



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Infección por SARS-CoV-2 en pacientes con neoplasias hematológicas**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA**

PRESENTA:

**MARINO MENDOZA OLIVA**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:**

**Dr. Gilberto Barranco Lampón**

**Alta especialidad en trasplante de células progenitoras**

**Especialista en Hematología**

**COTUTORA DE TESIS:**

**Dra. Irma Olarte Carrillo**

**Laboratorio de biología molecular.**

**CIUDAD DE MEXICO, OCTUBRE 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.





**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Infección por SARS-CoV-2 en pacientes con neoplasias hematológicas**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA**

PRESENTA:

**MARINO MENDOZA OLIVA**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:**  
**Dr. Gilberto Barranco Lampón**  
Alta especialidad en trasplante de células progenitoras  
Especialista en Hematología

**COTUTORA DE TESIS: Dra. Irma Olarte Carrillo**  
Laboratorio de biología molecular.

**CIUDAD DE MEXICO, OCTUBRE 2021**



Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes

Of. No. DECS/JPO-911-2021

Ciudad de México a 27 de agosto del 2021

Dr. Marino Mendoza Oliva  
Servicio de Hematología  
**PRESENTE**

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: "Infección por SARS-CoV-2 en pacientes con neoplasias hematológicas", (635-418/21) como:

**APROBADO (con cambios sugeridos)**

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

**DECS/JPO-CT-911-2021**

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. *De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos*

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

  
Dra. Rocío Natalia Gómez López

Jefa de Posgrado  
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse  
ccgr

DIRECCIÓN DE  
EDUCACIÓN Y  
CAPACITACIÓN EN SALUD  
[www.hgm.salud.gob.mx](http://www.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Cauhtémoc 06710

T +52 (55) 5004 3821  
Con +52 (55) 2789 2000



## **AGRADECIMIENTOS**

Primero a la División de estudios de Posgrado UNAM. Por permitirme formar parte de esta gran familia académica con prestigio internacional.

Agradezco a mis tutores de tesis al Dr. Gilberto Barranco lampón y a la Dra. Irma Olarte Carrillo, por su apoyo, paciencia, colaboración y orientación para la realización de este Proyecto de investigación.

## **AGRADECIMIENTOS A TÍTULO PERSONAL**

### ➤ **A Dios.**

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

### ➤ **A mi madre Lili Oliva**

Quien siempre estuvo a mi lado brindándome su mano, dándome a cada instante una palabra de apoyo para llegar a culminar mi especialidad. Eres una mujer que me llena de orgullo, te amo y no existe manera de devolverte todo lo que me has ofrecido.

### ➤ **A mi padre Marino Mendoza.**

Que Dios lo tiene en su gloria, y ahora es un ángel en mi vida, y sé que se encuentra orgulloso de su hijo y desde donde esta me bendice.

### ➤ **A mis maestros**

**Dr. Carlos Martínez Murillo**, gracias por la confianza puesta en mí y por apoyarme a lograr el sueño de ser hematólogo.

**Dr. Juan Francisco Zazueta, Dr Gilberto Barranco Lampón, Dr. Christian Ramos Peñafiel, Dr. Humberto Castellanos Sinco, Dr. Manuel Odín de la Mora estrada, Dr. Efreeen Montaña figueroa, Dr. Juan Collazo jaloma,**

Sencillo no ha sido el proceso, pero gracias a su disposición de trasmitirme sus conocimientos, he logrado importantes objetivos como culminar el desarrollo de mi tesis con éxito y obtener una titulación profesional.

## TABLA DE CONTENIDO

1	ANTECEDENTES.....	14
1.1	Situación actual de la Infección por Covid-19 .....	14
1.2	Incidencia de COVID-19 en pacientes con cáncer hematológico.....	15
1.3	Impacto del tratamiento oncológico.....	16
2	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
3	JUSTIFICACIÓN .....	17
4	HIPÓTESIS .....	18
5	OBJETIVOS .....	18
5.1	General .....	18
5.2	Específicos .....	18
6	METODOLOGÍA .....	19
6.1	Tipo y diseño de estudio .....	19
6.2	Poblacion.....	19
6.3	Tamaño de la muestra .....	19
6.4	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	20
6.5	Definición de las variables. ....	20
7	PROCEDIMIENTO .....	23
8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	23
9	Aspectos éticos y bioseguridad.....	24
10	RESULTADOS .....	25
10.1	Características clínicas.....	25
10.2	Mortalidad general y mortalidad de acuerdo con la enfermedad.....	26
10.3	Factores que alteran el pronóstico.....	27
11	DISCUSIÓN .....	28
12	CONCLUSIONES .....	29
13	BIBLIOGRAFÍA .....	30



## **ABREVIATURAS**

**AND:** Acido desoxirribonucleico

**CO-RADS:** COVID-19 Reporting and Data System

**COVID-19:** enfermedad por coronavirus 2019

**DD:** dímero D,

**DM2:** Diabetes mellitus 2

**ERC:** enfermedad renal crónica

**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**HAS:** hipertensión arterial sistémica

**Hb:** hemoglobina

**IC:** intervalo de confianza

**IMC:** índice de masa corporal

**LLA:** Leucemia aguda linfoide

**LH:** Linfoma Hodgkin

**LMA:** Leucemia mieloide aguda

**LMC:** Leucemia mieloide crónica

**LNH:** linfoma no Hodgkin

**MERS-CoV:** Síndrome Respiratorio de Oriente Medio

**NBCD:** Neoplasia blástica de células dendríticas

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PCR:** proteína C reactiva.

**RR:** Riesgo relativo

**SARS-CoV-2:** denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2

**SMD:** síndrome mielodisplásico

**TC:** Tomografía computarizada

**VMI:** ventilación mecánica invasiva

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Antecedentes:** Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales. A fines de diciembre de 2019, un brote de neumonía causado por un nuevo coronavirus se detectó por primera vez en Wuhan, China. El virus se propagó rápidamente, lo que provocó una epidemia en toda China, seguida de un número creciente de casos en otros países del mundo. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud nombró oficialmente a la nueva enfermedad como COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019. El virus que causa COVID-19 ha sido identificado como coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Finalmente, el brote de COVID-19 fue declarado pandemia en marzo de 2020. Las tasas de letalidad por COVID-19 se estiman entre 1% y 3%, afectando principalmente a adultos mayores y a aquellos con comorbilidades, como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer. Los pacientes con cáncer podrían ser más susceptibles a COVID-19 y presentar tasas de morbilidad y mortalidad más altas que la población general, pero los datos epidemiológicos obtenidos específicamente para pacientes con enfermedades hematológicas son limitados.

**Objetivos:** Describir las características clínicas, epidemiológicas y evolución en pacientes con neoplasias hematológicas e infección por SARS-CoV-2.

**Justificación:** La información obtenida de este trabajo permitirá evaluar el comportamiento de nuestros pacientes para compararlos con resultados obtenidos en otras poblaciones, esto nos permitirá normar conductas terapéuticas.

**Metodología:** En este trabajo se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal basado en los registros clínicos de los expedientes de pacientes con COVID-19 y neoplasia hematológica.

**Resultados:** Se estudiaron un total de 56 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 con presencia de alguna neoplasia hematológica. El diagnóstico más frecuente fue Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) (48.2% n=27), seguido por los Linfomas no Hodgkin (LNH) (23.2% n=13) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (17.9% n=10). El síntoma más frecuente fue fiebre (70.8% n=46), tos (43.1% n=28) y disnea (23.1% n=15). Reportamos una mortalidad alta de 50% (n=28), con una mediana de supervivencia de 21 días. Cabe mencionar que la gran mayoría de nuestros pacientes (91.1% n=51) se presentaban con enfermedad activa al momento de la infección por SARS-CoV-2. En nuestra población aquellos pacientes que presentaban edad de 50 años o más presentaron mortalidad de 85% (n=12), comparado con aquellos menores de 50 años con mortalidad de 38%

(n=16). El 67.9% de nuestros pacientes (n=38) presentaban CO-RADS igual o mayor de 5, mientras que 32.1% (n=18) mostraban CO-RADS <5. En el grupo de pacientes con CO-RADS > 5, alrededor del 65.7% (n=25) tenían un desenlace fatal, mientras que en aquellos pacientes con CO-RADS < 5 (n=18) mostraron mortalidad de 16% (n=3).

**Conclusiones:** en nuestro medio los pacientes con neoplasias hematológicas que presentan infección por SARS CoV2 tienen un pronóstico desfavorable con una alta mortalidad; encontramos que la edad se mantiene como un predictor pronóstico. Además, la escala CO-RADS, la cual esta validada como apoyo al diagnóstico mostró que en pacientes con CO-RADS > 5, puede tener significancia estadística como factor predictor de mortalidad. Es imperativo implementar estrategias de prevención para reducir el impacto de la infección en este grupo de pacientes.

**Palabras clave.** Hematologic diseases, características clínicas, COVID-19, SARS-CoV2

## ABSTRACT

**Background:** Coronaviruses are important pathogens in humans and animals. In late December 2019, an outbreak of pneumonia caused by a novel coronavirus was first detected in Wuhan, China. The virus spread rapidly, causing an epidemic across China, followed by a growing number of cases in other countries around the world. In February 2020, the World Health Organization officially named the new disease COVID-19 that means coronavirus disease 2019. The virus causing COVID-19 has been identified as severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2). Finally, the outbreak of COVID-19 was declared a pandemic in March 2020. The case fatality rates for COVID-19 are estimated between 1-3%, affecting mainly the aged population and those with comorbidities, such as hypertension, diabetes, cardiovascular disease, and cancer. Patients with cancer might be more susceptible to COVID-19 and have higher morbidity and mortality rates than the general population, but epidemiological data obtained specifically for patients with hematologic diseases are limited.

**Objectives:** To describe the clinical and epidemiological features and evolution in patients with hematologic neoplasms and SARS-CoV-2 infection.

**Justification:** Data obtained from this study will allow us to evaluate the behavior of our patients and compare them with results obtained in other populations; this will let us establish therapeutic strategies.

**Methodology:** In this work, a retrospective, observational, descriptive, and cross-sectional study was carried out based on the clinical records of patients with COVID-19 and hematologic neoplasia.

**Results:** A total of 56 patients with a diagnosis of SARS-CoV-2 infection and the presence of hematologic neoplasia were studied. The most frequent diagnosis was Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (48.2% n = 27), followed by Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) (23.2% n = 13) and Acute Myeloid Leukemia (AML) (17.9% n = 10). The most frequent symptom was fever (70.8% n = 46), cough (43.1% n = 28) and dyspnea (23.1% n = 15). We report high mortality of 50% (n = 28), with a median survival time of 21 days. Most of our patients (91.1% n = 51) had active disease at the time of infection with SARS-Cov-2. In our population, patients who were 50 years old or older had a mortality of 85% (n = 12), compared to those under 50 with a mortality of 38% (n = 16). Around 67.9% of our patients (n = 38) had CO-RADS equal to or greater than 5, while 32.1% (n = 18) showed CO-RADS

<5. In the group of patients with CO-RADS > 5, the 65.7 % (n = 25) had a fatal outcome, while those patients with CO-RADS < 5 (n = 18) showed mortality of 16% (n = 3).

**Conclusions:** In our environment, patients with hematologic neoplasms and SARS-CoV-2 infection have an unfavorable prognosis with high mortality; we found that age remains as a prognostic predictor. Besides, the CO-RADS scale validated to support the diagnosis, showed that in patients with CO-RADS > 5 it can be statistically significant as a predictor of mortality. It is essential to implement prevention strategies to reduce the impact of the infection in this group of patients.

**Keywords.** Hematologic diseases, clinical features, COVID-19, SARS-CoV2

## **1.ANTECEDENTES**

Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales. A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei. Se propagó rápidamente, lo que provocó una epidemia en toda China, seguida de un número creciente de casos en otros países del mundo. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó a la enfermedad como COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019 (1). El virus que causa COVID-19 se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2); anteriormente, se lo conocía como 2019-nCoV. El 30 de enero de 2020, la OMS declaró a el brote de COVID-19 una emergencia de salud pública de interés internacional, y en marzo de 2020, comenzó a caracterizarlo como una pandemia, con el fin de enfatizar la gravedad de la situación e instar a todos los países a tomar acción para detectar infecciones y prevenir la propagación.

### **Situación actual de la infección por COVID-19**

La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha cobrado 1,475,412 muertes alrededor del mundo, con 63,584,030 (2) casos confirmados y a diferencia de meses previos donde el epicentro se encontraba en la provincia de Hubei en China, Estados Unidos, España, Italia y en diferentes países de Latinoamérica. Ahora la epidemia se ha expandido por todo el mundo afectando también a países en vías de desarrollo. A diferencia de la epidemia por coronavirus en el 2002 (SARS-CoV) y la del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), la mortalidad esperada para la pandemia por COVID-19 es menor, pero no así la velocidad de transmisión alrededor del mundo (3).

La capacidad de contagio del virus es un riesgo para la población general, pero especialmente para individuos con comorbilidades (diabetes, hipertensión, cáncer, obesidad), personal sanitario y finalmente de laboratorio.

Zhou y colaboradores describieron el desenlace clínico de 191 pacientes en dos hospitales de referencia de la provincia de Wuhan, China (Hospital Jinyntan y el Hospital de enfermedades respiratorias de Wuhan), del total de los casos atendidos, el 48% contaba con comorbilidades, siendo la hipertensión arterial la más común (30%), seguido por diabetes mellitus (19%) y enfermedad coronaria (8%). La media de inicio de los síntomas fue de 22 días (18 a 25 días), con uso de ventilación mecánica en 32 de los 191 casos

(mortalidad de 16%) (4). Yang y colaboradores describieron una experiencia semejante en la atención de pacientes críticos en el Hospital de Jin Yin-tan, donde los síntomas principales fueron tos (77%), disnea (63%) y fiebre (98%), desde el inicio de los síntomas hasta los cambios radiológicos transcurrió una media de 5 días (3-7 días) y el tiempo de admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue de 9.5 días (7 a 12.5 días)(5).

Brindar atención a los pacientes con cáncer durante esta crisis es un desafío, los riesgos de muerte por cáncer versus muerte o complicaciones graves del SARS-CoV-2, y la sospecha de mayor letalidad asociada a COVID-19 en huéspedes inmunodeprimidos (6,7) debe tomarse en cuenta para la elección de decisiones terapéuticas.

### **Incidencia de COVID-19 en pacientes con cáncer hematológico.**

La información sobre la incidencia de COVID-19 entre pacientes con cáncer es variable, y la mayoría, pero no todos los datos, sugieren una mayor incidencia de COVID-19 en pacientes con cáncer en comparación con la población general, especialmente en aquellos con diagnóstico reciente (8)

Hasta hace pocos meses, diversos estudios mostraron que los pacientes con neoplasias hematológicas son particularmente vulnerables, presentando una alta proporción de complicaciones y mortalidad relacionadas a la COVID-19 (9). Recientemente, dos estudios multicéntricos han mostrado que la mortalidad de la COVID-19 es mayor en pacientes con neoplasias hematológicas comparada con la población general, estratificada por edad, y particularmente en aquellos con leucemias agudas y quimioterapia reciente (10,11). No obstante, en nuestro conocimiento, no hay estudios en México que describan la evolución de la infección por SARS-CoV-2 en esta población.

En un análisis de 536 pacientes con una neoplasia hematológica que fueron admitidos en uno de los 66 hospitales italianos durante un período de cuatro meses con COVID-19 sintomático y confirmado por laboratorio, la mortalidad fue significativamente mayor que en la población general italiana con COVID-19, independientemente de edad (12). La mortalidad para aquellos con una neoplasia hematológica tiene un RR de 2,04 (IC del 95%: 1,77 a 2,34) independientemente de la edad RR de 3,72 (IC del 95%: 2,86 a 4,64) entre los menores de 70 años y RR de 1,71 (IC del 95%: 1,44). -2,04) en personas mayores de 70 años. En el análisis multivariado, los predictores independientes de mortalidad incluyeron leucemias mieloides agudas, linfomas indolentes o agresivos o neoplasias de células plasmáticas, y la edad.

Un metanálisis que incluyó datos de 34 estudios en adultos y 5 en niños realizados en Asia, Europa y América del Norte, con un total de 3377 pacientes con alguna neoplasia hematológica que tenían COVID-19 (13). El riesgo de muerte entre los adultos (n = 3240) fue del 34 por ciento en esta muestra de pacientes predominantemente hospitalizados, y los pacientes  $\geq 60$  años de edad tenían un riesgo significativamente mayor de morir que los pacientes más jóvenes (riesgo relativo [RR] 1,82, 95% CI 1,45-2,27). Por el contrario, el riesgo de muerte en pacientes pediátricos (n = 102) fue solo del 4 por ciento.

Una de las razones por las que los resultados pueden ser peores en pacientes con neoplasias hematológicas, es que, en muchos casos la respuesta inmune al virus es menos pronunciada y muy variable en comparación con las personas con otros tipos de cáncer, con seroconversión retardada o insignificante, diseminación viral prolongada, y desregulación inmunitaria sostenida

### **Impacto del tratamiento oncológico**

Algunos datos sugieren que entre los pacientes tratados con terapia anticancerosa sistémica dentro de los tres meses posteriores al diagnóstico de COVID-19, ciertos agentes citotóxicos, que incluyen rituximab más ciclofosfamida , doxorubicina , vincristina y prednisona (R-CHOP; como se usa para el tratamiento del linfoma); y los inhibidores de la metiltransferasa de ADN (p. ej., decitabina , azacitidina ; como se utilizan habitualmente para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos y leucemia aguda) se asocian con riesgo elevado de mortalidad (14).

Otros factores potencialmente relacionados con el tratamiento que pueden influir en la gravedad de COVID-19 en pacientes con cáncer incluyen linfopenia y neutropenia basal.



## **2. Planteamiento del problema**

La infección por Coronavirus (COVID-19) es un problema de salud pública el cual ha complicado la respuesta de la mayor parte de los sistemas de salud alrededor del mundo

Brindar atención a los pacientes con cáncer durante esta crisis es un desafío dados los riesgos de muerte por cáncer versus muerte o complicaciones graves del SARS-CoV-2, y la probable mayor letalidad de COVID-19 en huéspedes inmunodeprimidos

A pesar del número creciente de publicaciones que describen los síntomas de la COVID-19 en distintas poblaciones, solo algunas evalúan su efecto en personas con cáncer hematológico,

Los pacientes con neoplasias hematológicas son particularmente vulnerables, presentando una alta proporción de complicaciones y mortalidad relacionadas a la COVID-19

¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas y evolución en pacientes con neoplasias hematológicas e infección por SARS-CoV-2?

## **3. Justificación**

Hasta donde sabemos, presentamos la serie más grande (de una sola institución) de pacientes con neoplasias hematológicas y COVID-19 en México, Nuestra población está formada por la mayoría de las neoplasias hematológicas con diferente estado de la enfermedad, incluidos pacientes con una amplia distribución de edad, algunos de los cuales estaban en tratamiento activo. Nuestros hallazgos, ayudarán a los hematólogos y comisiones nacionales de salud en sus procesos de toma de decisiones sobre medidas preventivas y tratamiento en esta población de pacientes.

Esta información es necesaria para mejorar el enfoque y el tratamiento de los pacientes con cáncer hematológico durante la pandemia.

La información obtenida de este protocolo permitirá evaluar el comportamiento de nuestros pacientes para compararlos con resultados obtenidos en otras poblaciones esto nos permitirá normar conductas terapéuticas.

#### **4. Hipótesis**

Se encuentran disponibles algunos estudios en pacientes con COVID-19 y neoplasias hematológicas que muestran una alta mortalidad en esta población.

Creemos que características clínicas, epidemiológicas y evolución en pacientes con neoplasias hematológicas e infección por SARS-CoV-2 en México son similares a lo reportado en la literatura mundial

El presente trabajo del servicio de Hematología del Hospital General de México tiene como objetivo recopilar datos acerca de las características clínica, epidemiológicas y evolución de pacientes adultos con neoplasias hematológicas que requirieron hospitalización por infección por Sars Cov2.

#### **5-Objetivo General:**

Describir las características clínicas, epidemiológicas y evolución en pacientes con neoplasias hematológicas e infección por SARS-CoV-2

#### **Objetivos específicos**

1. Describir el curso clínico, los resultados y factores de riesgo de mortalidad de una serie de pacientes con neoplasias hematológicas.
2. Analizar los factores de riesgo potenciales para el desarrollo de mortalidad
3. Describir la tasa de mortalidad asociada a la infección de Sars Cov2 en padecimientos con neoplasias hematológicas
4. Describir las comorbilidades asociadas en pacientes neoplasias hematológicas con infección por Sars-Cov-2.
5. Reportar la fase de enfermedad hematológica en la cual se encontraban los pacientes al momento de la infección por Sars Cov2.
6. Conocer los parámetros en biometría hemática y parámetros de inflamacion al momento del diagnóstico.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1. Tipo y diseño de estudio

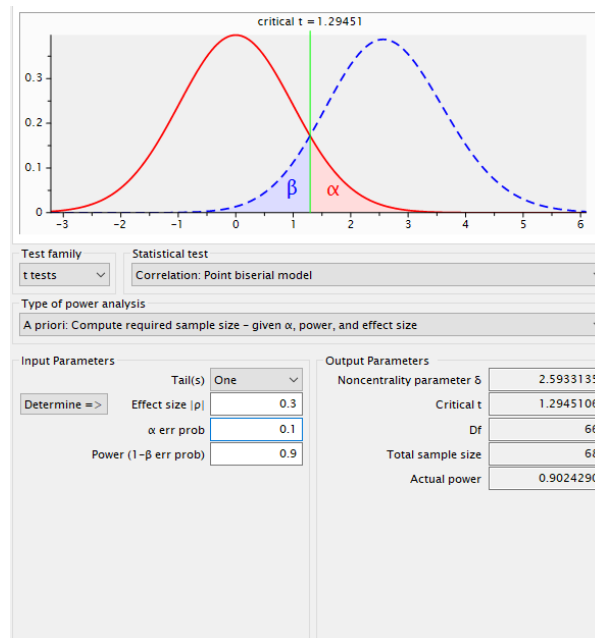
Se realizó un estudio retrospectivo, transversal observacional, descriptivo.

### 6.2. Población

Expedientes de pacientes, mayores de 18 años de ambos sexos con neoplasias hematológicas e infección por Sars Cov-2.

### 6.3. Tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño de la muestra para la estimación de la mortalidad (uno de los objetivos específicos del estudio) se realizó con base en el número de pacientes con neoplasias hematológicas y presencia de infección por SARS CoV2 en pacientes hospitalizados en el servicio de hematología, en un periodo comprendido entre abril 2020 a enero de 2021, con lo anterior para un nivel de confianza de 90% y un error muestral de 0.1 el tamaño de la muestra total fue de 65 sujetos, utilizando el software G power.



#### 6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

##### - Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes hematológicos,
- Ambos géneros
- Mayores de 18 años
- Diagnostico confirmado de infección por Sars-Cov2

##### Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes con embarazo
- Expedientes de pacientes con diagnostico hematológico preliminar.
- Expedientes incompletos.

- **Criterios de eliminación**

- No aplica por ser un estudio retrospectivo.

#### 6.5. Definición de las variables

Variable independientes	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Tipo de variable
<b>Edad</b>	Tiempo de existencia desde el nacimiento al momento actual	Edad cuantificada acorde a fecha de nacimiento	Años	<b>Cuantitativa continua</b>
<b>Género</b>	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos	Genero del paciente	Masculino =1 Femenino= 2	<b>Cualitativa nominal</b>
<b>Índice de Masa corporal</b>	Razón matemática entre el peso y la altura para clasificar el normopeso, sobrepeso y la obesidad	Infrapeso= < 18.5 Normal= 18.5 a 25 Sobrepeso= 25 a 30 Obesidad >30	Infrapeso= 0 Normal= 1 Sobrepeso= 2 Obesidad=3	<b>Cualitativa ordinal</b>
<b>Enfermedades crónicas</b>	Complicaciones respiratorias asociadas (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o Asma) que requieren tratamiento	EPOC Asma	Presente =1 Ausente= 0	<b>Cualitativa nominal</b>
<b>Tiempo de la enfermedad</b>	Tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico de la neoplasia hematológica	Cuantitativa	Discreta	<b>años</b>

<b>Estado de la enfermedad hematológica</b>	Grado de actividad de la enfermedad.	Cualitativa	nominal	1.Recién diagnostico 2.Remisión completa 3.Remisión parcial 4.Progresión de la enfermedad.
<b>Hemoglobina</b>	Pigmento proteico colorante de los eritrocitos rojos que permite el transporte de oxígeno en los vertebrados	Valor obtenido mediante laboratorio	Expresado en g/dl	Cuantitativa continua
<b>Muerte</b>	Ausencia de signos vitales	Situación clínica en la cual existe ausencia de signos vitales	0.Ausente 1.Presente	Cualitativa dicotómica
<b>Uso de ventilación mecánica</b>	Requerimiento de soporte ventilatorio en cualquier momento de internamiento	Situación clínica en la que el paciente requiere soporte ventilatorio	0.Ausente 1.Presente	Cualitativa dicotómica
<b>Tratamiento de la enfermedad hematologica</b>	Requerimiento de tratamiento de la enfermedad 30 dias previos	Situación clínica en la que el paciente requiere tratamiento	0.Ausente 1.Presente	Cualitativa dicotómica

<b>Hemoglobina</b>	Pigmento proteico colorante de los eritrocitos rojos que permite el transporte de oxígeno en los vertebrados	Valor obtenido mediante laboratorio	Expresado en g/dl	Cuantitativa continua
<b>Plaquetas</b>	Fragmento citoplasmático carentes de núcleos, esenciales en la hemostasia de la sangre de los mamíferos	Valor obtenido mediante laboratorio	Expresado en mg/dl	Cuantitativa continua
<b>Neutrófilo</b>	Leucocito que presenta granulaciones citoplasmáticas, que son	Valor obtenido mediante laboratorio	Expresado en 10 <sup>3</sup> / mm	Cuantitativa continua
<b>Muerte</b>	Ausencia de signos vitales	Situación clínica en la cual existe ausencia de signos vitales	0.Ausente 1.Presente	Cualitativa dicotómica
<b>Uso de ventilación mecánica</b>	Requerimiento de soporte ventilatorio en cualquier momento de internamiento	Situación clínica en la que el paciente requiere soporte	0.Ausente 1.Presente	Cualitativa dicotómica

## **7- Procedimiento**

Una vez aprobado el protocolo, se revisaron los registros de los expedientes de los pacientes que permanecieron hospitalizados en piso de hematología con diagnóstico de alguna neoplasia hematológica y que tengan prueba PCR positiva para Sars-Cov2.

- Se solicitaron los expedientes a archivo clínico para obtener la información de interés; incluyendo estudios bioquímicos y clínica de los pacientes al momento del diagnóstico.
- De los expedientes se obtuvo la siguiente información de interés: edad, diagnóstico de la neoplasia hematológica, fecha de diagnóstico de la neoplasia hematológica, estadio de la enfermedad hematológica, sexo, presencia de comorbilidades, tiempo transcurrido entre la última QT y el diagnóstico de infección por SARS-CoV2, fecha de hospitalización, fecha de inicio de los síntomas, presencia de citopenias en sangre periférica. Estudios de laboratorio, puntaje CO-RADS por tomografía, si es que se realizó, fecha de intubación en aquellos que así lo requirieron, fecha de alta y/o fecha de defunción.
- Una vez capturada la información se realizó un análisis estadístico en SPSS

## **8. Análisis estadístico**

Las principales características de los pacientes se informaron mediante estadística descriptiva.

Mediana y rango para variables continuas.

Frecuencias absolutas y porcentajes para variables categóricas.

La mortalidad relacionada con covid-19 según diferentes variables clínicas y biológicas se estimó a partir del momento de la detección de SARS CoV2 mediante curvas de Kaplan Meier y se realizaron comparaciones univariadas con la prueba de rango logarítmico.

Todos los análisis se realizaron con el software estadístico SPSS v.23.

## **9-ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

Al tratarse de un estudio retrospectivo y transversal en el cual no se realiza ninguna intervención, se cumple con aspectos éticos de privacidad y confidencialidad, no se requiere consentimiento informado. Según la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación en Salud y su reglamento (artículo 17) se considera una investigación sin riesgo.

## **10- RESULTADOS.**

### **10.1. Características clínicas.**

Se estudiaron un total de 56 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 con presencia de alguna neoplasia hematológica y que tuvieran requerimiento de internamiento (Tabla 1). hubo un leve predominio del sexo masculino (52% n=29), la media de edad al diagnóstico de COVID-19 fue de 39 años (18-74 años) El diagnóstico más frecuente fue Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) (48.2% n=27), seguido por los Linfomas no Hodgkin (LNH) (23.2% n=13) y Leucemia Mielóide Aguda (LMA) (17.9% n=10), la gran mayoría de los pacientes en nuestro estudio se encontraban en un estado de actividad de la enfermedad (91.1% n=51), ya sea por ser de reciente diagnóstico encontrarse en refractariedad o en recaída. La mitad de ellos (50% n=28) habían recibido tratamiento con agentes quimioterapéuticos en los 30 días anteriores al diagnóstico de COVID-19, mientras que el 42.9% había recibido tratamiento con esteroides (n=24).

Respecto a la presentación clínica el síntoma más frecuente fue fiebre en 70.8% (n=46), tos en 43.1% (n=28), disnea en 23.1% (n=15), otros síntomas menos frecuentes fueron cefalea, mialgias anosmia y disgeusia.

Todos los pacientes fueron confirmados mediante hisopado nasofaríngeo en el momento de presentar sintomatología compatible con la definición operacional de COVID-19 vigente en México.

Los tratamientos utilizados fueron antibióticos en el 91.1% (n=51), heparina en 51.8% (n=29), (**tabla2**) cabe mencionar que gran parte de la muestra presentaba trombocitopenia <40,000 lo que contraindicaba el uso de heparinas, esteroides en el 64.3% (n=36), oseltamivir en 8.9% (n=5). Se brindó apoyo mecánico ventilatorio a 12 pacientes (21.4%)

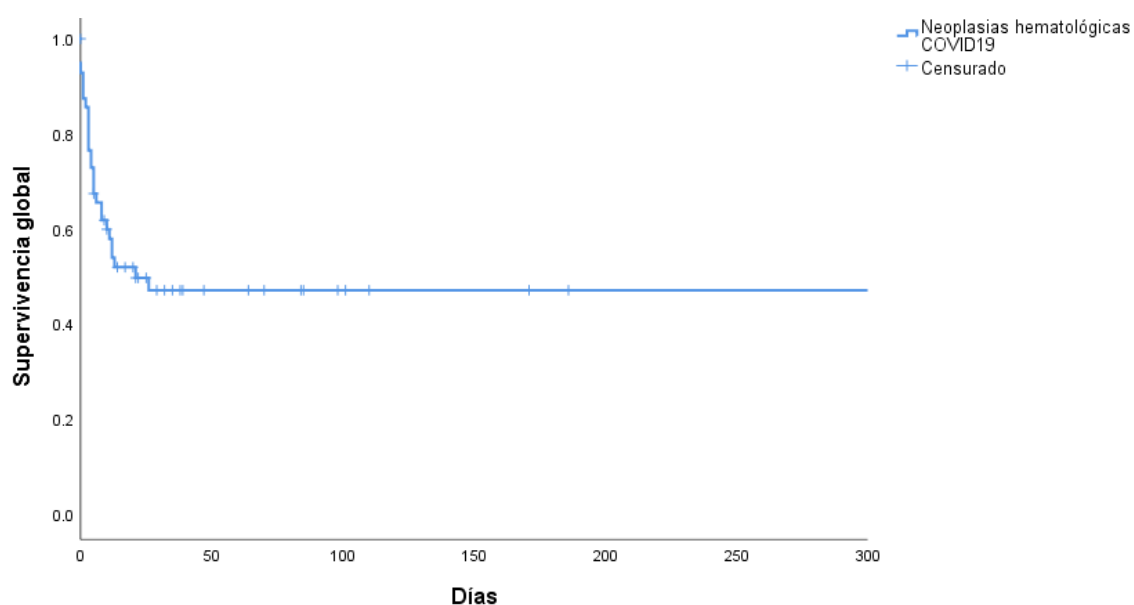
**Tabla 1 características basales de la población**

Variables	n (%)
Edad	
<50 años	42 (75)
50 años o más	14 (25)
Género	
Femenino	29 (52)
Masculino	27 (48)
Diagnóstico	
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	27 (48.2)
Linfoma no Hodgkin (LNH)	13 (23.2)
Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	10 (17.9)
Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	2 (3.6)
Síndromes Mielodisplásicos (SMD)	2 (3.6)
Neoplasia blástica de células dendríticas (NBCD)	1 (1.8)
Linfoma de Hodgkin (LH)	1 (1.8)
Estado de la enfermedad	
En vigilancia	5 (8.9)
En tratamiento activo/Diagnóstico reciente	51 (91.1)
Tiempo de diagnóstico de la enfermedad hematológica	
< 6 meses	35 (62.5)
6 meses o más	21 (37.5)
Tratamiento para la enfermedad hematológica en los 30 días previos a COVID19	
Quimioterapia	28(50)
Radioterapia	0
Esteroides	24 (42.9)
Terapias blanco	2 (3.6)
Inmunomodulador	0
Comorbilidades	
Hipertensión Arterial Sistémica	6(10.7)
Diabetes Mellitus	6(10.7)
Tabaquismo	1 (1.8)
Enfermedad Renal Crónica	2(3.6)
Hipotiroidismo	2 (3.6)
Obesidad	8 (14.3)
Sobrepeso	18 (32.1)
Desnutrición	6 (10.7)
Síntomas	
Fiebre	46 (70.8)
Tos	28 (43.1)
Disnea	15 (23.1)
Cefalea	12 (18.5)
Mialgias	8 (12.3)
Conjuntivitis	3 (4.6)
Diarrea	2 (3.1)
Odinofagia	1 (1.5)
Anosmia	1 (1.5)
Disgeusia	1 (1.5)



### 10.2. Mortalidad general y mortalidad de acuerdo con la enfermedad

La mortalidad de nuestra cohorte fue elevada, reportamos una mortalidad de 50% (n=28), la mediana de supervivencia para nuestra población fue de 21 días (**grafica 1**) con un seguimiento en promedio de 48 días. cabe mencionar que la gran mayoría de nuestros pacientes (91.1% n=51), se presentaban con enfermedad activa al momento de la infección por SARS Cov2. Desenlace fatal se presentó en 61.5% (n=8), 50% (n=5) y 44% (n=12) de los pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin, Leucemia mieloide aguda y Leucemia linfoblástica respectivamente.



**Figura 1 Mortalidad por COVID-19**

De manera global observamos una mediana de supervivencia 21 días con un promedio de seguimiento: 48 días (0-459).

Tabla 2 tratamientos utilizados durante la atención de los pacientes

Variable	n (%)
Tratamientos	
Antibióticos	51 (91.1)
Heparina	29 (51.8)
Oseltamivir	5 (8.9)
Esteroides	36 (64.3)
Apoyo mecánico ventilatorio	12 (21.4)

**Tabla 3 mortalidad de acuerdo con neoplasia hematológica.**

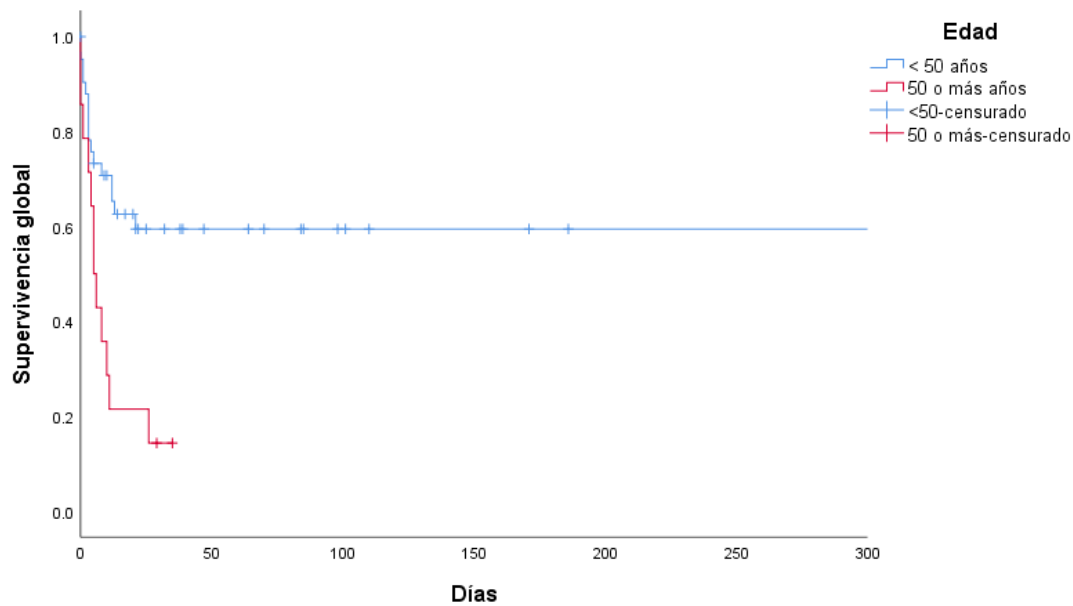
Variable	n (%)
Mortalidad General	28 (50)
Mortalidad por Diagnóstico	
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	12 (44.4)
Linfoma no Hodgkin (LNH)	8 (61.5)
Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	5 (50)
Síndromes Mielodisplásicos (SMD)	2 (100)
Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	0 (0)
Neoplasia blástica de células dendríticas (NBCD)	0 (0)

### 10.3. Factores que alteran el pronóstico

#### Edad y comorbilidades

Al igual que reportes previos en nuestro estudio la edad resultó ser un predictor independiente de mortalidad, en nuestra población aquellos pacientes que presentaban edad de 50 años o más presentaron mortalidad de 85% (n=12), comparado con aquellos menores de 50 años con mortalidad de 38% (n=16). la **gráfica 2** muestra que aquellos pacientes > 50 años tienen una mediana de supervivencia de 5 días, mientras que para aquellos < 50 años no se alcanzó la mediana de supervivencia.

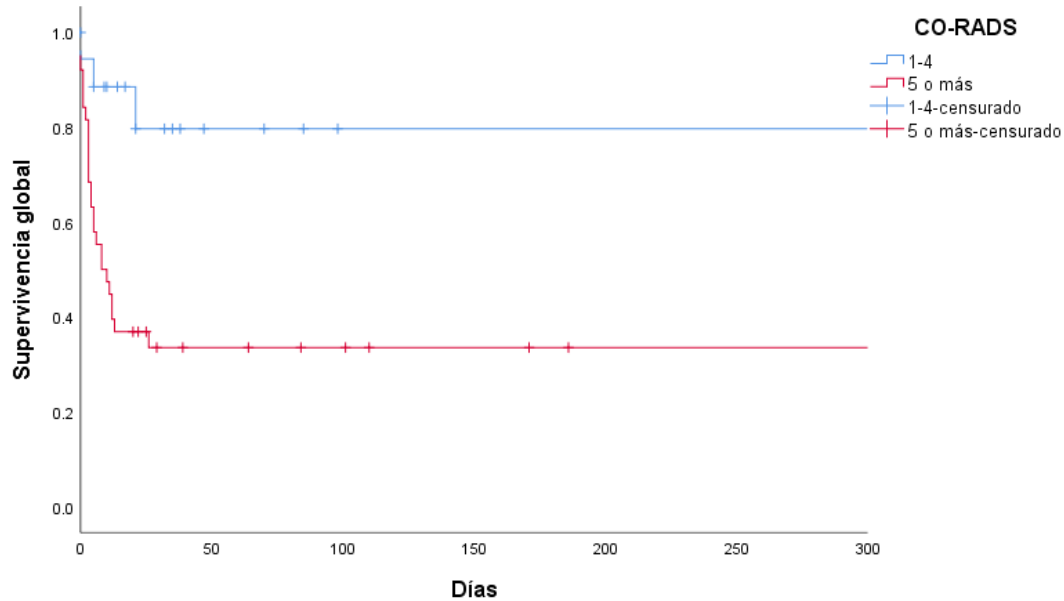
Las principales comorbilidades asociadas fueron sobrepeso y obesidad, seguidas por hipertensión arterial y diabetes mellitus 2, sin embargo, al realizar un análisis multivariado estas variables no presentaron significancia estadística como pronóstico de desenlace.



**Figura 2 Mortalidad por COVID-19 de acuerdo con el grupo de edad.** Los pacientes > 50 años tienen una mediana de supervivencia de 5 días, mientras que para aquellos < 50 años no se alcanzó la mediana de supervivencia.

### **Tomografía axial computarizada.**

Para efectos de análisis en nuestro estudio dicotomizamos a los pacientes de acuerdo con la escala CO-RADS (**figura 3**), encontramos que el 67.9% de nuestros pacientes (n=38) presentaban CO-RADS igual o mayor de 5, mientras que 32.1% (n=18) mostraban CO-RADS <5, en el grupo de pacientes con CO-RADS >5 el 65.7% (n=25) tenían un desenlace fatal, mientras que en aquellos pacientes con CO-RADS < 5 (n=18) mostraron mortalidad de 16% (n=3).



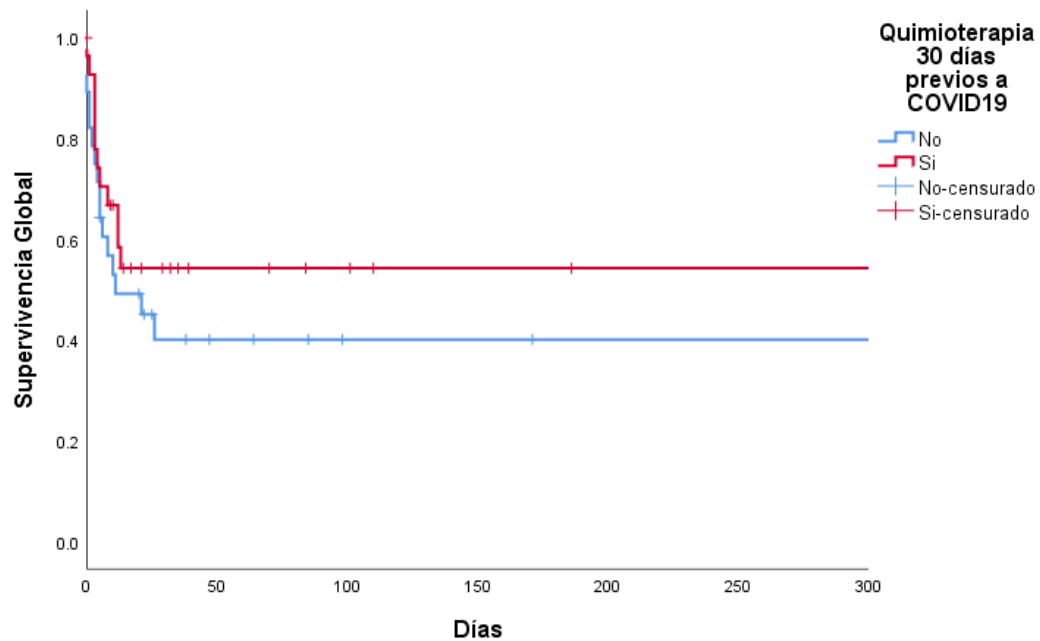
**Figura 3 Mortalidad por COVID-19 de acuerdo con puntuación de escala CO-RADS**

En el grupo de pacientes con CO-RADS >5, 65.7% presentaron desenlace fatal mientras que en aquellos con CO-RADS <5 el desenlace fatal fue de 16%.

Se tomaron en cuenta parámetros bioquímicos al momento del diagnóstico como nivel de Hb, neutrófilos, linfocitos, plaquetas dímero D, fibrinógeno y ferritina sin embargo al realizar un análisis multivariado estas variables no mostraron significancia estadística como pronóstico de desenlace.

### ***Mortalidad por COVID-19 de acuerdo con tratamientos quimioterapéuticos 30 días previos a la infección***

En nuestro análisis no existió diferencia significativa en la evolución de los pacientes ante el hecho de recibir tratamiento con quimioterapia 30 días previos al diagnóstico de infección por SARS CoV2.



## **11-DISCUSSION**

Durante la presente pandemia, miles de casos confirmados por infección por SARS CoV2 se reportan diario en todo el mundo con una distribución y un comportamiento muy heterogéneo entre los diferentes individuos con un porcentaje importante de pacientes que cursaran con una enfermedad grave y/o un desenlace fatal.

Los pacientes con cáncer pueden ser más susceptibles y tener tasas de morbilidad y mortalidad más altas por COVID-19 que la población general mientras que los datos epidemiológicos dirigidos específicamente a pacientes hematológicos son limitados.

Realizamos un estudio que describe las características clínicas, epidemiológicas y evolución en pacientes con enfermedades hematológicas e infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con diagnóstico de alguna neoplasia hematológica.

Reportamos una mortalidad alta, de 50%, sin embargo, el metaanálisis más grande que existe en la literatura actual consta de 44 estudios clínicos los cuales muestran alta heterogeneidad con estudios que reportan mortalidad de hasta 70% en pacientes hospitalizados. Tenemos que hacer mención que la gran mayoría de pacientes en nuestra población de estudio se encontraba en un estado activo de la enfermedad de base al momento de la infección por SARS CoV2, lo cual pudiera justificar la alta mortalidad que reportamos.

En cuanto a las variables que parecen predecir la evolución de estos pacientes encontramos que al igual que lo reportado en estudios previos la edad es un factor independiente de mortalidad, Francesco Passamonti describe una mortalidad la cual aumenta proporcionalmente conforme aumenta la edad, así mismo en el metaanálisis realizado por Abi Vijenthira, los pacientes mayores de 60 años tienen un peor pronóstico que los menores de 60 años, en nuestra población utilizamos un corte de 50 años, describimos una mortalidad de 85% en mayores de este punto de corte. La tomografía computarizada (TC) de tórax puede mostrar hallazgos característicos de infección por SARS CoV2, CO-RADS es un sistema basado en tomografía computarizada (TC) de tórax que evalúa la sospecha de afectación pulmonar en COVID-19. En estudios previos se han utilizado escalas de severidad radiológica para predecir la tasa de mortalidad asociada a COVID-19. La escala CORADS no está validada como factor pronostico, sin embargo, al realizar el análisis de nuestra base de datos encontramos que aquellos pacientes con

CORADS 5 o más presentaron mayor mortalidad, 89% (n=25) comparado con mortalidad de 10% (n=3) en aquellos pacientes con CO-RADS < de 5. Lo cual puede abrir la puerta a nuevos estudios en la cual se pueda intentar validar CO-RADS como una escala con significancia pronostica. En cuanto a parámetros de laboratorio a diferencia de otros estudios en nuestra población no hubo significancia estadística al analizar parámetros de la biometría hemática o de inflamación (PCR, DD, Ferritina).

En cuanto a las terapias para el tratamiento de la enfermedad neoplásica de base, el hecho de recibir quimioterapia 30 días previos al diagnóstico de COVID-19 no tiene impacto en el desenlace final de los pacientes, hecho importante ya que aunque es sensato retener o retrasar la quimioterapia cuando la cinética de la enfermedad lo permita, estos datos sugieren que en pacientes que requieren terapia urgente por su neoplasia hematológica, el tratamiento puede administrarse a pesar de los riesgos de COVID-19.

## **11-CONCLUSION**

Realizamos un estudio descriptivo Unicentro en un hospital de referencia para pacientes hematológicos en la ciudad de México. Del cual el principal objetivo era, describir las características clínicas epidemiológicas y evolución en pacientes con neoplasias hematológicas e infección por SARS-CoV-2

Desde el inicio de la pandemia se observó que los pacientes con neoplasia hematológicas mantienen una tendencia a tener una alta mortalidad, nuestro estudio no fue diferente en este aspecto, por lo cual consideramos que es necesario mantener medidas preventivas para evitar la propagación de COVID-19 en esta población que es altamente susceptible.

Por otro lado, este estudio se une a la evidencia de que la edad es un factor pronostico que interviene directamente en la mortalidad, reportamos una alta mortalidad en pacientes >50 años. Dentro de nuestro estudio otro factor que parece predecir mortalidad es la escala tomografica CO-RADS encontramos que aquellos pacientes con un CO-RADS >5 tienen una mortalidad aumentada lo cual resulto estadísticamente significativo. Sin embargo, hacen falta más estudios para obtener una mayor evidencia que apoyen estos resultados.

Por otro lado, encontramos al igual que en evidencia anterior que el hecho de recibir tratamiento con quimioterapia 30 días previos al inicio de la infección por SARS CoV2 no impacta en el desenlace de los pacientes, por lo cual no deberíamos retrasar tratamientos en esta población.

Esperamos que este estudio contribuya a mejorar el pronóstico de los pacientes con infección por SARS CoV2 en nuestros pacientes.

## Referencias:

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/pb/mediabriefings/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
2. Weston S, Frieman MB. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions. *mSphere*. 2020;5(2):e00203-20.
3. Kamel Boulos MN, Geraghty EM. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbr. *Int J Health Geogr*. 2020.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1054–62.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (20) 475–81
6. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020.
7. Lewis MA. Between Scylla and Charybdis - Oncologic Decision Making in the Time of Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
8. Wang Q, Berger NA, Xu R. Análisis de riesgo, disparidad racial y resultados entre pacientes estadounidenses con cáncer e infección por COVID-19. *JAMA Oncol* 2020.
9. He W, Chen L, Chen L, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia* 2020.
10. Passamonti F, Cattaneo Ch, Arcaini L, 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.
11. Lee L, Cazier J-B, Starkey T. et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2020;

12. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, 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:e737.
13. Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020.
14. Grivas P, Khaki AR, Wise-Draper TM, et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2021.