

INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y TRASPLANTES

FABIÁN HERRERA¹, FLORENCIA BUES¹, ROCÍO ROJAS¹, ELENA TEMPORITI¹,
CRISTINA VIDELA², JUAN DUPONT³, PABLO BONVEHÍ¹

¹Sección Infectología, Departamento de Medicina Interna, ²Laboratorio de Virología, Departamento de Análisis Clínicos,

³Sección Hematología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

Resumen La infección por SARS-CoV-2 en pacientes con neoplasias hematológicas y trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) puede ser grave y con importante mortalidad. Llevamos a cabo un estudio prospectivo y observacional que tuvo como objetivo describir las características clínicas, epidemiológicas y la evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con neoplasias hematológicas y TCPH. Se incluyeron 20 pacientes adultos con una mediana de edad de 58 años y una mediana de *score* de Charlson de 3. Las infecciones fueron de adquisición comunitaria y nosocomial en el 60% y 40% respectivamente, y el 30% de los pacientes tenía antecedente de contacto con una persona infectada por SARS-CoV-2. El 65% presentó infiltrados pulmonares, mayormente con patrón de vidrio esmerilado en la tomografía computarizada de tórax. Casi la mitad de los pacientes tuvo enfermedad grave y crítica, y una alta proporción recibió plasma de convalecientes como tratamiento. Presentaron complicaciones e infecciones hospitalarias el 20% y 15% respectivamente, y tuvieron una mediana de días de internación prolongada. La mortalidad a 30 días fue del 10%. La infección por SARS-CoV-2 en nuestra población tuvo considerable impacto clínico y epidemiológico.

Palabras clave: infección, SARS-CoV-2, neoplasias hematológicas

Abstract *SARS-COV-2 infection in patients with hematological malignancies and transplants.* SARS-CoV-2 infection in patients with hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplants (HSCT) can be severe and with significant mortality. We carried out a prospective and observational study to describe the clinical and epidemiological characteristics and outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with hematological malignancies and HSCT. Twenty adult patients were included with a median age of 58 years and a median Charlson score of 3. Infections were community-acquired and nosocomial in 60% and 40%, respectively, and 30% of the patients had a history of contact with a SARS-CoV-2 infected person. Sixty-five percent had pulmonary infiltrates, mostly with a ground-glass pattern on CT scan. Almost half of the patients had a severe and critical illness, and a high proportion received convalescent plasma as treatment. Twenty percent and 15% had complications and hospital infections, respectively, and had prolonged hospitalization expressed as median days of it. The 30-day mortality was 10%. SARS-CoV-2 infection in our population had a considerable clinical and epidemiological impact.

Key words: infection, SARS-CoV-2, hematologic malignancies

PUNTOS CLAVE

- La infección por SARS-CoV-2 ha demostrado tener un alto impacto clínico en pacientes con neoplasias hematológicas y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La mortalidad es elevada, especialmente en pacientes con leucemias agudas y quimioterapia reciente.
- En este estudio de 20 pacientes con neoplasias hematológicas y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas e infección por SARS-CoV-2, describimos las características clínicas y la evolución de los mismos. Respecto de la epidemiología, se pone de manifiesto la trascendencia de la adquisición nosocomial de la infección en esta población.

La pandemia de SARS-CoV-2 ha tenido un gran impacto en la sociedad y particularmente en los sistemas de salud. Se encuentra ampliamente descrito que la mayor morbilidad y mortalidad la presentan los enfermos con edad avanzada, comorbilidades, obesidad, inmunocompromiso y los pacientes con cáncer¹⁻⁴. Hasta hace pocos meses, diversos estudios de cohortes mostraban que los pacientes con neoplasias hematológicas son particularmente vulnerables, presentando una alta proporción de complicaciones y mortalidad relacionadas a la COVID-19⁵. 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^{6, 7}. No obstante, en nuestro conocimiento, no hay estudios en Argentina que describan la evolución de la infección por SARS-CoV-2 en esta población. Por dicho motivo, diseñamos el presente estudio con el objetivo de describir las características clínicas, epidemiológicas y la evolución de pacientes con neoplasias hematológicas, TCPH e infección por SARS-CoV-2.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio prospectivo y observacional realizado en un hospital universitario de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina, especializado en la atención de pacientes con neoplasias hematológicas y TCPH. El mismo se llevó a cabo entre junio y noviembre de 2020.

Se incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 18 años, internados con diagnóstico de una neoplasia hematológica o un TCPH, y que presentaron al ingreso o durante su hospitalización infección por SARS-CoV-2. Se recabaron variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y de evolución. Se realizó el seguimiento hasta el día 30 desde el diagnóstico de la infección para evaluar la mortalidad.

