



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Autor/a:

Director/es:

Santander,

20

INDICE:

Resumen // Abstract: Página 1.

Introducción: Páginas 2-11.

Hipótesis del estudio: Página 12.

Material y métodos: Páginas 12-13.

Resultados: Páginas 14-20.

Discusión: Páginas 20-27.

Conclusiones: Página 28.

Bibliografía: Páginas 29-32.

Agradecimientos: Página 33

RESUMEN:

La pandemia COVID-19 que comenzó en el año 2020 ha puesto en jaque a los sistemas de salud, ya sea bien a través de la cantidad masiva de contagios o través de los efectos indirectos generados por los mismos. En este trabajo hemos tratado de analizar si han existido estos efectos en el servicio de hematología de nuestro hospital, a través de cuatro cohortes de pacientes analizando posibles diferencias entre los años 2019 y 2020. No se han encontrado diferencias en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos ni en las causas ni cantidad de pacientes fallecidos, así como tampoco en el estadio al diagnóstico de mielomas múltiples. Sin embargo, sí que se han encontrado en la cantidad de leucocitos al diagnóstico en las leucemias agudas, marcador de retraso diagnóstico en esta patología. En los linfomas de nuevo diagnóstico, las diferencias en el estadio de Ann-Arbor rozan el límite de la significación estadística en nuestra cohorte.

Palabras clave: COVID, SARS-CoV2, hematología, leucemia mieloide aguda.

ABSTRACT:

The COVID-19 pandemic that began in 2020 has put health systems in check, either through the massive amount of contagions or through the indirect effects generated by them. In this study, we have tried to analyze whether these effects have existed in the hematological service of our hospital, through four cohorts of patients analyzing possible differences between the years 2019 and 2020. No differences were found in hematopoietic progenitor transplants or in the causes or number of patients who died, or in the stage at diagnosis of multiple myelomas. However, differences have been found in the number of leukocytes at diagnosis in acute leukemias, a marker of diagnostic delay in this pathology. In newly diagnosed lymphomas, differences in Ann-Arbor stage border on statistical significance in our cohort.

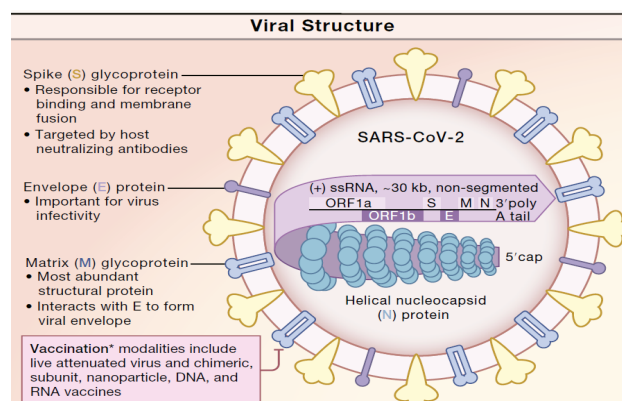
Keywords: COVID, SARS-CoV2, hematology, acute myeloid leukemia.

INTRODUCCIÓN:

En cuanto a las infecciones causadas por los coronavirus, este tipo de virus son virus RNA encapsulados capaces de producir infecciones tanto en animales como en humanos. En el hombre, los coronavirus 229E, NL63, OC43 y HKU1 son muy prevalentes y típicamente infectan solo el tracto respiratorio superior causando síntomas leves⁽¹⁾. Sin embargo, hay tres coronavirus, todos ellos relacionados con el género betacoronavirus, capaces de generar brotes epidémicos y de replicarse en el tracto respiratorio inferior y originar un cuadro de neumonía con una letalidad variable. Estos virus son el coronoavirus capaz de generar un síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV), el relacionado con el síndrome respiratorio del oriente medio (MERS-CoV) y el recientemente descubierto SARS-CoV-2. El primer brote comenzó en noviembre de 2002 y fue causado por el SARS-CoV, virus causante de la conocida como “neumonía asiática” en China. La mortalidad debido a la infección por este virus se situó en torno al 10%. El segundo brote fue originado por el MERS-CoV, virus detectado en 2012 en Arabia Saudita y causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio. Debido a que la mortalidad directamente relacionada con este virus se estimó en torno al 30%, el MERS-CoV sigue siendo el betacoronavirus más mortal de los que se conocen hasta la actualidad⁽²⁾.

Los primeros casos del tercer coronavirus causante de un brote, el SARS-CoV-2, fueron detectados en diciembre de 2019 en Wuhan (China) y la enfermedad generada por éste, es lo que se conoce como COVID-19. Este coronavirus tiene una similitud del 98% con el virus RaTG13, encontrado en murciélagos y se piensa que éste puede haber sido el vector primario⁽³⁾. Estructuralmente se compone de una glicoproteína de membrana espiculada (S) a través de la cual, y al igual que ocurre con el SARS-CoV, interacciona con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para introducirse en el interior de las células epiteliales del tracto respiratorio y comenzar su replicación. En la membrana también se encuentran la proteína E y la glicoproteína M necesarias para la formación de la envoltura del virus y sobre las que se han generado las vacunas que actualmente disponemos. Internamente, el virus se compone de una única hebra de RNA con una disposición helicoidal gracias a la interacción con la proteína N⁽⁴⁾ (Figura 1).

Figura 1. Estructura del virus de SARS-CoV-2 (Cell 181, 2020; doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.013)



Los coronavirus, al igual que otros virus, tienen una alta capacidad de mutación. En el SARS-CoV-2 algunas de estas mutaciones no impactan en la función del virus, pero algunas otras están ganando importancia debido a que confieren al virus una importante capacidad de transmisión y pueden estar asociadas a una mayor mortalidad asociada y a una disminución de la eficacia de las vacunas disponibles a día de hoy.

Dentro de las diferentes variantes, la B.1.1.7 o también conocida como variante británica es la que más atención está causando en el mundo occidental. Esta variante se descubrió a finales del año 2020 y contiene más de una docena de mutaciones y confiere al virus un 50-75% de mayor capacidad de transmisibilidad comparado con las cepas iniciales detectadas en China y Europa a principios del año 2020 y potencialmente mayor letalidad. Otras variantes de interés global son la variante B.1.351 o variante sudafricana y la variante P.1 o variante brasileña. Ambas variantes presentan mutaciones en la proteína spike y además de incrementar la transmisibilidad del SARS-CoV-2 son capaces de condicionar la respuesta inmune disminuyendo el efecto de ciertas terapias, como el plasma de donantes seropositivos o incluso de las vacunas. En la figura 2 se esquematizan las 3 variantes más importantes detectadas hasta este momento.

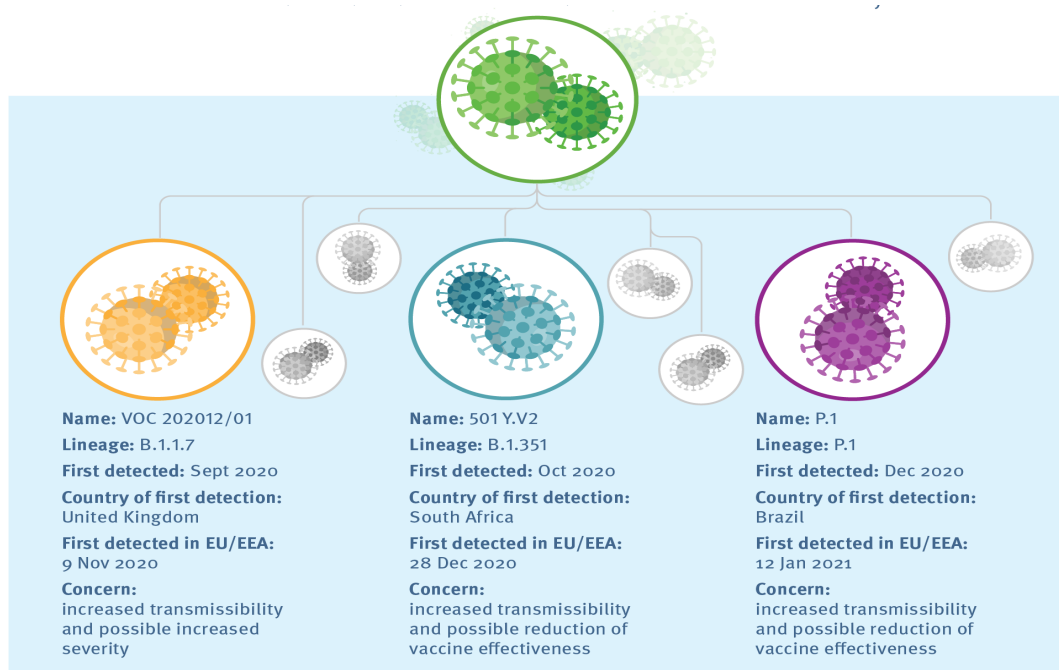
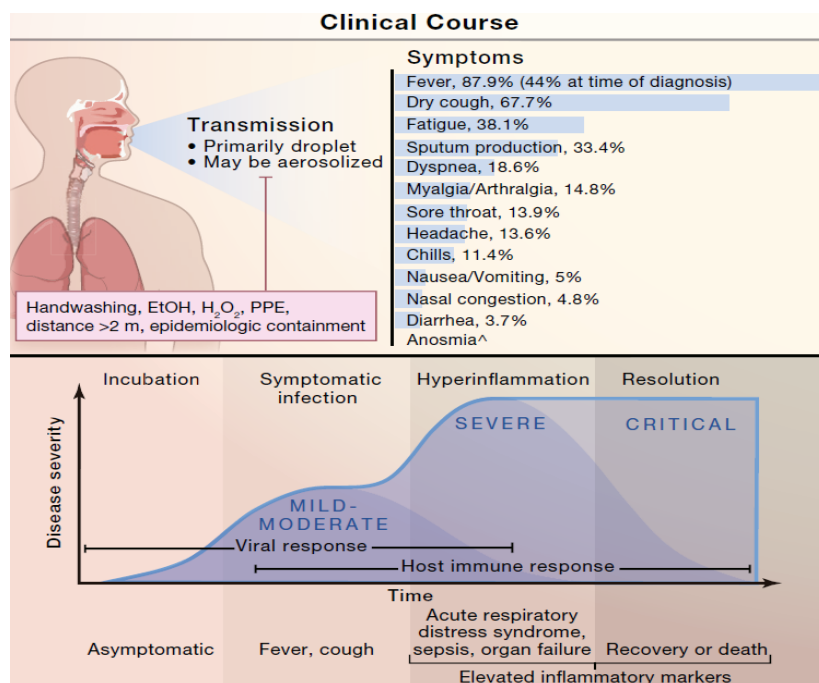


Figura 2. Mutaciones más relevantes del virus de SARS-CoV-2 (<https://www.ecdc.europa.eu/>)

Al igual que otros virus respiratorios, el SARS-CoV-2 se transmite a través de gotículas y aerosoles respiratorios. Una vez que el individuo se infecta, el período de incubación oscila entre 4 y 5 días y cuando desarrollan síntomas, el 98% de los pacientes lo hacen en los primeros 12 días desde el contagio siendo lo más frecuente la fiebre y tos seca. Otros síntomas asociados con la infección son la astenia, la expectoración productiva, disnea, mialgias y artralgias, odinofagia y anosmia y/o disgeusia. Según la respuesta inmunitaria generada y otros factores aún desconocidos, los pacientes pueden generar un cuadro asintomático o con síntomas leves, un cuadro moderado asociado a una neumonía intersticial y periférica o un cuadro de distrés respiratorio asociado a una insuficiencia respiratoria aguda y de liberación de citocinas y estado protrombótico capaz de conducir al fallecimiento ⁽⁵⁾(Figura 3).

Figura 3. Síntomas y evolución de la COVID-19 (Cell 181, 2020; doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.013)



Además de los síntomas mencionados previamente, los pacientes pueden desarrollar alteraciones hematológicas que pasamos a describir. En primer lugar, vamos a mencionar la linfopenia⁽⁶⁾. Este hallazgo de laboratorio es un hallazgo común en el grueso de los pacientes de la enfermedad. Estudios chinos (con fecha de marzo-abril de 2020) realizados con una “n” de 1099 pacientes reflejó linfopenia en el 83,2% de los enfermos. Así mismo, en estudios paralelos realizados en EE.UU. se reflejó una prevalencia de este hallazgo en el 60% de los sujetos, aproximadamente de los 5.700 que se incluyeron en el estudio, entendiendo que los pacientes que pertenecían a los mismos eran pacientes con la gravedad suficiente para al menos, estar ingresados en un centro sanitario.

