

11. Busca A, Salmanton-García J, Marchesi F, Farina F, Seval GC, Van Doesum J, et al. Outcome of COVID-19 in allogeneic stem cell transplant recipients: Results from the EPICOVIDEHA registry. *Front Immunol*. 2023; 14:1125030.

12. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Busca A, Corradini P, Hoenigl M, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):168.

13. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 1 de julio de 2020;180(7):934.

14. Lee TC, Murthy S, Del Corpo O, Senécal J, Butler-Laporte G, Sohani ZN, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(9):1203-10.

15. Angamo MT, Mohammed MA, Peterson GM. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2022;50(1):27-41.
16. Reimann P, Ulmer H, Mutschlechner B, Benda M, Severgnini L, Volgger A, et al. Efficacy and safety of heterologous booster vaccination with Ad26.COV2.S after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in haemato-oncological patients with no antibody response. *Br J Haematol*. 2022;196(3):577-84.
17. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(10):737-45.
18. Sanchez-Pina JM, Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, Gil Manso R, Colmenares R, Gil Alos D, et al. Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with haematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2020; 105(5):597-607.
19. Altuntas F, Ata N, Yigenoglu TN, Basci S, Dal MS, Korkmaz S, Namdaroglu S, Basturk A, Hacıbekiroglu T, Dogu MH, Berber I. COVID-19 in hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2021; 56(4):952-55.

9. ANEXOS

9.1 Anexo I: Hoja de recogida de datos

Hoja recogida pacientes trasplante hematopoyético infectados por COVID-19 que precisaron ingreso

Numero de paciente

Antecedentes demográficos, de enfermedad hematológica y de trasplante

Edad

Fecha de nacimiento

Sexo

1. Hombre
2. Mujer

Fecha del diagnóstico de la enfermedad hematológica

Diagnostico hematológico

1. Leucemia mieloide aguda
2. Síndrome mielodisplásico
3. Leucemia mieloide crónica
4. Mielofibrosis
5. Mieloma
6. Leucemia linfoblástica aguda
7. Leucemia linfática crónica
8. Linfoma de Hodgkin
9. Linfoma no Hodgkin
10. Otros: especificar.....

Tratamiento previo con Rituximab si no fecha ultima dosis

Tratamiento previo con ibrutinib si no

Tipo de trasplante

1. Autólogo
2. Alogénico hermano HLA idéntico
3. Alogénico donante no emparentado
4. Haploidéntico

Acondicionamiento: Especificar.....

Uso de ATG en el acondicionamiento si no. dosis

Fecha del trasplante (día 0)

HTC-CI

Antecedentes de vacunación

Numero de vacunas antes del ingreso por COVID-19

Tipo de vacuna

1. Pfizer-BioNTech
2. Moderna
3. Johnson & Johnson
4. otra

Fecha vacuna primera

Fecha vacuna segunda

Fecha vacuna tercera

Fecha vacuna cuarta

Ingreso infección COVID

EICH agudo cuando ingreso sí o no

EICH crónico cuando ingreso sí o no

Tratamiento inmunosupresor en el momento del ingreso especificar:

1. Ciclosporina
2. Tacrólimus
3. Micofenolato
4. Corticoides
5. Ruxolitinib
6. Otros especificar

Tratamiento activo de la enfermedad hematológica al ingreso. Especificar

Tratamiento HTA en el momento del ingreso

Fecha ingreso COVID

Días de hospitalización COVID

Datos SARS-CoV-2 ingreso

Fecha primera PCR positiva

Fecha ultima PCR positiva

Cepa SARS-CoV-2

Datos laboratorio ingreso

Anticuerpos IgG CLIA cuando ingreso

PMN en el momento del ingreso

Linfocitos en el momento del ingreso

Plaquetas en el momento del ingreso

Ferritina

Proteína C reactiva

Dímero D

IgG, Ig A, Ig M

Ingreso en UCI si no

Necesidad de ventilación mecánica si no

Oxigenoterapia si no

Sobreinfección bacterias

Sobreinfección hongos

Eventos trombóticos durante ingreso

Tratamiento infección COVID

1. Remdesivir
2. Tixagevimab/cilgavimab
3. Casirivimab/imdevimab
4. Plasma convaleciente
5. Dexametasona
6. Hidroxicloroquina
7. Azitromicina
8. Otros corticoides sistémicos
9. Anti-IL-6 (tocilizumab, sarilumab)
10. anti-IL1 (anakinra)
11. Inhibidores JAK (baracitinib/tofacinib)
12. Otros especificar

Datos evolutivos

Exitus si no

Fecha de exitus

Causa de exitus

1. COVID-19
2. progresión de la enfermedad
3. Otros: especificar

Progresión enfermedad hematológica tras el trasplante si no

Fecha ultimo seguimiento

9.2 Anexo II: Aprobación del comité de ética.

Gobierno del Principado de Asturias	Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias
Consejería de Salud	Hospital Universitario Central de Asturias
	N-1, 33.18
	Avda. de Roma, s/n
	33011 Oviedo
Dirección General de Calidad, Transformación y Gestión del Conocimiento	Tel: 9851079 27 (ext. 5732703802)
	ceim.asturias@asturias.org

Oviedo, 13 de diciembre de 2022

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación (Trabajo Fin de Grado) T.F.G., código del CEImPA nº 2022.525, titulado *“Trabajo de Fin de Grado de Medicina: Evolución del COVID-19 en receptores de Trasplante hematopoyético del Hospital Universitario Central de Asturias.”*. Investigadoras Principales, Dras. ANA PILAR GONZALEZ RODRIGUEZ Y ANA JULIA GONZALEZ HUERTA Hospital Universitario Central de Asturias. Alumna, ALBA MARINA PALACIO.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Se acepta la Exención del Consentimiento Informado.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: PABLO ISIDORO MARRON
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



9.3 GLOSARIO

- CEImPA: Comité de ética e investigación del Principado de Asturias.

- EICH: Enfermedad de Injerto Contra Huésped

- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- HTA: Hipertensión arterial

- HTC-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index

- HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

- LLA: Leucemia linfoide aguda

- LMA: Leucemia mieloide aguda

- LMC: leucemia mieloide crónica

- LNH: Linfoma No Hodking

- MF: Mielofibrosis

- PCR: Polymerase Chain Reaction

- SG: supervivencia global

- SMD: Síndrome mielodisplásico

- TPH : Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos