



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

**IMPACTO DE PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS EN LA
MORTALIDAD DE PACIENTES INFECTADOS POR SARS-COV2**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
HEMATOLOGÍA**

PRESENTA
DRA. ANDREA PRISCILA HERNÁNDEZ PÉREZ

TUTOR DE TESIS
DRA. ELIA IXEL APODACA CHÁVEZ

Ciudad de México, México
2022



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.

Agradecimientos

A mi familia todo lo que me han enseñado, por creer siempre en mí, apoyarme y mantenerme siempre fuerte.

A mi tutora de tesis por toda su paciencia y esfuerzo invertido en este trabajo.

A los investigadores asociados por su valiosa colaboración en el trabajo:

- Dra. Karen Lorena Osorno Rodríguez
- Dra. Rosa Elva de León Cantú
- Dra. Isabel Anahí Borjón Cabada
- Dra. Yubelka Susana Baltodano Martínez
- Dr. Brian Guzmán Beltrán
- Dr. Bernardo Lafarga Amao

A ti por comprenderme y apoyarme siempre.

Contenido

Resumen	4
Marco teórico	5
Introducción.....	5
Fisiopatología.....	5
Factores de riesgo de enfermedad grave	6
COVID-19 en población hematológica.....	6
Particularidades de pacientes hematológicos	6
Desenlaces en población hematológica con COVID-19	7
Latinoamérica y México	8
Planteamiento del problema	9
Justificación	9
Pregunta de investigación.....	10
Hipótesis.....	10
Objetivos.....	10
Materiales y método.....	11
Diseño.....	11
Población de estudio	11
Criterios de inclusión y exclusión.....	12
Definición de variables	12
Análisis estadístico.....	15
Consideraciones éticas	15
Consentimiento informado.....	16
Resultados.....	16
Análisis pareado.....	16
Análisis multicéntrico.....	18
Características descriptivas	18
Mortalidad a 30 días y factores pronósticos	20
Desenlaces graves	24
Discusión	25
Conclusiones	27
Referencias	28

Resumen

Introducción: durante la evolución de la pandemia por SARS-CoV-2 se ha determinado la presencia de diversos factores de riesgo para enfermedad grave y mortalidad. La presencia de comorbilidades, incluidas diversas patologías hematológicas, principalmente malignas, se han descrito como factores de riesgo para una evolución desfavorable, sin embargo, las comparaciones se han realizado con población general o con controles pareados por cantidad de comorbilidades, sin tomar en cuenta el tipo específico. Adicionalmente, la información en población mexicana es escasa.

Objetivos: determinar el impacto de patologías hematológicas en la mortalidad a 30 días y otros desenlaces graves en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en población mexicana.

Métodos: estudio retrospectivo de cohorte realizado entre el 1 de marzo de 2020 y 31 de enero de 2021. El objetivo principal fue determinar el impacto de enfermedades hematológicas en la mortalidad a 30 días y en el desenlace compuesto de desenlaces graves (LRA, SIRA, falla hepática, CID, complicaciones cardíacas). El objetivo primario se determinó con la población del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, pareando 1:1 con controles del mismo centro de acuerdo con edad, género, IMC, temporalidad y comorbilidades definidas por la CDC como de alto riesgo de mortalidad para infección por SARS-CoV-2. Como objetivo secundario se determinaron factores de riesgo para mortalidad a 30 días y desenlaces graves en análisis univariado y multivariado en la población multicéntrica de 6 centros del país.

Resultados: en la población pareada (n=59) no se observó diferencia en mortalidad a 30 días ni desenlaces graves entre los pacientes hematológicos y sus controles pareados (23.7% vs 25.4%). La mortalidad a 30 días en la población multicéntrica (n=154) fue de 42%, factores de riesgo en el análisis univariado incluyeron alteraciones basales en laboratorios, malignidad hematológica, último tratamiento <3 meses previo a diagnóstico de COVID-19, quimioterapia citotóxica combinada con terapia blanco o inmunomoduladores y estatus paliativo. La mortalidad fue menor en pacientes con respuesta completa, parcial o enfermedad estable, el cual fue significativo también en el análisis multivariado, así como último tratamiento 3 meses previos. Los desenlaces graves se presentaron en el 53.2%, principalmente síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (49%), ventilación mecánica invasiva (29%) y choque séptico (35%). El 81% de la población requirió oxígeno suplementario y 50% desarrollaron sobreinfecciones. Mayores niveles de dímero D y presencia de linfopenia se asociaron con más desenlaces graves. El presentar uno o más desenlaces graves se asoció con un HR 10.3 para mortalidad a 30 días.

Conclusiones: en esta población no se observó diferencia en mortalidad y desenlaces graves a 30 días entre pacientes con patologías hematológicas y controles cuidadosamente pareados, a diferencia de estudios previos. Es posible que las características del centro y diversos factores logísticos así como la alta proporción de pacientes sin tratamiento activo al diagnóstico de COVID-19, así como la inclusión de todos los pacientes, hospitalizados o ambulatorios. En la población multicéntrica, la mortalidad fue mayor a la descrita en series internacionales.

Marco teórico

Introducción

COVID-19 es el nombre con el que se conoce a la infección por el virus SARS-CoV2. Los primeros casos se registraron en diciembre del 2019 en Wuhan, China. Desde entonces esta infección se extendió de forma rápida alrededor del mundo, con incremento y disminución de la cantidad de casos nuevos a lo largo del tiempo. Al 5 de agosto 2022 se han confirmado alrededor de 579,092,623 con 6,407,556 muertes en el mundo.¹ En México al día de hoy se han confirmado 6,854,180 casos, con 328,306 defunciones.² El agente etiológico es el coronavirus 2 causante de síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés), un virus ARN monocatenario positivo del género betacoronavirus.³

Desde el inicio de la pandemia han ocurrido cambios importantes. El primero, fue la introducción del uso de dexametasona en formas graves para disminuir mortalidad.⁴ Posteriormente, en diciembre de 2020, aproximadamente 1 año posterior a la descripción del primer caso, las primeras vacunas dirigidas contra SARS-CoV-2 se encontraron disponibles a nivel mundial,⁵ sin embargo, en México la disponibilidad para población general comenzó meses después. Posterior al inicio de vacunación masiva en el mundo, se observó un descenso importante en la gravedad del cuadro clínico.⁶⁻⁹ Otra serie de cambios importante, que continúa hasta el momento, es el surgimiento de nuevas variantes con ventajas en su capacidad de replicación o de evadir el sistema inmune, que permiten mantener el virus circulando con algunas diferencias en la presentación clínica, incluso posterior a la vacunación masiva.¹⁰

Fisiopatología

Se sabe que el virus SARS-CoV-2 ingresa a las células a través de la unión de la proteína S en la superficie de su membrana con su receptor, la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) presente en superficie epitelial nasal, neumocitos tipo 1 y tipo 2 y células capilares endoteliales, así como en muchos otros tejidos.¹¹ Esta unión provoca la activación de fagocitosis por parte de macrófagos y células dendríticas, que presentan el antígeno a linfocitos T, que a su vez contribuyen a la activación de la respuesta humoral (CD4+) o eliminan a las células infectadas (CD8+) además del reclutamiento de neutrófilos y monocitos. Se ha observado una respuesta inmune disregulada, predominantemente en pacientes graves manifestada por la presencia de péptidos vasoactivos conocidos como kininas que promueven la fuga vascular, además de tormenta de citocinas (TNF, IL-1, IL-6) y coagulopatía con una mayor propensión a la trombosis.^{12,11,13}

Se ha descrito disminución en la proporción de monocitos clásicos, natural killer inmunoreguladoras, células T doble positivas y células B en pacientes con malignidad hematológica con COVID-19 en comparación con pacientes con COVID-19 sin malignidad hematológica.^{14,15} Esto refleja alteraciones en el sistema inmune de personas con malignidad hematológica, que podrían influir en su respuesta a la infección.

Factores de riesgo de enfermedad grave

En población general, previo a la introducción de las vacunas, se describió inicialmente una mortalidad de 21-25% en pacientes hospitalizados y de 1.9% en pacientes que se mantuvieron ambulatorios.^{4,16}

La CDC define al COVID-19 grave como aquel que amerita hospitalización, admisión a unidad de terapia intensiva (UTI), intubación o ventilación mecánica o muerte.¹⁷ Inicialmente se describieron factores de riesgo en múltiples series retrospectivas de diferentes poblaciones, actualmente la cantidad de información es abundante y se encuentran bien descritos factores que de forma concluyente que incrementan riesgo de mortalidad o formas graves en pacientes con COVID-19. Entre los más consistentemente descritos se encuentra la edad (HR 1.31 [1.09-1.57] por cada incremento de 10 años) y género masculino.^{16,18-21} La presencia de comorbilidades se definió desde el inicio de la pandemia como un factor de riesgo importante para la presencia de enfermedad grave o muerte, sin embargo la contribución de cada tipo de comorbilidad no fue clara hasta más adelante, con la acumulación de evidencia de mejor calidad como revisiones sistemáticas y meta-análisis. Actualmente las patologías consideradas como de mayor riesgo para el desarrollo de COVID-19 grave con evidencia concluyente son, de acuerdo a la CDC,¹⁷ asma, bronquiectasias, cáncer, enfermedad cerebrovascular (EVC), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad hepática crónica (EHC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, diabetes mellitus (DM) 1 y 2, síndrome de Down, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cardiopatías (falla cardíaca, enfermedad arterial coronaria y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar intersticial (EPI), condiciones psiquiátricas o neurológicas (demencia), obesidad, inactividad física, embarazo o puerperio, inmunodeficiencias primarias, hipertensión pulmonar, tromboembolia pulmonar, tabaquismo, trasplante de órgano sólido o de células troncales hematopoyéticas, tuberculosis y uso de glucocorticoides u otros inmunosupresores. Además, el sobrepeso y la anemia de células falciformes se encuentran entre las patologías en las que los datos sugieren mayor riesgo, sin embargo, no se cuenta aún con meta-análisis o revisiones sistemáticas. Existe evidencia mixta en patologías como talasemia e hipertensión.