Si bien, los niveles bajos de linfocitos se han relacionado tanto con factores como el ingreso en unidades de cuidados intensivos, ventilación mecánica, desarrollo de síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) o muerte. Junto a la linfopenia se produce una respuesta inmune desproporcionada por parte del individuo, con una denominada “tormenta de citocinas”.

Por otro lugar encontramos la trombocitopenia⁽⁷⁾. No es un hallazgo tan común en el caso de los pacientes COVID, pero sí que se ha comprobado que se trata de un hallazgo relacionado directamente con la severidad de la infección y la mortalidad de la misma. Se ha comprobado la disminución gradual en el número de plaquetas en pacientes graves, por lo que se ha estudiado como posible factor pronóstico y de monitorización la disminución de la cantidad de plaquetas durante el ingreso.

Entre los mecanismos causales del descenso de plaquetas podrían encontrarse el daño debido a la infección viral de las células stem de la médula ósea a través de la vía CD13 y CD66a, descenso de las plaquetas debido a la cantidad de citocinas circulantes, si bien deberían tenerse en cuenta otras posibilidades como la posibilidad de la formación de auto-anticuerpos y de complejos inmunes, consumo de plaquetas por parte del epitelio pulmonar, así como una coagulación intravascular diseminada (CID) en los casos en los que se produzca una progresión de la enfermedad.

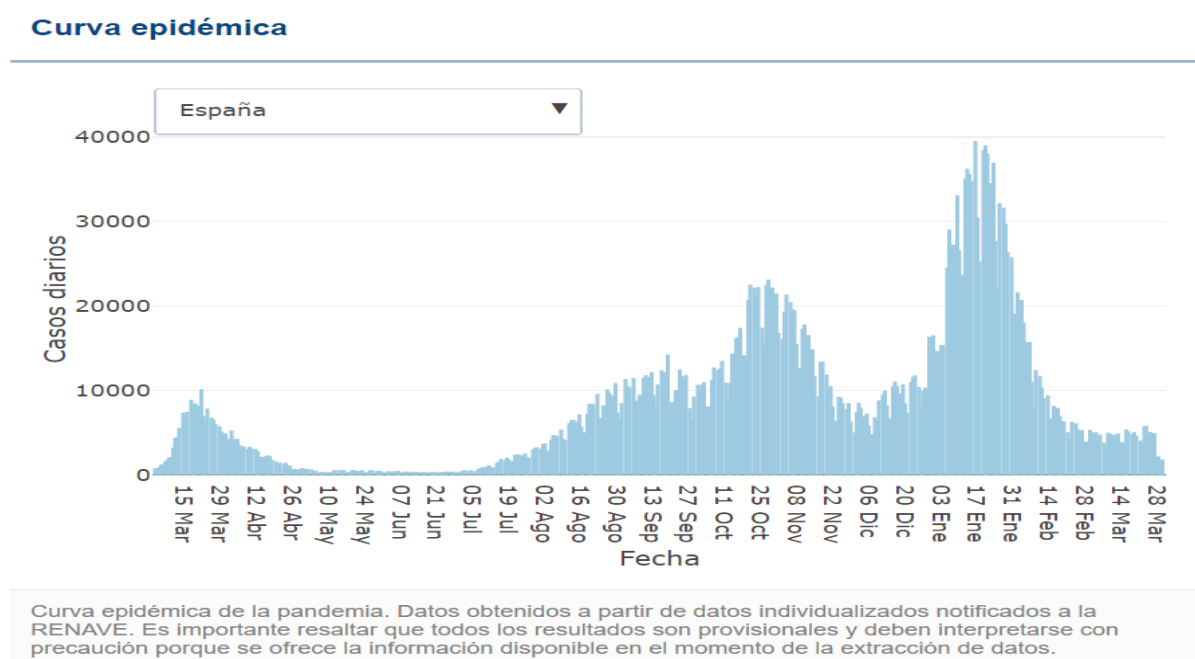
Por otro lado, la anemia⁽⁸⁾ en los pacientes que sufren de la COVID-19, si bien no es frecuente con prevalencias en estudios de anemia severa (con necesidad de transfusión) de solo el 1,6%. Las causas de esta anemia han sido variadas, ya que se han descrito casos desde anemia de origen renal (por déficit de EPO) o debidos a sangrados gastrointestinales (como ya hemos mencionado antes la baja frecuencia de los sangrados).

Por último, en cuanto a las afecciones hematológicas de la infección COVID-19 se encuentran las alteraciones de la hemostasia⁽⁹⁾. Se han descrito multitud de trastornos de la coagulación en estos pacientes, si bien hay que tener en cuenta que, las trombosis y la CID son las alteraciones más comunes, sobre todo en pacientes graves. En el estudio chino de Tang et al. se vio que hasta el 71,4% de los pacientes graves sufren una CID frente a un 0,6% del total de los enfermos estudiados. Se ha comprobado así mismo que la elevación del D-dímero a niveles por encima de 1.16 µg/mL se relaciona con la aparición de SDRA y con un aumento de la mortalidad.

En cuanto al impacto generado a causa de la pandemia SARS-CoV-2 en España y la comunidad de Cantabria, a diferencia de los brotes previos que pudieron ser controlados, la capacidad de propagación a nivel mundial hizo que el 11 de marzo de 2020 la OMS declarara la situación de pandemia hasta la actualidad.

En España el primer caso de COVID-19 se notificó el 31 de enero y desde entonces, nuestro país se ha enfrentado a tres incrementos puntuales (denominadas olas) en el número de contagios y fallecidos tal y como se muestra en la figura 4.

Figura 4. Número de casos diarios diagnosticados de SARS-CoV-2 entre el 15 de marzo de 2020 y el 28 de marzo de 2021 (Fuente <https://cnecovid.isciii.es/covid19/#ccaa>).

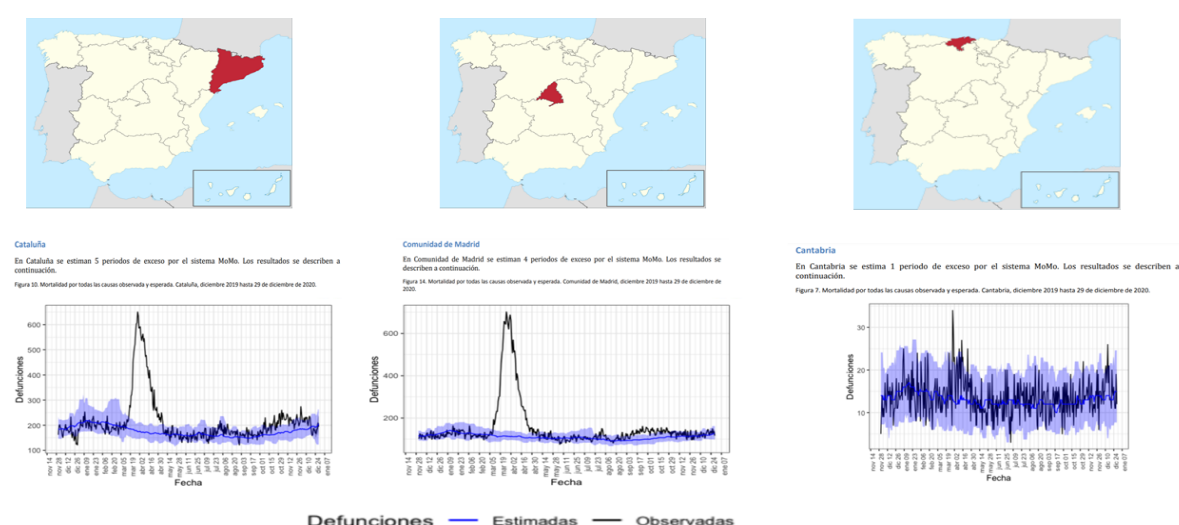


Dado el rápido incremento de casos y la capacidad del virus en desarrollar un síndrome de distrés respiratorio, el 14 de marzo de 2020 se declaró el primer estado de alarma y un confinamiento generalizado estricto en un intento de frenar los casos de esta enfermedad y de evitar un colapso del sistema sanitario que, aun así, se ha visto sobrepasado en varios momentos ante el avance incesante de la pandemia.

Durante las primeras semanas del estado de alarma, el número de contagios y de fallecidos aumentó a un ritmo muy elevado. El principal objetivo en ese momento fue la ralentización de los contagios para evitar el colapso sanitario de modo que cuanto más bajo fuera el pico de contagios, más capacidad tendría el sistema sanitario para absorber a los pacientes infectados.

El 31 de marzo, se registró el mayor número de casos detectados (9222) en un solo día en la primera ola. Este número no puede ser comparado con las cifras posteriores de la pandemia ya que, en ese momento, el acceso limitado a las pruebas de PCR diagnósticas impidió detectar muchos casos asintomáticos o leves que se encontraban en sus domicilios y que por tanto no fueron identificados ni contabilizados. Al tiempo que se incrementaban los ingresos hospitalarios, aumentaba el número de fallecimientos siendo el mayor en una jornada (950) el registrado el 2 de abril. Sin embargo, la primera ola no afectó a todas las comunidades por igual, siendo Madrid y Cataluña y las dos Castillas las comunidades con mayor número de casos y con un mayor incremento en el número de fallecidos en comparación con otras comunidades como Cantabria, según recogen los informes MoMo (Figura 5).

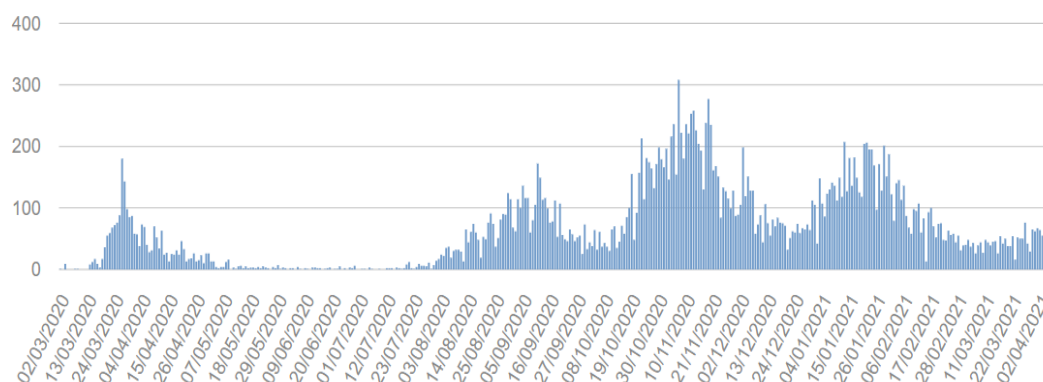
Figura 5. Número de defunciones estimadas y observadas durante el año 2020 en Cataluña, Madrid y Cantabria. (Fuente <https://www.isciii.es/>)



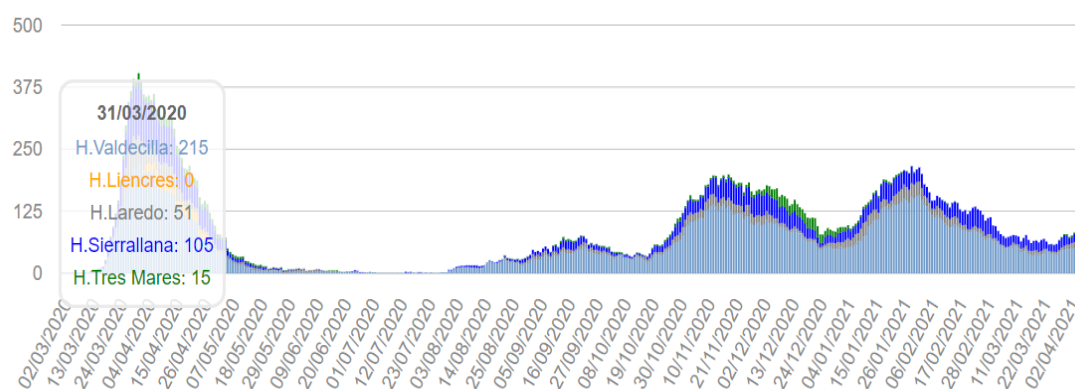
En Cantabria, la comunidad autónoma en la que se realizará este estudio, a fecha de 2 de abril de 2021 se han registrado 27434 casos acumulados y 549 fallecidos. En la figura 6, y si atendemos al número de casos por COVID-19 confirmados, se muestra que en esta comunidad autónoma, se han presentado cuatro olas. De ellas, la primera fue la que produjo un mayor impacto en el número total de casos hospitalizados en toda la región llegándose a superar los 375 pacientes en varios días.

Figura 6. Evolución de los casos diagnosticados de COVID-19 y de ingresos hospitalarios en la Comunidad Autónoma de Cantabria (Fuente <https://www.scsalud.es/coronavirus>)

Casos COVID-19 confirmados diarios PCR+



Evolución COVID-19 casos Hospitalizados



Durante el confinamiento se produjeron varias circunstancias que alteraron el funcionamiento normal de los sistemas sanitarios de todos los países, lo que generó efectos indirectos de la pandemia por SARS-CoV-2 en el sistema sanitario:

En cuanto a la asistencia a procesos urgentes y atención en el área de urgencias, en primer lugar, se detectó una bajada significativa en el número de atenciones a procesos urgentes debido al miedo de las personas a acudir a sus centros sanitarios y servicios de urgencias y contagiarse del SARS-CoV-2. Un estudio realizado en EEUU⁽¹⁰⁾, evaluó el número de pacientes que acuden a los centros sanitarios en situaciones con un riesgo potencialmente vital para el paciente, como es el caso de enfermos con infarto agudo de miocardio (IAM), eventos isquémicos cerebrovasculares e hiperglucemia grave (engloba a coma hiperglucémico diabético y al estado hiperosmolar hiperglucémico).

En este estudio se vio una disminución con respecto al año anterior (23, 21 y 10%, respectivamente) en la cantidad de atenciones en los centros sanitarios por estas afecciones, siendo más acusadas en los eventos isquémicos cardíacos y cerebrales.

Los efectos indirectos han podido tener incidencia en pacientes de todas las edades y patologías. En Inglaterra, un estudio⁽¹¹⁾ realizado por el Royal Hospital for Children demostró una disminución de la incidencia de pacientes que necesitaron de ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátrica durante los primeros meses de la pandemia comparado con el mismo periodo referido a los años 2016-2019. Si bien en el cómputo global la incidencia había disminuido analizando la etiología de los ingresos de 2020 que necesitaron de ingreso en UCI la verdadera disminución de los ingresos se debió paradójicamente al descenso de la cantidad de infecciones respiratorias graves en pacientes de esta franja de edad, manteniéndose sin diferencias en lo que se refiere a los ingresos por traumatismos e intoxicaciones.

Las campañas realizadas desde diferentes sociedades científicas (cardiología, neurología...) y difundidas en los medios de comunicación ha dado lugar a que las atenciones médicas urgentes hayan ido volviendo a los números de años previos después de los meses iniciales de la pandemia (el mayor descenso se ha visto en las últimas semanas de marzo y abril).

Con respecto a la asistencia a procesos no urgentes procedentes de atención primaria y ambulatoria, en tanto en España como en otros países, se produjo una disminución en la actividad en los servicios asistenciales no urgentes como consultas externas y pruebas diagnósticas que no tenían relación directa con la COVID-19.

Como ejemplo, los datos reportados por un hospital inglés de tercer nivel que evaluó las actividades diagnósticas en el periodo previo y durante el confinamiento de Londres. En este estudio observaron un descenso del 71% de los hemogramas solicitados desde atención primaria desde cuatro semanas antes del confinamiento y un 57% menos de solicitudes de atención por parte del hematólogo. Adicionalmente, el número de aspirados y biopsias medulares utilizados para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades hematológicas, disminuyó un 55% (Tabla 1).

Un estudio reciente⁽¹²⁾ elaborado por la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) junto con otras asociaciones de las especialidades de oncología médica, hematología, oncología radioterápica y anatomía patológica ha demostrado que el número de primeras consultas se ha reducido en un 21% a lo largo de los meses de marzo a junio frente a los meses de 2019, además de que el número de citologías disminuyó un 57%.

Tabla 1. Variación de las pruebas y referencia de pacientes a un servicio de hematología según el momento de la pandemia de COVID-19.

	Prior to significant COVID-19	During transition phase of increasing concern	During COVID-19 lockdown	
			21 March–17 April	
Interval dates:	4 Jan–28 Feb	29 Feb–20 March	Numbers	Reduction
Routine investigations (per week)				
Full blood counts – GP	6,936	6,030	2,002	71%
Full blood counts – Hospital	8,514	7,743	4,905	42%
e-Referrals to haematology (per week)				
Patients referred for specialist review	81	81	35	57%
Specialist haematological investigations (per week)				
Immunophenotyping Samples	18	33	13	28%
Bone marrow biopsies	19	14	8-8	55%
Histopathology – new diagnoses from biopsies (per week)				
Lymphoma	28	17	14	49%
Myeloma	9-4	6-3	3-0	68%
AML/MDS	3-6	3-7	2-5	31%
MPN	4-8	3-7	1-5	68%
Total haematological cancer	45	30	21	54%

Las consecuencias de este cese de actividad no urgente han sido varias. Derivado del miedo a contraer el virus y acudir a urgencias y la paralización de los servicios de atención primaria y consultas externas ha conllevado a un retraso de diagnóstico en un gran grupo de enfermedades que necesitan de una atención individualizada y de forma rápida. Es decir, estaríamos hablando no de daños directos producidos por la enfermedad COVID-19 si no de daños “colaterales” producidos por la misma.

Por otro lado, esta demora en el diagnóstico de este tipo de pacientes puede ser crucial en el futuro de los mismos, ya que tumores con gran agresividad pueden generar complicaciones que empeoren el pronóstico en estos pacientes. De las conclusiones del estudio realizado por la AECC⁽¹³⁾, llama la atención del descenso en el diagnóstico y acceso a tratamientos de casi un 30% de pacientes durante la primera ola sin conocerse a día de hoy el impacto en los resultados de tratamiento y cómo afectará a la supervivencia este retraso

En cuanto al cambio temporal en las indicaciones de tratamientos e indicaciones de trasplante y dado el riesgo de contraer la infección por COVID-19 todas las sociedades de hematología y trasplante hematopoyético (SEHH, EHA, ASH, EBMT, ASBMT) recomendaron suspender todos los tratamientos quimioterápicos y trasplantes no urgentes.