El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se realizó mediante una muestra de hisopado nasofaríngeo con PCR en tiempo real, utilizando el reactivo REALSTAR® SARS-COV-2 RT-PCR KIT 1.0 Altona Diagnostic.

Se definió como infección respiratoria baja, a aquella que presentara infiltrado pulmonar en los estudios de imágenes y/o desaturación con requerimiento de oxígeno suplementario. La gravedad de la infección se categorizó mediante las definiciones propuestas en las guías de tratamiento de la COVID-19 del *National Institute of Health*⁸.

Se definió como infección de adquisición nosocomial, a aquella cuyo diagnóstico se realizó luego de 7 días de internación, no habiendo tenido síntomas al ingreso hospitalario y con una PCR previa negativa⁹.

Durante el período del estudio, todos los pacientes con neoplasias hematológicas y TCPH que se internaron en la Institución, independientemente del diagnóstico de ingreso, se atendieron acorde con un protocolo diseñado para situación de pandemia por COVID-19. Durante la atención, el personal de salud utilizó barbijo, protección ocular, guantes y camisolín, y los pacientes se colocaron un barbijo.

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población de estudio. Para las variables continuas se utilizó la mediana y el rango intercuartiles (RIC). Las variables categóricas se informaron mediante la frecuencia absoluta y porcentaje.

El estudio forma parte de un registro internacional y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Institución.

Resultados

Se incluyeron 20 pacientes, cuyas características demográficas y de enfermedad se encuentran descritas en la Tabla 1. Hubo una leve predominancia de sexo masculino, con una mediana de edad de 58 años. Tuvieron una proporción considerable de comorbilidades, con una mediana de *score* de Charlson de 3 (RIC: 2-5,75). Las enfermedades de base más frecuentes fueron leucemia mieloblástica aguda y linfoma No Hodgkin, y 5 pacientes recibieron un TCPH. Diecisiete (85%) pacientes se encontraban con la enfermedad activa, en su mayoría en tratamiento de inducción o recaída. Catorce (70%) habían recibido quimioterapia en los tres meses previos a la infección, y una alta proporción se encontraban severamente inmunodeprimidos por neutropenia prolongada o corticoides en altas dosis.

La infección por SARS-CoV-2 fue de adquisición comunitaria y nosocomial en un 60% (n:12) y 40% (n: 8) respectivamente. Tuvieron contacto con una persona infectada por SARS-CoV-2 uno de los casos comunitarios (8.5%) y 5 (62.5%) de los nosocomiales. No obstante, estos últimos no tuvieron nexo epidemiológico entre sí, ni entre los contactos, por lo que su ocurrencia no fue en el contexto de un brote.

Respecto de la presentación clínica, en 3 pacientes la infección fue asintomática, y en el resto, los síntomas más frecuentes fueron fiebre en 12 (60%) y tos en 7 (35%) con una mediana de duración de 4 días (rango: 1-15) y 4.5 días (rango: 1-15) respectivamente. Otros síntomas más específicos como anosmia y ageusia fueron muy poco frecuentes, presentándose solo en un paciente (5%). La mediana de días desde el inicio de síntomas hasta

TABLA 1.– Características basales de 20 pacientes adultos con infección por SARS-CoV-2

Variables	n (%)
Edad (mediana, RIC)	58 años (39-71)
Sexo masculino	12 (60)
Neutropenia	
Neutropenia reciente	4 (20)
Mediana en días (rango)	17 (14-23)
Corticoides en altas dosis*	6 (30)
Comorbilidades	
≥ 2	5 (25)
Comorbilidades	
Hipertensión	6 (30)
Tabaquismo previo	4 (20)
Diabetes	3 (15)
Obesidad	3 (15)
Enfermedad cardiovascular	2 (10)
Insuficiencia cardíaca	1 (5)
Enfermedad renal crónica	1 (5)
Tipo de enfermedad	
Leucemia mieloblástica aguda	5 (25)
Linfoma No Hodgkin	4 (20)
Mielodisplasia	3 (15)
Mieloma Múltiple	3 (15)
Leucemia linfoblástica aguda	2 (10)
Linfoma de Hodgkin	1 (5)
Aplasia medular	1 (5)
Leucemia linfocítica crónica	1 (5)
Estadío	
Primera línea/Inducción	5 (25)
Enfermedad recaída	5 (25)
Remisión completa	3 (15)
Estadio crónico	3 (15)
Enfermedad refractaria	2 (10)
Remisión parcial	2 (10)
TCPH	5 (25)
Autólogo	1 (5)
Alogénico	4 (20)

TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

*Prednisona ≥ 20mg/día o equivalentes, durante ≥ dos semanas

la internación (casos comunitarios sintomáticos) fue de 4 días (rango: 0-12 días) y la mediana de internación al diagnóstico de la infección en los casos nosocomiales fue de 22 días (rango: 9-57).

El 20% (n: 4) de los pacientes presentaba al ingreso saturación de oxígeno menor de 94% al aire ambiente. El examen respiratorio fue normal en el 65% (n:13) , y se auscultaban crepitantes en el 30% (n: 6) e hipoventilación en 2 casos (10%).

En cuanto al laboratorio de ingreso, la mediana de leucocitos fue de 3900/mm³ (rango: 20-28.110), linfocitos

860/mm³ (97-5340), neutrófilos 2665/mm³ (59-6640), hemoglobina 8 g/dl (6-10), hematocrito 24.5% (19-45), y plaquetas 68000/mm³ (2000-475 000). Respecto de los parámetros inflamatorios, la mediana de LDH fue de 532 UI/l (280-1180), la de CPK 64 (14-152), la de eritrosedimentación 84 mm/hora (32-140) y la de ferritina 1030 ng/ml (310-6800).

Se realizaron imágenes de tórax en todos los pacientes: radiografía en 5 y tomografía computarizada en 18. El 65% (13) presentó infiltrados pulmonares, 1 caso evidenciado por radiografía y 12 por tomografía computarizada.

Los patrones fueron vidrio esmerilado, patrón mixto (vidrio esmerilado y consolidativo) y consolidativo en 69.2%, 23.1% y 7.7% respectivamente. La localización fue periférica en el 50%, central en el 33.3% y difusa en el 16.7%.

En 13 pacientes (65%) se solicitaron hemocultivos, de los cuales en uno se aisló *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente y en otro *Staphylococcus auricularis*. En 4 pacientes se realizó antígeno urinario para neumococo, y en 11 panel molecular para virus respiratorios en hisopado nasofaríngeo. Ambos estudios fueron negativos en todos los casos.

Respecto de la gravedad, 30% (n: 6) de los casos fueron leves, 25% (n: 5) moderados, 30% (n: 6) severos y 15% (n:3) críticos. En los casos con neumonía, el score PSI fue mayor de 90 (categoría de riesgo III-IV) en el 77%, con una mediana de 104 (RIC: 76.5-121). Tres pacientes ingresaron a terapia intensiva, todos requirieron asistencia ventilatoria mecánica por síndrome de distrés respiratorio agudo y uso de drogas vasoactivas.

Los tratamientos utilizados fueron: antibióticos en 16 (80%) casos, oseltamivir en seis (30%), dexametasona en seis (30%), oxígeno suplementario en nueve (45%), y plasma de convalecientes en catorce (70%). Este último, fue indicado acorde al protocolo vigente en la Institución, con una mediana entre el inicio de los síntomas y la infusión de plasma de 4 días (RIC: 2.8-8). Asimismo, el 65% de los pacientes recibió enoxaparina profiláctica.

El 20% (n:4) de los pacientes presentó complicaciones durante la internación. Estas fueron: insuficiencia cardíaca descompensada en 2, insuficiencia renal en 3, shock en 3, y alteración de la conciencia en un caso.

El 15% (n:3) adquirió alguna infección intrahospitalaria, éstas fueron: bacteriemia asociada a catéter en 2 casos, neumonía asociada a ventilación mecánica en un caso, y bacteriemia primaria en un caso. Dos eventos fueron ocasionados por organismos multirresistentes: *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC.

La mediana de duración de la internación en los casos comunitarios fue de 18 días (RIC: 12,75-35, rango: 3-54). La mortalidad fue del 10% y en los 2 pacientes estuvo relacionada a la COVID-19. Ambos casos presentaban neutropenia prolongada como consecuencia de quimio-

terapia citotóxica para una leucemia mieloblástica aguda refractaria y TCPH alogénico en período *pre-engraftment*.

Finalmente, se realizó PCR en hisopado nasofaríngeo de control al día 21 en 18 pacientes, resultando negativos en 14 de ellos.

Discusión

Este es un estudio descriptivo sobre las características epidemiológicas, clínicas y de evolución de pacientes con neoplasias hematológicas y TCPH, e infección por SARS-CoV-2 atendidos en un hospital universitario de la ciudad de Buenos Aires.

Nuestra cohorte está compuesta por pacientes con neoplasias activas en su mayoría, con inmunosupresión grave por quimioterapia reciente, neutropenia prolongada o corticoides en altas dosis. Asimismo, presentan un alto porcentaje de comorbilidades.

Ocho de los 20 (40%) pacientes adquirieron la infección en el hospital, y otros varios tuvieron contacto con alguna persona infectada por SARS-CoV-2. Esto sucedió a pesar de que todos fueron atendidos con precauciones de aislamiento de contacto y de gotas, lo cuál pone de manifiesto la alta transmisibilidad de este virus. En concordancia con nuestros hallazgos, Malard y col. documentaron en una serie de 25 pacientes con neoplasias hematológicas y TCPH, en que el 40% adquirió la infección por SARS-CoV-2 en el hospital¹⁰. Asimismo, recientemente, Biernat y col. describieron un brote de SARS-CoV-2 en una unidad de pacientes oncohematológicos, que involucró a 5/20 personal de salud y 10/19 pacientes. Estos últimos, tuvieron una mortalidad de $\approx 40\%$ ¹¹. Nuestros datos y los de la bibliografía, sustentan la gran trascendencia epidemiológica del SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas y TCPH.

En cuanto a la presentación clínica, fiebre, tos y disnea fueron los síntomas más frecuentes, al igual que lo descrito en la mayoría de las publicaciones. No obstante, en nuestra serie, fueron muy poco frecuentes los síntomas más específicos como disgeusia y anosmia, que han mostrado tener una considerable prevalencia en la población general¹².

A diferencia de lo que ocurre en la población general, casi la mitad de nuestros casos tuvieron enfermedad grave o crítica. Esto es coincidente con lo publicado por Passamonti y col., en un estudio multicéntrico realizado en Italia sobre 536 pacientes oncohematológicos con COVID-19, en donde tuvieron enfermedad grave y crítica el 36% y 14% respectivamente⁶. Asimismo, en un trabajo de Dai y col. se compararon variables de evolución en 105 pacientes con COVID-19 y cáncer (tumores sólidos y neoplasias hematológicas), con 536 pacientes sin cáncer. Observaron que los pacientes con cáncer tuvieron mayor requerimiento de internación en terapia intensiva (OR

2.84, IC 95% 1.49-5.08) y mayor enfermedad crítica (OR 2.79, IC95% 1.74-4.41)¹³.

La mortalidad de nuestra cohorte no fue elevada, a pesar de que una alta proporción de pacientes tenían enfermedad grave y crítica, y se encontraban severamente inmunodeprimidos. Esto difiere de lo documentado en series multicéntricas, en donde se informa una mortalidad entre 30.6% y 37%^{6, 7}. Dado que son múltiples los factores que contribuyen a la mortalidad y nuestra serie es pequeña, no podemos extraer conclusiones respecto de esta discrepancia.

La limitación más importante de nuestro estudio, es que solamente se incluyeron pacientes que requirieron internación, y de este modo, pudo estar subestimada una proporción de pacientes con síntomas leves o asintomáticos que no tuvieron contacto con el sistema de salud. No obstante, creemos que esto es poco probable debido a que estos pacientes tienen un seguimiento activo, y además se les realiza rutinariamente PCR para detección de SARS-CoV-2 de hisopado nasofaríngeo previo a la quimioterapia o al procedimiento de TCPH, y ante cualquier sintomatología sugestiva de COVID-19.

En resumen, en nuestra cohorte de 20 pacientes con neoplasias hematológicas y TCPH, la infección por SARS-CoV-2 se manifestó frecuentemente como neumonía, con una alta proporción de enfermedad grave y crítica. Un porcentaje significativo de pacientes adquirió la infección en el hospital, a pesar de ser atendidos con precauciones de aislamiento de contacto y de gotas. Resulta fundamental implementar adecuadas estrategias de prevención tanto en la comunidad como en el hospital, para disminuir el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en esta población.

Agradecimientos: Agradecemos la colaboración de los Dres. Leandro Riera y Agustín Languasco por el aporte de datos clínicos, y al Dr. Alfredo Martínez por la colaboración en el diagnóstico virológico.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Guan W-j, Liang W-h, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000547.
2. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052-9.
3. Hussain A, Kamal Mahawar K, Xia Z, Yang W, EL-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* 2020; 14: 295-300.
4. Lee L, Cazier JB, 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; 21: 1309-16.

5. He W, Chen L, Chen L, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia* 2020; 34: 1637-45.
6. 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; 7: e737-e745.
7. 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; 21: 1309-16.
8. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. En: <https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/>; consultado noviembre 2020.
9. Abdallah A, Rowland KE, Schepetiuk SK, To LB, Bardy P. An outbreak of respiratory syncytial virus infection in a bone marrow transplant unit: effect on engraftment and outcome of pneumonia without specific antiviral treatment. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 195-203.
10. Malard F, Genthon A, Brissot E, et al. COVID-19 outcomes in patients with hematologic disease. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55: 2180-4.
11. Biernat M, Zińczuk A, Biernat P; et al. Nosocomial outbreak of SARS-CoV-2 infection in a haematological unit - High mortality rate in infected patients with haematologic malignancies. *J Clin Virol* 2020; 130: 104574.
12. Lechien J, Chiesa-Estomba C, De Siati D, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277:2251-61.
13. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020; 10:783-91.