COVID-19 en población hematológica

Particularidades de pacientes hematológicos

El paciente hematológico es un grupo de particular interés debido a que se trata de una población que tanto por la fisiopatología y tratamiento de sus enfermedades se encuentra en un estado de inmunosupresión, actualmente ya definido como un factor de riesgo para COVID-19 grave, así como alteraciones en la hemostasia en las que pueden haber tanto tendencias procoagulantes como anticoagulantes. Ambas vías involucradas en la fisiopatología del COVID-19.¹¹ Entre los medicamentos comúnmente utilizados en la práctica del hematólogo con potencial impacto en la respuesta inmune de pacientes infectados por SARS-CoV2 se encuentran los esteroides, anticuerpos monoclonales, principalmente anti-CD20, inmunosupresores y quimioterapia citotóxica.

Adicionalmente, algunas herramientas terapéuticas utilizadas en patologías hematológicas han sido propuestas como potencialmente útiles en el tratamiento de pacientes con COVID-19 por sus propiedades de regulación inmune, ejemplos de estos medicamentos son la ciclosporina A,^{22,23,24} los inhibidores de JAK2^{25,26} e inhibidores de tirosinasa de Bruton,²⁷ sin embargo hasta el momento no forman parte del tratamiento rutinario de infección por SARS-CoV-2. El único medicamento de uso común en hematología que ha demostrado disminuir la mortalidad en un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes con COVID-19 grave es la dexametasona (con una dosis de 6 mg/día por 10 días),^{4,28} usada en pacientes con patologías hematológicas tanto benignas como malignas con dosis y duración variables, dependiendo de la enfermedad.

Adicionalmente, con el paso del tiempo se ha demostrado que pacientes con neoplasias hematológicas tienen una menor tasa de seroconversión que los controles posterior a la vacunación, particularmente los pacientes tratados con anti-CD20. El uso de quimioinmunoterapia se ha asociado con una menor tasa de seroconversión, OR 3.42 (95% IC 1.04-11.21, P=0.04). Además de una respuesta alterada de linfocitos T CD4 en comparación con controles.²⁹

Desenlaces en población hematológica con COVID-19

Sobre la evolución clínica de los pacientes con patologías hematológicas y COVID-19 los reportes iniciales se realizaron en poblaciones pequeñas y, principalmente, en pacientes con malignidad hematológica. El grupo chino de Wenjuan He y col. reportó una incidencia del 10% de COVID-19 entre pacientes hemato-oncológicos, mostrando una tendencia a mayores complicaciones, mayor sintomatología en comparación con personal de salud sano, siendo el grupo más susceptible aquellos con leucemia mieloide aguda.³⁰ Por otro lado, un reporte del Barts Cancer Centre en Reino Unido describió una mortalidad del 40% de la cohorte total de pacientes, así como una peor evolución en los pacientes con mayor número de comorbilidades, este grupo no encontró correlación entre tratamiento activo y peores desenlaces clínicos.³¹ Esto último contrasta con los hallazgos de Booth y col,³² quienes reportan en pacientes con malignidad hematológica hospitalizados por COVID-19 una mortalidad de 70% en quienes recibieron quimioterapia citotóxica en los 3 meses previos a la infección en comparación con 28% en quienes no la recibieron. En su población la mediana de edad fue 73 años, su mortalidad general fue de 51.5%, 74% en mayores de 70 años.

Puede observarse que los hallazgos iniciales eran de cierta forma heterogéneos, sin embargo, con la evolución de la pandemia surgieron registros más organizados y estudios mejor diseñados que permitieron definir mejor el comportamiento clínico de este grupo de pacientes, y determinar que este es variable dependiendo del tipo específico de patología hematológica. En una revisión reciente se publicó que en pacientes con malignidad hematológica las tasas de hospitalización van de 56.4% a 73.8%, admisión a UTI 9.8% a 24.1%, VMI 13.8% a 29.2% y mortalidad de 14.1% a 51.5%.²⁹

El grupo de Wang Q y col describieron en mayo 2021 los desenlaces en una base de datos nacional con 73 millones de pacientes de los cuales el 0.7% tenían neoplasias hematológicas,

en este estudio se encontró un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con neoplasias hematológicas que en población general con un OR 2.2 (2.17-2.36). En aquellos infectados por SARS-CoV-2 se observó mayor mortalidad en comparación con personas con COVID-19 sin malignidad hematológica y con personas con malignidad hematológica sin COVID-19 (14% vs 5.1% vs 4.1% respectivamente).³³

Por otro lado, un meta-análisis con 3377 pacientes con malignidad hematológica encontró una mayor mortalidad en adultos que en niños (34% vs 4%), mayor riesgo de mortalidad en mayores de 60 años con RR 1.8 (1.5-2.3) y pacientes no caucásicos vs caucásicos con RR 2.2 (1.3-3.8). Este último dato es relevante en nuestra población ya que se trata de una población predominantemente no caucásica. No hubo diferencia entre pacientes con uso de terapia antineoplásica reciente vs sin terapia reciente. En esta población se describió 21% riesgo de requerir manejo en UTI y 17% de ventilación mecánica invasiva.³⁴ Como estos, existen múltiples registros y estudios que incluyen pacientes con patologías hematológicas en los cuales se han descrito múltiples factores de riesgo para COVID-19 grave, los más frecuentes son edad >60 años, género masculino, comorbilidades, etnia hispana y en cuanto a patologías hematológicas de mayor riesgo se han descrito leucemia mieloide aguda, linfoma no Hodgkin, neoplasias de células plasmáticas, así como patología hematológica no controlada y tratamiento activo.²⁹

Con el propósito de analizar el impacto de las patologías hematológicas en pacientes con COVID-19 se han realizado estudios comparados con controles pareados, que reportan una mayor mortalidad a 30 días en pacientes con patologías hematológicas y COVID-19 (39%), comparado con personas con COVID-19 sin patologías hematológicas (23%) y con controles hematológicos sin COVID-19 (3%), en esta cohorte se reportó el uso de quimio o inmunoterapia activa al diagnóstico y la necesidad de oxígeno suplementario como factores de riesgo de mortalidad.³⁵ Dos estudios pareados con controles por edad y género reportaron una mortalidad entre 25% y 33% y peores desenlaces en población con malignidad hematológica en comparación con controles y con pacientes con tumores sólidos.^{36,37}

En cuanto a patologías hematológicas benignas, los reportes son muy escasos. Sahu et al describieron 19 pacientes con anemia drepanocítica publicados en reportes de casos y una serie pequeña, dentro de los cuales la mayoría requirieron oxígeno suplementario, uno requirió ventilación mecánica no invasiva y uno falleció.³⁸ Del resto de patologías la información es muy escasa, principalmente reportes de caso aislados o series pequeñas.^{39,40,41}

Latinoamérica y México

Se ha publicado información de población latinoamericana con leucemias agudas y COVID-19 con mortalidad de 37.7%, 45% de los pacientes se presentaron con enfermedad grave y 27.7% requirieron ventilación mecánica invasiva.⁴² En pacientes con mieloma múltiple y COVID-19 el grupo latinoamericano de mieloma múltiple reportó una mortalidad de 33%, con incremento hasta 46% en los pacientes con comorbilidades.⁴³ En cuanto a linfomas, el grupo de estudio latinoamericano en linfoproliferativos reportó mortalidad de 36% a 100 días, en este grupo la

edad mayor y el tratamiento activo fueron factores de riesgo para mayor mortalidad.⁴⁴ Otra serie de 92 pacientes con leucemia mieloide crónica con COVID-19 describió 42% con al menos una comorbilidad, con mortalidad de 11.9%, con menor mortalidad en pacientes con respuesta molecular mayor (91% vs 61%), así como mayor supervivencia en personas con remisión libre de tratamiento y con inhibidores de tirosinasa (TKI) que pacientes post-trasplantados y sin TKI.⁴⁵ Se incluyó población mexicana en los estudios previamente mencionados como: leucemias agudas, mieloma múltiple y leucemia mieloide crónica. Este dato no fue descrito en el estudio sobre COVID-19 y linfomas. Actualmente existe una cohorte unicéntrica de 56 pacientes mexicanos publicada en junio de 2022, donde se reportó una mortalidad de 50% y se encontró que edad, género, diabetes, obesidad, sobrepeso, cuenta leucocitaria y de neutrófilos y CO-RADS así como estatus de malignidad fueron factores asociados a menor supervivencia global. En el análisis multivariado solamente CO-RADS >5 fue predictor de mortalidad, los pacientes de esta cohorte fueron incluidos en el presente estudio.⁴⁶

Este trabajo reclutó pacientes antes de la vacunación masiva, sin embargo, se ha descrito previamente que los pacientes con malignidad hematológica tienen seroconversión retardada.⁴⁷ Así como, dependiendo de la patología de base, menor seroconversión posterior a las vacunas. Además, se ha descrito en pacientes con malignidad hematológica en la era post-vacuna una mortalidad menor que la previamente descrita, pero aun relativamente alta (12.4%).⁵

Planteamiento del problema:

COVID-19 es un problema de salud pública a nivel mundial. Se ha descrito mayor gravedad y riesgo de mortalidad en hombres, personas de edad avanzada y con comorbilidades. Las patologías hematológicas son comorbilidades, sin embargo, se presentan en poblaciones heterogéneas de pacientes y en un amplio rango de edad. Desconocemos el impacto de las patologías hematológicas de pacientes con COVID-19 comparado con población general pareada por edad, género y otras comorbilidades relevantes en población mexicana.

Justificación

Los pacientes con patologías hematológicas se consideran un grupo de mayor riesgo durante una infección por COVID-19, sin embargo, este es un grupo muy heterogéneo en cuanto a edad, género y comorbilidades asociadas. No existen estudios que comparen desenlaces en estos pacientes con los de personas sin enfermedades hematológicas pareadas por edad, género y comorbilidades en México.

Comprender el impacto de la patología hematológica de base y su tratamiento en los desenlaces durante la infección por COVID-19 puede contribuir en la toma de decisiones en la práctica clínica y comprender mejor el comportamiento de esta infección en este grupo de pacientes.