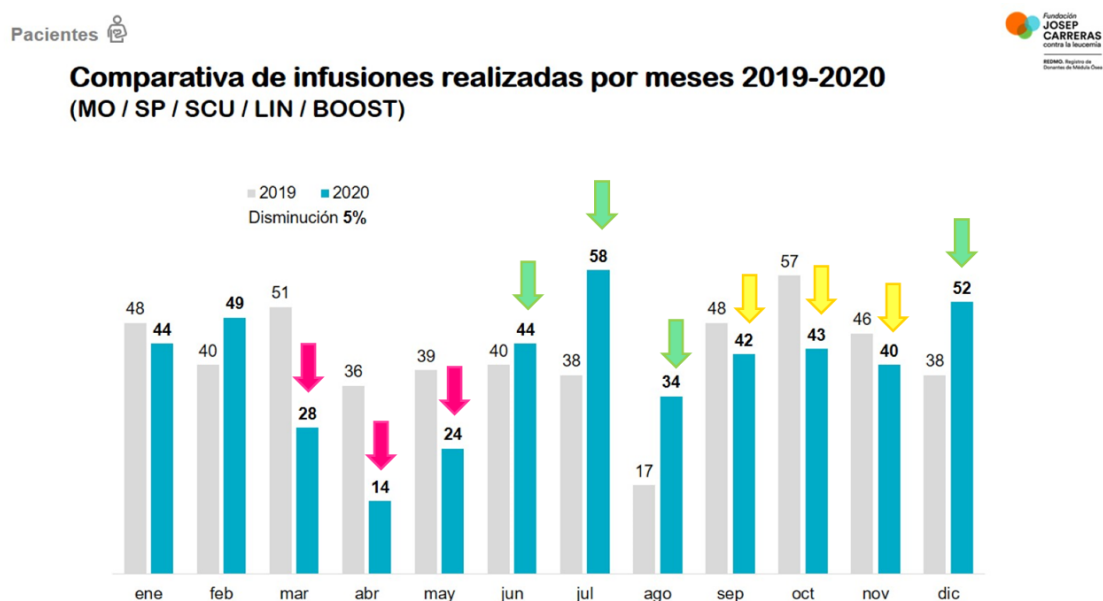
En la actualidad, se ha tenido que encontrar un equilibrio entre el riesgo de adquirir una infección COVID-19 nosocomial y el riesgo de suspender un tratamiento quimioterápico o un trasplante. En una cohorte de 128 pacientes con tumores hematológicos estudiados en Wuhan⁽¹⁴⁾ se vio que la probabilidad de infección de estos pacientes era la misma que la de personal sanitario (se buscaban personas con una exposición similar a la de estos pacientes), si bien cuando se presentaba la enfermedad esta era más grave

y potencialmente fatal. En pacientes no hospitalizados con tumores hematológicos se vio algo similar, la ratio de infección era similar al de la población general pero las probabilidades de ser sintomáticos y de desarrollar manifestaciones graves de la enfermedad era mayor.

De este modo se han priorizado las medicaciones orales frente a las que requerían acceso al hospital y se ha recomendado la suspensión de tratamientos de mantenimiento a fin de evitar una infección COVID en una hipotética situación de inmunodepresión potencialmente grave.

Dentro del trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, se restringieron las indicaciones a aquellas circunstancias en las que el retraso del procedimiento generara un mayor riesgo para el paciente, como fue en el caso de las leucemias agudas. En los casos de trasplante autólogo, se recomendó retrasar el procedimiento siempre que sea posible. Estas indicaciones fueron recomendadas en las primeras semanas de la pandemia, cuando se desconocía si el virus podía transmitirse a través de los componentes sanguíneos y cuando se temía por el efecto que podría tener la infección sobre un paciente más inmunosuprimido. En la actualidad, y con los conocimientos adquiridos, los trasplantes de médula se están realizando con las indicaciones habituales previas a la pandemia de COVID-19 pero extremando al máximo las precauciones tanto en el paciente como en las unidades de trasplante y siempre que la presión hospitalaria permita su realización. En la figura 7, se representa la actividad de trasplante alogénico de donante no emparentado en España en el año reflejándose el impacto de las diferentes olas en su actividad.

Figura 7. Comparación de la actividad de trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante no emparentado en España entre los años 2019 y 2020. Señalado en rojo y amarillo el impacto en la actividad coincidiendo con la primera y segunda ola de la pandemia (Fuente <https://www.fcarreras.org/es/memorias>)



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

Esta situación que estamos viviendo actualmente supone un desafío para la comunidad médica, y entre ellos a los servicios de hematología en el diagnóstico y tratamiento de sus pacientes. Si bien, como hemos comentado en la introducción, el impacto de la primera ola no fue similar entre las diferentes comunidades por lo que nuestra hipótesis es que la pandemia por SARS-CoV-2 no ha supuesto un cambio significativo en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes hematológicos atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Para confirmar nuestra hipótesis, nos hemos planteado los siguientes objetivos:

- Evaluar si existen diferencias en la presentación de trasplantes y el número realizado antes y durante la pandemia (año 2019 comparado con el mismo período del año 2020).
- Evaluar si existen diferencias en cuanto a la extensión en el momento del diagnóstico en pacientes con leucemia aguda, linfomas y mieloma antes y durante la pandemia (año 2019 comparado con el mismo período del año 2020).
- Evaluar si existen diferencias en el tipo de tratamiento administrado a los pacientes con leucemias agudas, linfomas, mieloma y LLC antes y durante la pandemia (año 2019 comparado con el mismo período del año 2020).
- Evaluar si existen diferencias entre la causa de mortalidad antes y durante la pandemia (año 2019 comparado con el mismo período del año 2020).

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realiza un estudio observacional retrospectivo en el servicio de hematología del HUMV, que se encuentra en Santander, Cantabria, sobre dos cohortes de pacientes diagnosticados y tratados con quimioterapia y/o trasplante por una enfermedad hematológica entre los períodos de marzo a octubre de 2019 y marzo a octubre de 2020.

En la primera cohorte se incluyen pacientes que se han presentado en el programa de trasplante y pacientes procedentes de Cantabria, La Rioja y Aragón que han recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos. La segunda cohorte corresponde a pacientes procedentes del servicio de hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), que son diagnosticados de una leucemia aguda o linfoma (Hodgkin o no Hodgkin) o mieloma múltiple entre las fechas señaladas del estudio.

Se realiza una base de datos con la revisión sistemática de las historias clínicas de los pacientes que han entrado en el estudio. En la base de datos de pacientes trasplantados se incluyen todos los pacientes presentados para trasplante autólogo y para trasplante alogénico diferenciando el tipaje inicial y la búsqueda de donante no emparentado. Asimismo, se incluye la fecha de realización de trasplante, el tipo de trasplante (autólogo y alogénico) y la procedencia de los mismos.

En el caso de la cohorte de pacientes hematológicos diagnosticados y tratados en el HUMV también se revisan todas las historias clínicas. Esta cohorte está dividida en tres partes, diagnóstico, tratamiento y causa de fallecimiento. En el primer apartado se incluyen los pacientes de nuevo diagnóstico en leucemia aguda, linfomas y mielomas. Para evaluar si ha existido demora en el diagnóstico, se ha incluido el conteo de leucocitos iniciales en el caso de las leucemias agudas, el estadio de Ann-Arbor en el caso de los linfomas y el ISS en el caso de los mielomas múltiples. En segundo lugar, se realiza una revisión sistemática de los tratamientos administrados a estos pacientes, agrupándolos y contando cuantos se han administrado de manera oral o parenteral (subcutáneo o intravenoso).

Además, en el caso de los linfomas, se ha añadido cuantos pacientes han recibido rituximab para conocer si la situación de pandemia ha modificado el uso de este fármaco por su riesgo asociado a la infección por COVID. Por último, se revisa en los pacientes que han fallecido en los periodos de estudio, las causas del mismo teniendo en cuenta la información clínica y de las autopsias realizadas.

En cuanto al tratamiento, se tiene en cuenta la vía de administración de los diferentes esquemas de tratamiento que se proporcionan a los pacientes. Son 3 vías las que se estudian, y las diferentes combinaciones de las mismas, estas son la vía intravenosa (IV), subcutánea (SC) y la vía oral (VO). En el momento en el que se usaban dos o más combinaciones de vías hemos considerado IV a toda vía que se administraba por esta vía, SC a la vía que tenía esta vía pero que no era IV y VO sólo a los ttos que se administraban exclusivamente por esta vía.

Para realizar el análisis estadístico descriptivo del trabajo se utilizan las frecuencias para las variables cualitativas y la mediana y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas. Se representan con gráficas de barras y línea las variables cualitativas y con diagrama de cajas en el caso de las cuantitativas. Para el estudio inferencial se utiliza la T de student para datos independientes y la prueba de Chi cuadrado, según como sean las variables dependientes. Se utiliza el programa Excel para la base de datos y creación de imágenes y el programa estadístico SPSS para el análisis de frecuencias, mediana, rangos y estadística inferencial.

RESULTADOS:

Vamos a organizar los resultados diferenciando los cuatro apartados en los que hemos organizado el trabajo, primero los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), segundo los nuevos diagnósticos de leucemias agudas, linfomas y mielomas, después los tratamientos administrados, luego el total de pacientes que han fallecido y sus causas y por último la cantidad de pacientes nuevos y sucesivos en ambos años .

A) Trasplante de progenitores hematopoyéticos:

a. Pacientes presentados en sesión de trasplante:

Entre el periodo de marzo a octubre de los años 2019 y 2020 se han presentado un total de 124 pacientes en sesión de TPH del HUMV, 48 en el año 2019 y 74 en el año 2020. De los 50 presentados en el año 2019. El año 2020 fue superior respecto al año 2019 respecto al número de pacientes presentados para trasplante autólogo (25 vs. 18), tipaje HLA (24 vs. 16) y búsqueda de donante no emparentado (25 vs. 14).

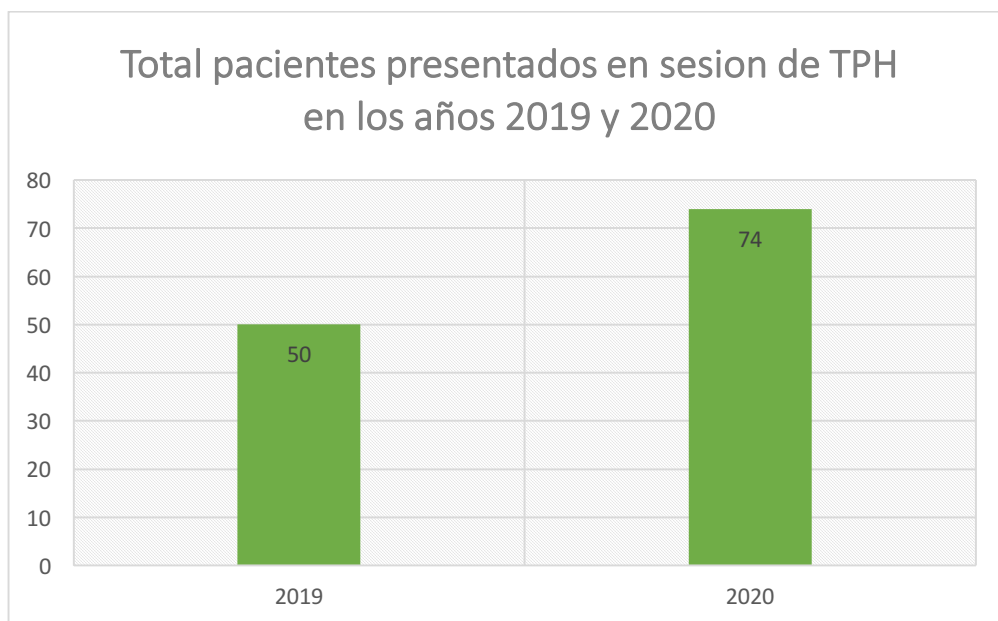
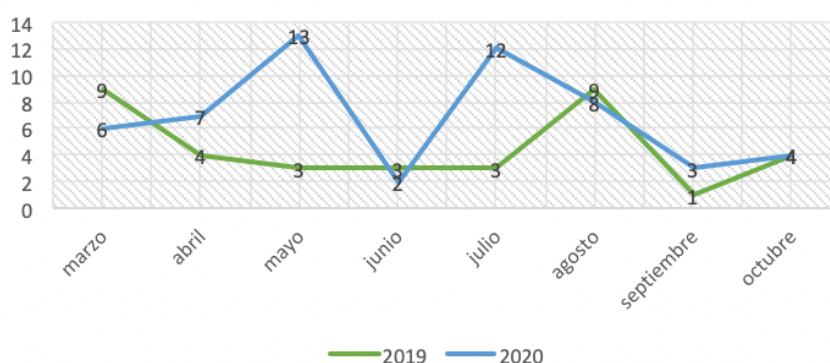