Pregunta de investigación

¿Es igual la mortalidad a 30 días en pacientes hematológicos infectados por SARS-CoV-2 en comparación con población sin patologías hematológicas similar en edad, género, comorbilidades y temporalidad?

Hipótesis

Hipótesis nula

Los pacientes con patologías hematológicas e infección por SARS-CoV2 tendrán mortalidad igual que controles sin diagnóstico hematológico pareados por edad género, comorbilidades y temporalidad.

Hipótesis alternativa

Los pacientes con patologías hematológicas e infección por SARS-CoV2 tendrán mayor mortalidad que controles sin diagnóstico hematológico pareados por edad género, comorbilidades y temporalidad.

Objetivos

Objetivo primario

Comparar la mortalidad a 30 días de pacientes con patologías hematológicas benignas o malignas e infección por SARS-CoV2 con controles pareados por edad, género, comorbilidades y temporalidad entre 1 marzo 2020 y 31 de enero 2021 en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán”.

Objetivos secundarios

1. Comparar prevalencia de desenlaces graves en pacientes con patologías hematológicas e infección por SARS-CoV2 con controles pareados por edad, género, comorbilidades y temporalidad en el Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán”.
2. Determinar la mortalidad a 30 días y prevalencia de desenlaces graves de pacientes con patologías hematológicas diagnosticados con COVID-19 en 6 centros del país
3. Determinar impacto de fármacos de uso común en desenlaces graves y mortalidad a 30 días de pacientes con patologías hematológicas infectados por SARS-CoV2 en 6 centros del país.
4. Determinar factores pronósticos de mortalidad a 30 días en pacientes con patologías hematológicas.

Materiales y método

Diseño

- Localización: Unicéntrico para objetivo primario y objetivo secundario #1. Multicéntrico para objetivos secundarios #2-5.
- Manipulación del investigador: Observacional
- Recolección de datos: Retrospectivo

Población de estudio

- Grupo de patologías hematológicas: todos los pacientes ambulatorios y hospitalizados atendidos en el Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán” que sean diagnosticados con COVID-19 confirmado o sospechado por imagen y clínica.
- Grupo control: pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán” diagnosticados con COVID-19 confirmado o sospechado por imagen y clínica sin patologías hematológicas concomitantes pareados (este fue realizado de forma aleatoria) por las siguientes características basales:
 - Básicas (deben coincidir todas):
 - Edad: ± 3 años
 - Género biológico
 - Temporalidad: fecha de diagnóstico ± 30 días. Los pacientes diagnosticados previo al día 17 de julio 2020 (fecha de publicación del estudio RECOVERY⁴) fueron pareados solamente con controles diagnosticados previo a esa fecha. Y los diagnosticados posterior al 16 de junio 2020 fueron pareados con controles diagnosticados posterior a esa fecha.
 - Comorbilidades (con coincidencia de 80% o mayor):
 - Patologías cardiovasculares (cardiopatía isquémica, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, EVC e hipertensión)
 - Diabetes mellitus 1 o 2
 - Neumopatía crónica: EPOC, fibrosis pulmonar, cualquier otra que amerite uso de oxígeno suplementario
 - Enfermedad renal crónica KDIGO 3-5
 - Obesidad: IMC <25, 25-29, 30-34, ≥ 35 .
 - Hepatopatía: CHILD B, C o hipertensión portal
 - Tabaquismo: positivo o negativo
 - Embarazo o puerperio.

Población de estudio para objetivos secundarios:

- Grupo de patologías hematológicas: todos los pacientes ambulatorios y hospitalizados atendidos en centros hospitalarios con servicio de hematología de hospitales previamente mencionados (ver “Sede”) que sean diagnosticados con COVID-19 confirmado o sospechado por imagen y clínica.
- Temporalidad: Pacientes en quienes se conozca desenlace clínico (muerte o curación) diagnosticados entre el 1 de marzo 2020 y el 31 de enero 2021
- Captura de datos: Formulario en línea, con información de expediente clínico, de-identificada. En caso necesario, se realizaron llamadas telefónicas de seguimiento para registrar evolución de pacientes ambulatorios.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de patología hematológica maligna o no maligna atendidos por departamento de hematología de centros mencionados.
- Infección por SARS-CoV-2 comprobada por PCR o probable por clínica e imagen que no cuenten con una causa más probable.
- Ambulatorios u hospitalizados
- Mayores de 15 años

Exclusión

- Pacientes sin patologías hematológicas
- Pacientes en quienes se desconozca edad, género, comorbilidades, fecha de diagnóstico, estatus de supervivencia a 30 días o desenlaces graves.
- Pacientes en quienes se realizó PCR con resultado negativo, y tengan una causa más probable para hallazgos clínicos y de imagen.
- Pacientes con neoplasia no hematológica activa durante infección aguda por SARS-CoV-2

Definición de variables

VARIABLES PARA PAREO			
Variable	Definición operacional	Tipo	Escala
Porcentaje de similitud	Los pares deberán tener obligatoriamente mismo género, temporalidad de diagnóstico (30 días previo o posterior a la fecha del diagnóstico de paciente hematológico) y edad similar (edad del paciente ± 3 años). Además deberán cumplir con mismo estatus en al menos el 85% de las siguientes 7 variables: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, patologías cardiovasculares, patologías pulmonares crónicas, embarazo o puerperio y estatus de peso.	Cuantitativa	Se expresa en porcentaje
Fecha de diagnóstico de COVID-19	Fecha en que se realizó la prueba de PCR que resultó positiva para COVID-19. En caso de PCR negativa, fecha en que se realizó		DD-MMM-AA ejemplo: 15-abr-20

	tomografía o radiografía con hallazgos sugestivos de COVID-19		
Género	Género biológico del paciente *Otros se refiere a pacientes con anomalías documentadas en cromosomas sexuales en quienes no se pueda definir claramente si es género femenino o masculino	Categoría	1=Femenino 2=Masculino
Edad	Edad cumplida en años el día del diagnóstico de COVID-19	Cuantitativa	En años
Diabetes	Diabetes mellitus 1 o 2 documentada en expediente previo a o durante infección aguda por SARS-CoV-2	Dicotómica	0=no 1=Si
Nefropata (KDIGO 3-5)	Pacientes con diagnóstico de ERC previo al diagnóstico de COVID-19 o pacientes en quienes se documentó enfermedad renal con datos de cronicidad (riñones hipotróficos) durante infección aguda. Puede o no ser secundaria a HAS o DM. Para comparación con controles pareados se toma en cuenta solo KDIGO 3-5.	Dicotómica	0=no 1=Si
Hepatopatía crónica	Diagnóstico de hepatopatía CHILD B, CHILD C o hipertensión portal documentados en expediente ya sea previo al diagnóstico de COVID-19 o durante la infección siempre y cuando exista evidencia de cronicidad.	Dicotómica	0=no 1=Si
Patologías cardiovasculares	Diagnóstico de cardiopatía isquémica, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico o hipertensión documentados en expediente, diagnosticados previo a infección por SARS-COV-2 o durante la infección si existe evidencia clínica o paraclínica de cronicidad.	Dicotómica	0=no 1=Si
Patologías pulmonares crónicas	Diagnóstico de EPOC, fibrosis pulmonar o cualquier patología pulmonar crónica que amerite uso de oxígeno suplementario así como consumo de tabaco con IT >1, documentado en expediente, diagnosticada previo a infección por SARS-COV-2 o diagnóstico durante infección aguda si se cuenta con evidencia clínica o paraclínica irrefutable de que se trata de patología crónica (Ej. Datos de enfisema por imagen en paciente fumador)	Dicotómica	0=no 1=Si
Embarazo o puerperio	Paciente gestante o en los 40 días posteriores al parto	Dicotómica	0=No 1=Si
Estatus peso	De acuerdo a Índice de masa corporal	Categoría	IMC <25 = 1 IMC 25-29.9 = 2 IMC 30-34.9 = 3 IMC igual o >35 = 4
Índice de masa corporal	Índice de masa corporal calculado como peso/estatura (en metros) ² documentado en expediente al momento del diagnóstico de COVID-19 o durante los tres meses previos.	Cuantitativa	kg/m ²
OTRAS VARIABLES PARA DESCRIPCIÓN			
Variables independientes	Definición operacional	Tipo	Escala
Número de comorbilidades dicotómica	Cantidad de comorbilidades del paciente al diagnóstico de COVID- 19 incluyendo: diabetes mellitus 1 o 2, hipertensión arterial sistémica, patologías autoinmunes, inmunodeficiencias no asociadas con terapia oncológica, patologías pulmonares crónicas (EPOC, hipertensión pulmonar, dependencia de O2), patologías cardíacas, enfermedad renal crónica, hepatopatía (CHILD B o C o hipertensión portal no cirrótica), antecedente de evento vascular cerebral	Dicotómica	0 = 0 a 1 1= 2 o mas
Neutrófilos al diagnóstico	Valor de neutrófilos registrado al diagnóstico de COVID-19	Cuantitativa	Células/mcl
Linfocitos al diagnóstico	Valor de linfocitos registrado al diagnóstico de COVID-19	Cuantitativa	Células/mcl

Tasa neutrófilo/linfocito al diagnóstico	Relación neutrófilos totales /linfocitos totales al diagnóstico de COVID-19	Cuantitativa	
Dímero D al diagnóstico	Valor de dímero D registrado al diagnóstico de COVID-19	Cuantitativa	mcg/L o ng/mL
Ferritina al diagnóstico	Valor de ferritina registrado al diagnóstico de COVID-19	Cuantitativa	mcg/dL
PCR al diagnóstico	Valor de PCR registrado al diagnóstico de COVID-19	Cuantitativa	mg/dL
Tratamiento contra COVID-19	Tratamiento/s que se administró durante cuadro de COVID-19	Categórica	1. Remdesivir + Dexametasona 6 mg/día 2. Dexametsona 6 mg/día 3. Otro esteroide o dosis 4. Otros 5. Ninguno 1 a 3: con o sin otros tratamientos
Tratamiento COVID-19 con dexametasona 6 mg/m2	Uso de protocolo RECOVERY con dexametasona 6 mg/m2 al día máximo 10 días	Dicotómica	0=No 1=Si
VARIABLES HEMATOLOGICAS			
Variables independientes	Definición operacional	Tipo	Escala
Tipo de patología hematológica	Definir si la patología hematológica es benigna o maligna . • Anemia aplásica y HPN se incluyen en benignas SMD se incluye en maligna	Dicotómica	1=Benigna 2=Maligna
Categoría de patología hematológica	Tipo de patología de acuerdo a si es neoplásica o no, mieloide o linfocitoide o si es no neoplásica	Categórica	1= Maligna mieloide 2= Maligna linfocitoide 3= No maligna
Estatus de patología hematológica	Estatus de la enfermedad de base documentado al momento del diagnóstico de COVID-19 o durante infección aguda.	Categórica	1=Dx 2=RC o RP 3=Estable pero no en R 4=Recaída/progresión
Temporalidad último tratamiento hematológico	Punto del tiempo en que el paciente recibió su último tratamiento para patología hematológica en relación a diagnóstico de COVID-19	Categórica	1= Durante COVID 2= <3 meses pre COVID 3= >3 meses o sin tratamiento
Tipo de QT 0-3 meses preCOVID-19	Tipo de tratamiento recibido en los 3 meses previo al diagnóstico de COVID-19 y hasta 1 día previo al diagnóstico	Categórica	1. QT citotóxica 2. QT citotóxica + terapia blanco/IMiD 3. QT citotóxica + anticuerpo monoclonal 4. Anticuerpo monoclonal 5. Terapia blanco/IMiD 6. Inmunosupresores / esteroides sin otro tratamiento 7. Ninguna o soporte Del 1 al 5 con o sin inmunosupresores/ esteroide
Etapas de tratamiento	Etapas del tratamiento en que se encontraba el paciente al momento del diagnóstico de COVID-19	Categórica	1=Activo o mantenimiento 2=Paliativo 3=Sin tratamiento

DESENLACES			
Variables Dependientes	Definición operacional	Tipo	Escala
Mortalidad a 30 días	Muerte que ocurre entre el día del diagnóstico de COVID-19 (día +1) y 30 días posteriores a este (día +30).	Dicotómica	0=No 1=Si
Causas de muerte 30 días	Motivo al cual se atribuyó la defunción del paciente, solamente en pacientes que fallecieron en los 30 días posteriores a diagnóstico de COVID-19	Categorica	1=COVID-19 2=Progresión o por EH 3=Ambas
Mortalidad durante COVID-19	Muerte que ocurrió durante cuadro de COVID-19 activo	Dicotómica	0=No 1=Si
Mortalidad en seguimiento	Muerte registrada en cualquier momento durante seguimiento a partir del día del diagnóstico de COVID-19	Dicotómica	0=No 1=Si
Fecha de último seguimiento general	Fecha en la que se vio por última vez al paciente o la fecha de último seguimiento de pacientes que fallecieron será la del día de muerte		DD-MMM-AA ejemplo: 15-abr-20
Fecha de defunción	Fecha registrada de muerte en cualquier momento durante el seguimiento a partir de la fecha de diagnóstico de COVID-19		DD-MMM-AA ejemplo: 15-abr-20
Desenlaces graves	Paciente con choque séptico, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), lesión renal aguda AKIN II o III, coagulación intravascular diseminada, lesión o falla hepática aguda, complicaciones cardíacas, uso de ventilación mecánica invasiva o admisión a terapia intensiva documentados en expediente en cualquier momento durante la infección	Dicotómica	0=No 1=Si

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se empleó para variables cualitativas proporciones y cuantitativas medianas y rango intercuartilar (RIQ). Para la comparación entre grupos se usaron para las variables cualitativas prueba de X^2 o prueba de Fisher y para las variables cuantitativas T de Student o U de Mann Whitney dependiendo de distribución de las variables. Para el análisis univariado y multivariado se usó regresión logística mediante el modelo de COX. Para el análisis de supervivencia global se emplearon curvas de Kaplan-Meier y test de log-rank para las diferencias entre grupos. El análisis estadístico se realizó por medio del programa SPSS versión 25.

Consideraciones éticas

El registro de pacientes con patologías hematológicas y COVID-19 fue autorizado por el Comité de Ética e Investigación de la Institución, tal como lo establecen los estándares éticos y científicos para llevar a cabo investigación biomédica en humanos que han sido desarrollados y establecidos de acuerdo a guías internacionales, incluyendo la Declaración de Helsinki, las Guías Éticas Internacionales para Investigación Biomédicas que Involucra a seres Humanos, del CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) y de la Organización Mundial de la Salud, así como de las Guías para Buena Práctica Clínica del ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Así mismo este estudio se ajusta a la ley orgánica de la función estadística pública en la cual se garantiza a las personas que proporcionan información, que ésta se hará de forma agregada impidiendo que se reconozca la identidad de las personas.

Consentimiento informado

No existe probabilidad de que algún paciente presente una complicación ya que los datos se obtendrán del expediente clínico. No se solicitarán exámenes de laboratorio ni se realizarán encuestas, todos los datos clínicos y de laboratorio se obtendrán del expediente clínico físico/electrónico. Es por ello que se solicitó la exención de la firma del documento de carta de consentimiento informado.

Se realizaron llamadas telefónicas para determinar el desenlace de pacientes ambulatorios del grupo control que no cuenten con notas de seguimiento del Instituto. En esos casos se explicó el proyecto vía telefónica y se solicitó su consentimiento informado de forma verbal previo a recabar la información del seguimiento.

Resultados

Resultados de la comparación de pacientes con enfermedades hematológicas con infección por SARS-COOV- y controles sin enfermedad hematológica con infección por SARS-CoV-2 (análisis pareado)

Se reclutaron en total 59 pacientes hematológicos con sus controles pareados (1:1). La mediana de edad fue de 54 años en ambos grupos. En cuanto al grupo de pacientes hematológicos, el 77.97% fueron patologías malignas y 22.03% benignas, el 12.28% de nuevo diagnóstico, 49.12% en respuesta completa o parcial, 14.04% con enfermedad estable y 24.56% en recaída o progresión. El 32.20% recibieron su último tratamiento en los tres meses previos al diagnóstico de COVID-19, el 47.46% en tratamiento activo, 3.39% paliativo y 49.15% sin tratamiento al momento de la infección. Al revisar las variables que fueron pareadas se comprobó que no hubo diferencias en género, IMC, comorbilidades, con una concordancia mayor el 85%. La mortalidad 30 días fue de 23.72% en pacientes con COVID-19 y enfermedad hematológica sin diferencias al compararla con los pacientes con COVID-19 sin enfermedades hematológicas 25.42% ($p=0.872$). La supervivencia global a 30 días fue de 76.30% en pacientes con patologías hematológicas y COVID-19 y de 74.60% en los pacientes con COVID-19 sin patologías hematológicas.

En cuanto a la presencia de desenlaces graves a 30 días no se encontró diferencia entre grupos OR 1 (95% IC 0.49-2.02, $p=1.00$). Sin diferencias en síndrome de insuficiencia respiratorio agudo OR 0.74 (95% IC 0.35-1.55, $p=0.44$), ventilación mecánica OR 1.18 (95% IC 0.44-3.56, $p=0.759$), choque séptico OR 0.65 (95% IC 0.23 – 1.83, $p=0.402$), CID OR 0.96 (95% IC 0.05-18.6, $p=0.980$), falla hepática OR infinito (95% IC 0.11-infinito, $p=0.315$) ni complicaciones cardíacas

OR 0.38 (0.14-1.11, $p=0.090$). La presencia de lesión renal aguda 5.08% ($n=3$) en pacientes con enfermedad hematológica vs 18.64% ($n=11$) en pacientes sin patologías hematológicas, OR 0.24 (95% IC 0.069-0.88, $p=0.027$).

Adicionalmente, no encontramos diferencias en nivel de atención ($p=0.095$) ni requerimientos de oxígeno ($p=0.664$) así como tampoco en parámetros basales de citometría hemática, tasa de neutrófilos/linfocito, dímero D, ferritina o PCR ni en la cantidad de pacientes que recibieron dexametasona con protocolo RECOVERY o tromboprofilaxis (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características de infección por SARS-CoV-2 en pacientes hematológicos y no hematológicos

	COVID-19 n=59	Hematológico con COVID-19 n=59	p
Edad (años), mediana (RIQ)	54 (41-65)	54 (42-65)	0.991
IMC (Kg/m ²), mediana (RIQ)	25.8 (22.4-28.8)	27.6 (24.0-30.4)	0.262
Neutrófilos x10 ³ cel/ μ l, mediana (RIQ)	4.32 (2.47-12.31)	0.779 (0.53-1.19)	0.560
Linfocitos x 10 ³ cel/ μ l, mediana (RIQ)	0.56 (0.36-1.30)	0.30 (0.13-0.70)	0.561
Tasa de neutrófilos/linfocitos	9.0 (3.78-22.0)	10 (6.77-14.66)	0.057
Dímero D(ng/ml), mediana (RIQ)	834 (531-1723)	934 (531-1588)	0.055
Ferritina (mcg/dl), mediana (RIQ)	83.89 (37.6-165.14)	62.25 (31.27-135.33)	0.659
PCR(mg/dl), mediana (RIQ)	13.19 (5.6-23.2)	14.13 (7.5-20.15)	0.905
Tratamiento contra COVID-19			
Remdesivir, n (%)	2 (3.38)	0 (0)	0.146
Dexametasona 6mg/m ² , n (%)	24 (40.67)	23 (38.98)	0.728
Tromboprofilaxis, n (%)	30(50.84)	27 (45.76)	0.341

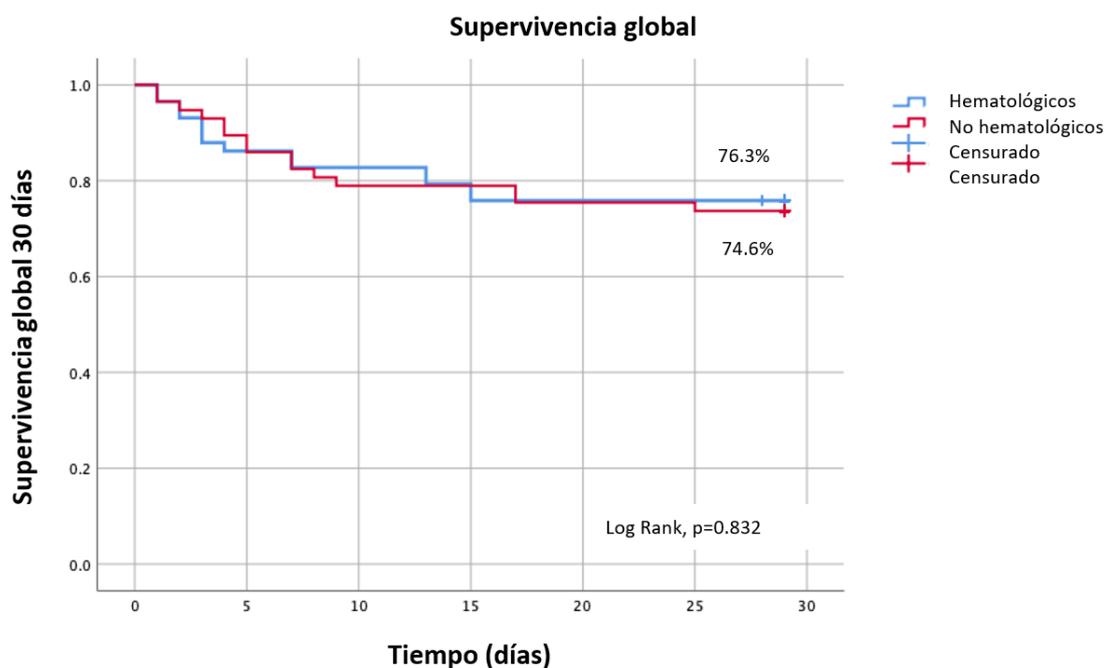


Figura 1. Supervivencia global a 30 días de pacientes hematológicos y sus controles pareados.

Pacientes hematológicos con infección por SARS-CoV-2, multicéntrico

Características descriptivas

Se reclutaron en total 157 pacientes en los 6 centros entre el 1 marzo 2020 y 31 de enero 2021, de los cuales se excluyeron 3 por no contar con información sobre mortalidad a 30 días, por lo que la población total fue de 154 pacientes. 60 (38.96%) del INNSZ, 43 (27.92%) de la UMAE 25, 32 (20.77%) del Hospital General de México, 8 (5.19%) del Hospital Universitario de Monterrey, 9 (5.84%) del Hospital Civil de Guadalajara y 2 (1.30%) de la UMAE 71. Por etnia, 123 (79.87%) fueron considerados mestizos y solamente 6 (3.89%) caucásicos.

La mediana de edad fue de 44.5 años (RIQ; 30-62 años), 84 (54.54%) hombres, la mediana de IMC fue de 26.3kg/m² (RIQ; 23.3-29.9 kg/m²). En cuanto a comorbilidades, solamente 18 (11.68%) con ≥ 3 comorbilidades, 28 (18.18%) con consumo de tabaco activo o previo. Las enfermedades crónicas más frecuentes fueron patologías pulmonares (tomando en cuenta tabaquismo) y diabetes mellitus 29 pacientes (18.83%) cada una, patologías cardiovasculares 25 pacientes (16.23%). Menos del 5% de la población tenían enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica o antecedente de embarazo puerperio.

En cuanto a la patología hematológica predominaron las patologías malignas con 131 pacientes (85.06%), solamente 23 (14.93%) con patologías benignas. La patología más frecuente fue leucemia aguda (37.01%), seguida de linfomas (27.92%), falla medular (12.99%), neoplasias mieloproliferativas (8.44%), citopenias inmunes (7.14%) y gammapatías monoclonales (6.49%). Otras características de la enfermedad hematológica y su tratamiento son detalladas en la Tabla 2.

Tabla 2. Características descriptivas de la población con enfermedades hematológicas con COVID-19 de 6 centros del país.

	Hematológicos con COVID-19 N=154 (100%)
Edad (años), mediana (RIQ)	44.5 (30-62)
Hombres	84 (54.5)
Consumo de tabaco	28 (23.5)
Comorbilidades	
0-2	135 (87.6)
≥3	18 (11.6)
ECOG >2	13 (8.44)
IMC (kg/m²), mediana (RIQ)	26.3 (23.2-29.9)
Neutrófilos x10³cel/μl, mediana (RIQ)	2.55 (0.4-8.55)
Linfocitos x 10³ cel/μl mediana (RIQ)	0.44 (0.2-1.07)
Tasa de neutrófilos/linfocitos	7.45 (0.77-20.8)
Dímero D (ng/ml), mediana (RIQ)	1096 (570-2534)
Ferritina (μg/dl) mediana (RIQ)	109 (50.3-191)
PCR (mg/dl) mediana (RIQ)	10.2 (7.3-17.1)
Tratamiento contra COVID-19	
Remdesivir + Dexametasona	2 (1.3)
Dexametasona	45 (29.8)
Otros esteroides o dosis	24 (15.8)
Otros	54 (35.7)
Ninguno	26 (17.2)
Tratamiento con dexametasona 6mg/m2	47 (31.1)
Tipo de patología hematológica	
Maligna	131 (85)
Benigna	23 (14.9)
Estatus de la enfermedad hematológica	
Diagnóstico	37 (25.2)
Respuesta (RC + RP)	41 (28.0)
Estable	29 (19.8)
Recaída o progresión	39 (26.7)
Temporalidad del último tratamiento	
Durante COVID-19	44 (28.7)
<3meses pre-COVID	73 (47.7)
>3meses pre-COVID	36 (23.5)
Tipo de quimioterapia (3 meses antes del COVID-19)	
Citotóxica	51 (33.1)
Citotóxica + terapia blanco/IMiD	6 (3.9)
Citotóxica + anticuerpo monoclonal	10 (6.4)
Anticuerpo monoclonal	6 (3.9)
Terapia blanco/IMiD	15 (9.7)
Inmunosupresores / esteroides	15 (9.7)
Ninguna + Soporte	51 (33.1)
Etapa de tratamiento	
Activo + Mantenimiento	96 (62.3)
Paliativo	18 (11.6)
Sin tratamiento	40 (25.9)

Características de las características basales de la población multicéntrica.

Abreviaturas: RIQ: rango intercuartil, IMC: índice de masa corporal, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PCR: proteína C reactiva, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, IMiD: inmunomoduladores.

Mortalidad a 30 días y factores pronósticos

La mortalidad a 30 días fue del 43.51%. En el análisis univariado, las características que se asociaron mayor riesgo de mortalidad fueron una mayor tasa neutrófilo/linfocito ($p=0.025$) y mayor ferritina ($p=0.036$). Se observó mayor riesgo mortalidad en patologías hematológicas malignas en comparación con benignas HR 2.64 (IC 95%;1.06-6.59, $p=0.037$). Último tratamiento <3 meses previo al diagnóstico de COVID-19 HR 2.16 (IC 95%;1.11-4.22, $p=0.023$) y de estos particularmente el uso de quimioterapia citotóxica HR 2.09 (IC 95%;1.14-3.8, $p=0.016$). La mortalidad también fue mayor en pacientes en estatus paliativo HR 3.01 (IC 95%; 1.35-6.72, $p=0.007$).

Pacientes en respuesta completa o parcial presentaron menor mortalidad HR 0.27 (IC 95%;0.12-0.59, $p=0.001$), así como aquellos con enfermedad estable HR 0.460 (IC 95%;22-0.97, $p=0.042$) en comparación con los pacientes en recaída o progresión.

En el análisis multivariado, el estatus de enfermedad en respuesta completa o parcial se conservó como factor protector HR 0.16 (IC 95%;0.04-0.62, $p=0.008$), mientras que el último tratamiento administrado en los 3 meses previo al diagnóstico de COVID-19 fue un factor de riesgo de mortalidad HR 3.12 (IC 95%;1.15-8.48, $p=0.025$) (Tabla 3). Las curvas de supervivencia de acuerdo a tipo y estatus de patología hematológica, temporalidad de último tratamiento y uso de dexametasona con protocolo RECOVERY se observan en las Figuras 2 a 6.

Tabla 3. Características generales y factores pronósticos para mortalidad a 30 días de pacientes con enfermedades hematológicas infectados por COVID-19 de 6 centros del país.

	Análisis univariado: HR (95%IC),p	Análisis multivariado: HR (95% IC), p
Edad (años), mediana (RIQ)	0.361	-
Consumo de tabaco	0.262	-
Comorbilidades	0.560	-
0-2		-
≥3		-
IMC (kg/m²), mediana (RIQ)	0.144	-
Neutrófilos x10³cel/μl, mediana (RIQ)	0.649	-
Linfocitos x 10³ cel/μl mediana (RIQ)	0.089	-
Tasa de neutrófilos/linfocitos	1 (1-1), 0.025	-
Dímero D (ng/ml), mediana (RIQ)	0.868	-
Ferritina (mcg/dl) mediana (RIQ)	1 (1-1), 0.036	1 (1.0-1.0), p=0.055
PCR (mg/dl) mediana (RIQ)	0.2530.6250.964	-
Tratamiento contra COVID-19		-
Remdesivir + Dexametasona	0.625	-
Dexametasona	0.964	-
Otros esteroides o dosis	0.123	-
Otros	0.513	-
Ninguno	0.319	-
Tratamiento con dexametasona 6mg/m2	0.274	-
Tipo de patología hematológica		-
Maligna vs Benigna	2.64 (1.063-6.59), 0.037	-
Estatus de la enfermedad hematológica	0.003	-
Diagnóstico	0.736	-
Respuesta (RC + RP)	0.27 (0.12-0.59), 0.001	0.16(0.04-0.62), 0.008
Estable	0.46 (0.22-0.97), 0.042	-
Temporalidad del último tratamiento	0.019	-
Durante COVID-19	0.768	-
<3meses pre-COVID	2.16(1.11-4.22), 0.023	3.12(1.15-8.48),0.025
Tipo de quimioterapia (3 meses antes del COVID-19)	0.245	-
Citotóxica	2.09 (1.14-3.80), 0.016	-
Citotóxica + terapia blanco/IMID	0.427	-
Citotóxica + anticuerpo monoclonal	0.303	-
Anticuerpo monoclonal	0.514	-
Terapia blanco/IMID	0.874	-
Inmunosupresores / esteroides	0.602	-
Etapas de tratamiento	0.025	-
Activo + Mantenimiento	0.145	-
Paliativo	3.01(1.35-6.72), 0.007	-

Abreviaturas: RIQ: rango intercuartil, IMC: índice de masa corporal, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PCR: proteína C reactiva, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, IMID: inmunomoduladores.

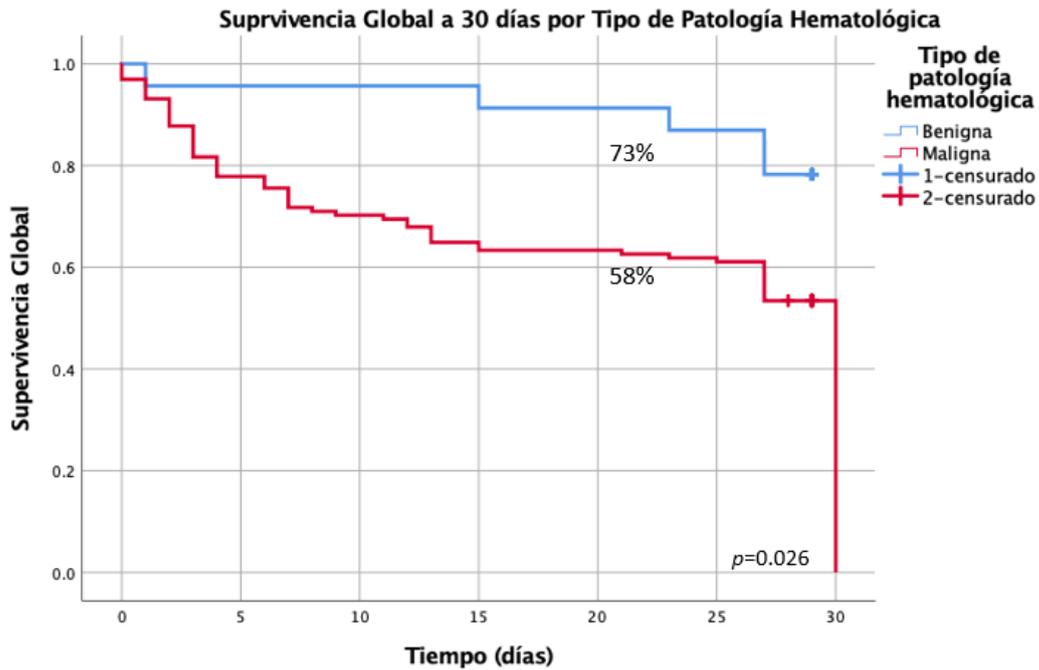


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global a 30 días de acuerdo a tipo de patología hematológica. La supervivencia fue significativamente mayor en pacientes con patologías benignas en comparación con neoplasias hematológicas.

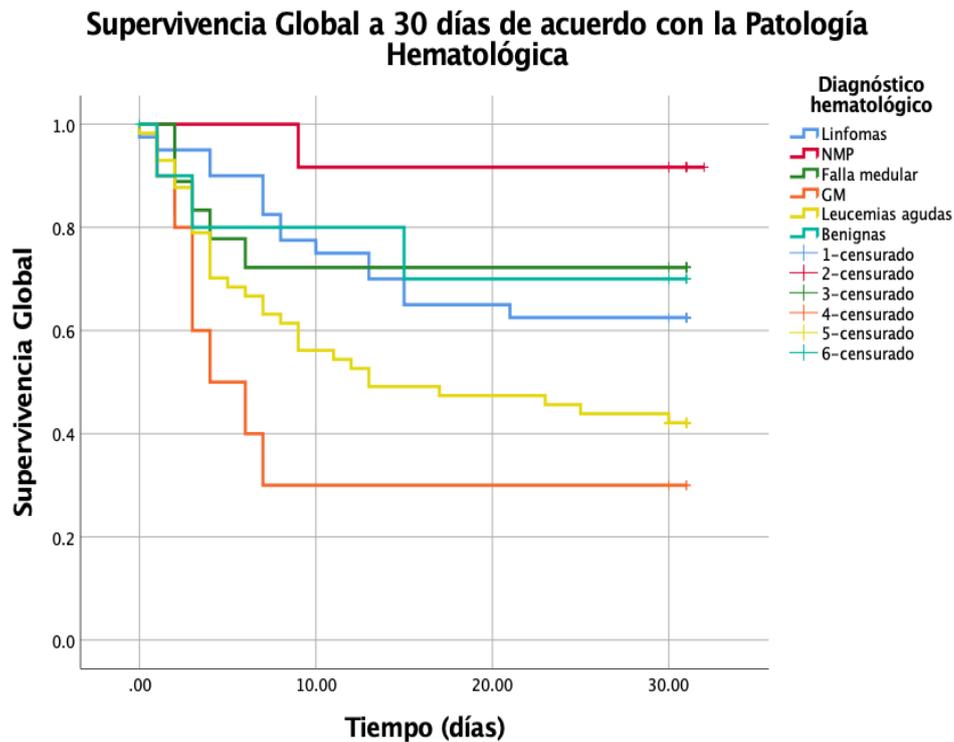


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global a 30 días de acuerdo a subtipo de patología hematológica. Se observó menor supervivencia en pacientes con leucemias agudas y gammapatías monoclonales.

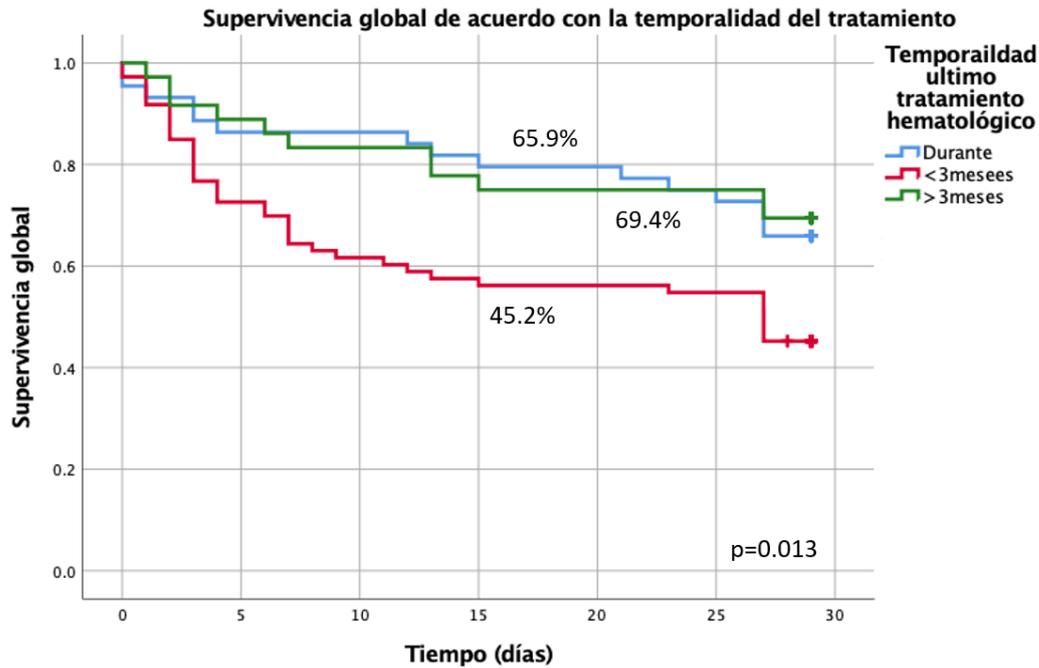


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global a 30 días de acuerdo a temporalidad de tratamiento. La supervivencia fue significativamente menor en pacientes con último tratamiento recibido <3 meses previos al diagnóstico de COVID-19.

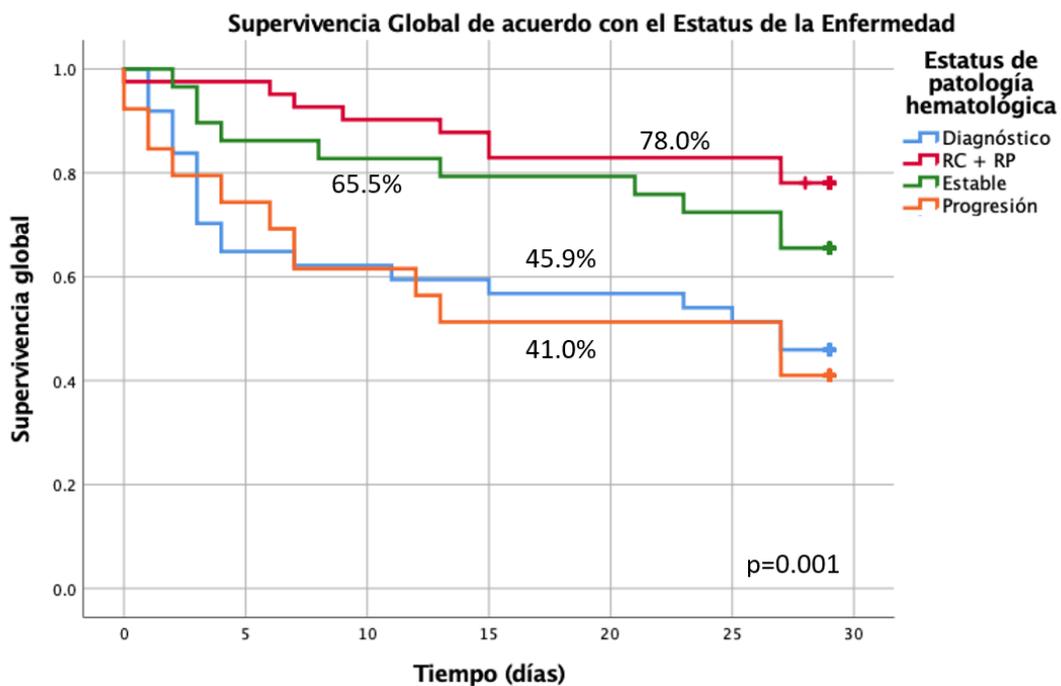


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global a 30 días de acuerdo al estatus de la enfermedad al diagnóstico de COVID-19. Los pacientes con patologías hematológicas estables o en respuesta completa o parcial tuvieron una mayor supervivencia a 30 días.

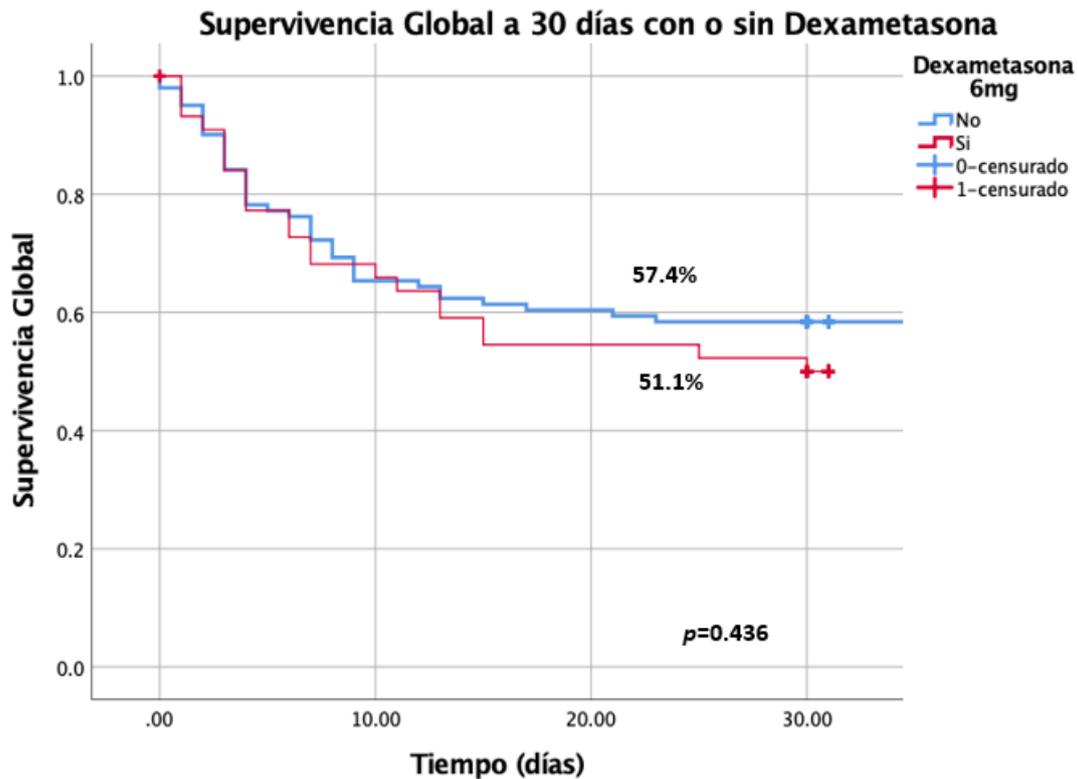


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global a 30 días sin diferencia entre pacientes que recibieron tratamiento con dexametasona protocolo RECOVERY en comparación con quienes no recibieron.

Desenlaces graves

Los desenlaces graves se presentaron en 82 pacientes (53.2%). Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en 49.0%, uso de ventilación mecánica invasiva 29.0%, choque séptico en 35.0%, lesión renal aguda AKIN II o III 18%, coagulación intravascular diseminada 8.8%, lesión o falla hepática aguda 17.0% y complicaciones cardíacas 15.0%. En cuanto a otras complicaciones, el 81.0% de la población requirió oxígeno suplementario, 3.9% presentó trombosis venosa y 1.3% trombosis arterial, 23.0% falla orgánica múltiple, 50.0% desarrollaron sobreinfecciones y 13.0% síndrome de liberación de citocinas.

Las características basales asociadas con presencia de desenlaces graves fueron mayor dímero D ($p=0.02$) y presencia de linfopenia ($p=0.01$), el resto de parámetros de laboratorio no tuvieron asociación con presencia de desenlaces graves.

Los pacientes que presentaron cualquier desenlace grave tuvieron mayor riesgo de mortalidad en los primeros 30 días (HR 10.3, 95% IC 6.2-17.07; $p<0.0001$) en comparación con quienes no presentaron desenlaces graves y cada desenlace grave por separado se asoció con mayor mortalidad en los siguientes 30 días. Adicionalmente la presencia de sobreinfecciones, falla orgánica múltiple y uso de oxígeno suplementario presentaron también mayor riesgo de mortalidad a 30 días. Ni la trombosis arterial ni la trombosis venosa se asociaron con mortalidad.

Discusión

En este estudio el objetivo primario fue comparar la mortalidad a 30 días en un grupo de pacientes con patologías hematológicas y sus controles pareados para determinar el impacto de la patología hematológica. El racional de esto es que los pacientes con estas enfermedades pueden padecer de otras comorbilidades asociadas a la edad o a efectos del tratamiento de su enfermedad. Los resultados en esta población, a diferencia de lo que se ha descrito en la literatura internacional,^{32,33,35,37,48} mostraron una mortalidad y presencia de desenlaces graves similar entre los pacientes con patologías hematológicas y sus pares. Estos resultados podrían ser explicados, al menos parcialmente, por el pareo realizado, que tomó en cuenta tanto comorbilidades de forma individual como la temporalidad del diagnóstico de COVID-19, que puede impactar en la disponibilidad de camas o espacio en áreas críticas y en el manejo administrado (publicación de RECOVERY en julio 2020), lo que permitió comparar a los pacientes estudiados con controles con características muy similares.

La asociación de comorbilidades con mortalidad y gravedad del cuadro de COVID-19 ha sido descrita en población general y también en población hematológica,⁴⁹ este factor fue controlado en nuestro estudio con el pareo de las mismas tomando en cuenta cada patología de forma individual. Esto es diferente las comparaciones realizadas en estudios publicados en los cuales se realizó de acuerdo con la cantidad de comorbilidades (puntaje HCT-CI) sin tomar en cuenta el tipo de comorbilidades presentes,³⁵ o pareados únicamente por edad y género.³⁷

Otros factores sociales y logísticos podrían explicar también los hallazgos en nuestra población. Un ejemplo de esto es la demora en la búsqueda de atención de población general, sin seguimiento previo en nuestro Instituto, al presentar los síntomas de COVID-19, a diferencia de la población hematológica, previamente en seguimiento en el Instituto y con orientación por parte del personal de salud para acudir a urgencias de forma temprana al iniciar los síntomas.

Adicionalmente, nuestra población de estudio incluye un grupo, aunque pequeño con patologías hematológicas no malignas, esto podría influir ya que en el análisis univariado de la población multicéntrica presentaron una supervivencia significativamente mayor que pacientes con neoplasias hematológicas ($p=0.026$).

En nuestro estudio, la proporción de pacientes con enfermedades hematológicas que se encontraban sin tratamiento al momento del diagnóstico de COVID-19, fue de 49%, algunos por tratarse de nuevo diagnóstico y otros por encontrarse en remisión, esto es relevante ya que en la literatura se ha descrito mayor mortalidad en pacientes con tratamiento activo, principalmente con quimioterapia citotóxica.^{32,35,49} Otro factor de riesgo en el análisis univariado de la población multicéntrica fue el estatus paliativo HR 3.01 (1.35-6.72, $p=0,007$), que en nuestra población pareada representó solamente el 3.3%. La cantidad de pacientes en estatus paliativo no se reporta usualmente en los estudios publicados. Esta alta proporción de pacientes sin tratamiento y bajo porcentaje de pacientes en estatus paliativo podría explicar una mortalidad más cercana a la población general.

A pesar de estas posibles explicaciones, estos hallazgos no dejan de ser llamativos considerando que en la literatura a nivel internacional se ha descrito de forma consistente la presencia de peores desenlaces y presentaciones más graves en pacientes con patologías hematológicas.^{32,33,35,37,48} Sin embargo, es importante tomar en cuenta que en muchos de los estudios se han incluido únicamente pacientes hospitalizados,^{32,37,48} lo cual es diferente a nuestra población, en la que se incluyeron pacientes también con seguimiento ambulatorio.

Un factor protector en el análisis multicéntrico de nuestra población fue la respuesta completa o parcial HR 0.16 (0.04-0.62, $p=0.008$), en nuestra población pareada el 28% de los pacientes se encontraban en este estatus, menor en comparación con el reporte de Cattaneo y col, donde el 39% se encontraban en remisión.³⁵ La mortalidad a 30 días de dicha cohorte de pacientes hematológicos con COVID-19 fue mayor (39.4%) que en la nuestra (23.7%), resultado más parecido a su grupo control (23%). Es posible que la temporalidad del reclutamiento sea un factor relacionado a esto, ya que los pacientes de dicho estudio fueron reclutados en marzo de 2020, poco tiempo después del inicio de la pandemia, con menor experiencia en el manejo de estos pacientes, a diferencia de nuestra población, reclutada entre marzo 2020 y enero 2021. Un dato relevante es que la mortalidad en la población pareada en nuestro estudio fue menor a la de pacientes hematológicos con COVID-19 en la población multicéntrica (42%), esto puede ser reflejo tanto la heterogeneidad en el manejo de los diferentes centros, como en el reclutamiento de pacientes.

En cuanto a laboratorios basales, en población general se ha descrito la presencia de neutrofilia, linfopenia, índice neutrófilo/linfocito, elevación de dímero D y de ferritina como factores de mal pronóstico.^{16,50,51} El impacto pronóstico de valores de laboratorio de pacientes hematológicos en estudios previos no ha sido consistente, en un estudio se reportó ausencia de impacto de neutropenia o linfopenia en mortalidad,^{35,52} sin embargo, Piñana y col observaron mayor mortalidad en pacientes con neutropenia $<500 \times 10^6$ cel/L y PCR >20 mg/dL en el análisis multivariado, sin impacto de linfopenia, trombocitopenia, elevación de dímero D ni ferritina.⁵² En nuestro estudio, en la cohorte multicéntrica, observamos una mayor mortalidad en pacientes con mayor tasa neutrófilo/linfocito y ferritina, sin embargo, la significancia de estas variables no se conservó en el análisis multivariado. Otros parámetros de laboratorio con PCR, dímero D, neutrófilos totales y linfocitos totales no se asociaron con mayor mortalidad a 30 días.

En cuanto a características de la patología hematológica, la enfermedad estable o en respuesta fue un factor protector tanto en el análisis univariado como multivariado. Se asociaron con mayor mortalidad en el análisis univariado las patologías malignas, estatus paliativo, tratamiento con quimioterapia citotóxica en los últimos 3 meses y último tratamiento recibido en los 3 meses previos al diagnóstico de COVID-19. Esta última asociada con mayor mortalidad en el análisis multivariado. Estos hallazgos son esperados, ya que se trata de pacientes con alteraciones en la inmunidad tanto por la enfermedad como por el tratamiento. El uso de tratamiento en los 3 meses previos es esperado ya que el impacto en la inmunidad de estos medicamentos no es solamente en el nadir de la quimioterapia sino también posterior a la recuperación.⁵³ El uso de

quimioterapia citotóxica en los 3 meses previos como factor de riesgo ha sido previamente descrito.³²⁻⁴³ Hallazgos como mayor mortalidad en pacientes con estatus paliativo no sorprenden, tanto por el pronóstico basal de la enfermedad como por factores prácticos durante los brotes de COVID-19, con alta demanda de áreas críticas y camas de hospitalización. Como fue mencionado previamente, en estudios previamente publicados de pacientes hematológicos no se ha descrito la proporción de población en estatus paliativo.^{32,35,49}

Otro hallazgo relevante es la falta de asociación del uso de dexametasona con protocolo RECOVERY con una disminución de la mortalidad, ya que está establecido que su uso en población general disminuye la mortalidad en pacientes con hipoxemia⁴, sin embargo la población de pacientes hematológicos incluye individuos que recibieron esteroides previo al inicio de la infección o que recibieron otros esteroides o dosis, lo que podría hacer diferente el impacto que tiene la dexametasona en la evolución del cuadro. Este hallazgo debe interpretarse con reserva ya que el estudio no fue diseñado para esto.

Conclusiones

Este es el único estudio en población mexicana, hasta el momento, que comparó desenlaces de pacientes hematológicos con controles pareados y, el único estudio a nivel internacional que ha realizado el pareo tomando en cuenta cada patología. Con los hallazgos observados se puede concluir que en esta población no hubo diferencias en los desenlaces a pesar de la presencia de patologías hematológicas. Sin embargo, el tipo y estatus de enfermedad hematológica fueron heterogéneo y la población pareada es relativamente pequeña y la mortalidad en nuestro centro fue en general más baja que la reportada en otros centros y la observada en la población multicéntrica de este estudio.

Los hallazgos en cuanto a factores de riesgo para mortalidad a 30 días contribuyen a comprender mejor el comportamiento clínico de estos pacientes. Actualmente es diferente el momento de la pandemia en que nos encontramos, con el desarrollo de vacunas los desenlaces y la mortalidad mejoraron en gran medida, además del desarrollo de variantes nuevas con afinidad variable del virus por su receptor en el pulmón y por vías aéreas altas. Sin embargo, debe considerarse que los pacientes con patologías hematológicas en muchos casos tienen respuestas insuficientes a las vacunas o, en algunos casos, no recibieron vacunas por encontrarse en quimioterapia activa o por decisión propia, por lo que estos hallazgos podrían aplicar aun en grupos de personas no vacunadas.

Referencias

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://covid19.who.int/>.
2. Gobierno de México. Covid-19 México. (2020).
3. Gorbalenya, A. E. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* **5**, 536–544 (2020).
4. RECOVERY Collaborative Group *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 1–11 (2020) doi:10.1056/NEJMoa2021436.
5. Pagano, L. *et al.* COVID-19 in vaccinated adult patients with hematological malignancies: preliminary results from EPICOVIDEHA. *Blood* **139**, 1588–1592 (2022).
6. Mohammed, I. *et al.* The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* **18**, (2022).
7. Voysey, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* **397**, 99–111 (2021).
8. Baden, L. R. *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* **384**, 403–416 (2021).
9. Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* **383**, 2603–2615 (2020).
10. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www-who-int.pbidi.unam.mx:2443/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
11. Osuchowski, M. F. *et al.* The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med* **9**, 622–642 (2021).
12. Miesbach, W. & Makris, M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* (2020) doi:10.1177/1076029620938149.
13. Yuki, K., Fujiogi, M. & Koutsogiannaki, S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology* vol. 215 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427> (2020).
14. Kalicińska, E. *et al.* Lymphocyte subsets in haematological patients with COVID-19: Multicentre prospective study. *Transl Oncol* **14**, (2021).
15. Maia, C. *et al.* Immunologic characterization of COVID-19 patients with hematological cancer. *Haematologica* **106**, 1457–1460 (2020).
16. Mikami, T. *et al.* Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med* **36**, 17–26 (2021).

17. Scientific Evidence for Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19 | CDC. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhpc%2Fclinical-care%2Funderlying-evidence-table.html.
18. Cummings, M. J. *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* **395**, 1763–1770 (2020).
19. Wu, C. *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* **180**, 934–943 (2020).
20. Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* **395**, 1054–1062 (2020).
21. Peckham, H. *et al.* Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nature Communications* **2020** *11*:1 **11**, 1–10 (2020).
22. E., B. Cyclosporine in Patients With Moderate COVID-19. *ClinicalTrials.gov* Identifier: *NCT04412785* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04412785> (2020).
23. Russell, B. *et al.* Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19 - A systematic review of current evidence. *Ecancermedalscience* **14**, (2020).
24. Parente, A. *et al.* COVID-19, liver transplant and immunosuppression: allies or foes? *Transplant Infectious Disease* e13417 doi:10.1111/tid.13417.
25. Russell, B. *et al.* Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19 - A systematic review of current evidence. *Ecancermedalscience* **14**, (2020).
26. Wu, D. & Yang, X. O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* **53**, 368–370 (2020).
27. Treon, S. P. *et al.* The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood* **135**, 1912–1915 (2020).
28. RECOVERY Collaborative Group *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 1–11 (2020) doi:10.1056/NEJMoa2021436.
29. Langerbeins, P. & Hallek, M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. *Blood* **140**, (2022).
30. He, W. *et al.* COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia* **34**, 1637–1645 (2020).
31. Aries, J. A. *et al.* Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. *Br J Haematol* **190**, e64–e67 (2020).

32. Booth, S. *et al.* Regional outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in hospitalised patients with haematological malignancy. *Eur J Haematol* **10.1111/ej**, (2020).
33. Wang, Q. Q., Berger, N. A. & Xu, R. When hematologic malignancies meet COVID-19 in the United States: Infections, death and disparities. *Blood Rev* **47**, 100775 (2021).
34. Vijenthira, A. *et al.* Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood* **136**, 2881–2892 (2020).
35. Cattaneo, C. *et al.* Clinical characteristics and risk factors for mortality in hematologic patients affected by COVID-19. *Cancer* **126**, 5069–5076 (2020).
36. Mehta, V. *et al.* Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov* **10**, 935–941 (2020).
37. Dai, M. *et al.* Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* **10**, 783 (2020).
38. Sahu, K. K., Siddiqui, A. D. & Cerny, J. Managing sickle cell patients with COVID-19 infection: the need to pool our collective experience. *British Journal of Haematology* Preprint at <https://doi.org/10.1111/bjh.16880> (2020).
39. Nesr, G., Garnett, C., Bailey, C. & Arami, S. ITP flare with mild COVID-19 infection in pregnancy: A case report. *British Journal of Haematology* Preprint at <https://doi.org/10.1111/bjh.16928> (2020).
40. Wu, T. *et al.* A case report of aplastic anemia accompanied with COVID-19. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* (2020) doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0003.
41. Lazarian, G. *et al.* Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *British Journal of Haematology* Preprint at <https://doi.org/10.1111/bjh.16794> (2020).
42. Demichelis-Gómez, R. *et al.* Treating Acute Leukemia During the COVID-19 Pandemic in an Environment With Limited Resources: A Multicenter Experience in Four Latin American Countries. *JCO Glob Oncol* **7**, 577–584 (2021).
43. Martínez Cordero, H. *et al.* Sars Cov-2/COVID-19 in Multiple Myeloma Latin-American Patients COVID-Lamm Study on Behalf of Gelamm (Grupo de Estudio Latino- Americano de Mieloma Múltiple). *Blood* **136**, 24–26 (2020).
44. Perini, G. F. *et al.* COVID-19 in Patients with Lymphoma: A Grupo De Estudio Latinoamericano En Linfoproliferativos (GELL) Retrospective Study. *Blood* **136**, 35–36 (2020).
45. Pagnano, K. B. *et al.* COVID-19 in chronic myeloid leukemia patients in Latin America. *Leuk Lymphoma* **62**, 3212–3218 (2021).
46. BL, G. *et al.* Survival of Patients with Hematologic Malignancies and Covid-19. *J Hematol Thromb* **7**, 1–3 (2022).

47. Abdul-Jawad, S. *et al.* Acute Immune Signatures and Their Legacies in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infected Cancer Patients. *Cancer Cell* **39**, 257-275.e6 (2021).
48. Mehta, V. *et al.* Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov* **10**, 935–941 (2020).
49. Aries, J. A. *et al.* Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. *Br J Haematol* **190**, e64–e67 (2020).
50. Bawiskar, N., Talwar, D., Acharya, S. & Kumar, S. Hematological Manifestations of COVID-19 and Their Prognostic Significance in an Intensive Care Unit: A Cross-Sectional Study. *Cureus* **13**, (2021).
51. Agbuduwe, C. & Basu, S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol* **105**, 540–546 (2020).
52. Piñana, J. L. *et al.* Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol* **9**, (2020).
53. Arad, U. *et al.* The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine* **29**, 1643–1648 (2011).