Figura 8. Gráfico en el que se representa el total de pacientes que han sido propuestos para tratarse con trasplante de progenitores hematopoyéticos en los periodos de marzo a octubre de los años 2019 y 2020.

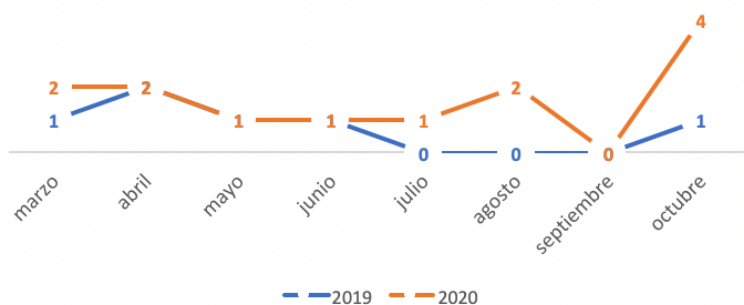
B) Pacientes presentados en sesión según procedencia:

En cuanto a la procedencia de los pacientes que han sido presentados en sesión, en 2019, del total de los 48 pacientes presentados, 36 procedían de Cantabria, 6 de la comunidad autónoma de La Rioja y otros 6 pacientes procedían de Aragón. En cuanto al año 2020, de los 74 pacientes que fueron presentados en sesión de trasplante, 55 eran cántabros, 6 procedían de Aragón y 13 pacientes eran naturales de La Rioja.

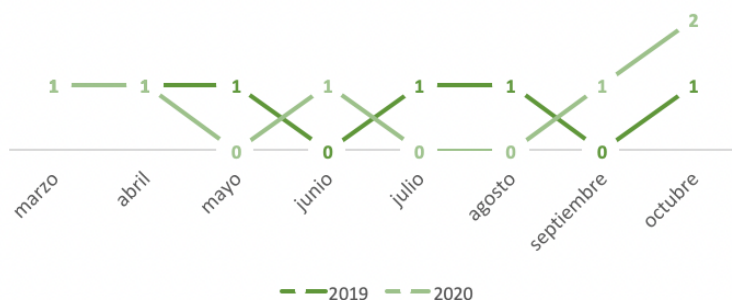
Pacientes presentados en sesión de TPH
procedentes de Cantabria



TOTAL DE PACIENTES PRESENTADOS EN SESIÓN
DE TPH PROCEDENTES DE LA RIOJA



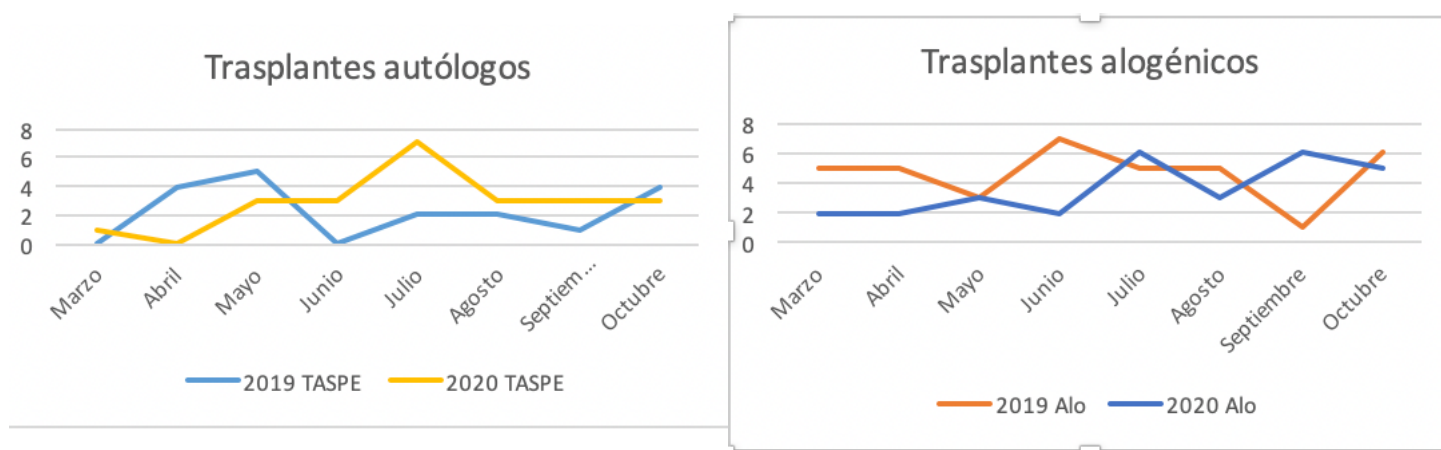
TOTAL DE PACIENTES PRESENTADOS EN SESIÓN
DE TPH PROCEDENTES DE ARAGÓN



En las figuras 9, 10 y 11 se muestran en gráficos los pacientes presentados en sesión de TPH según las diferentes CCAA de procedencia, el mes y año del estudio.

C) Trasplantes hematopoyéticos realizados:

En cuanto a los trasplantes realizados en el HUMV se observa que durante los meses de marzo, abril, mayo y junio del año 2020, la actividad de trasplante fue menor que en el año 2019 tanto en el trasplante autólogo como en el alogénico. Por el contrario, durante los meses de verano, especialmente en el mes de julio, se incrementó la actividad de trasplante, especialmente para los trasplantes autólogos.



En las figuras 12 y 13 se representa en gráficas la cantidad de trasplantes autólogos y alogénicos realizados en el HUMV, respectivamente.

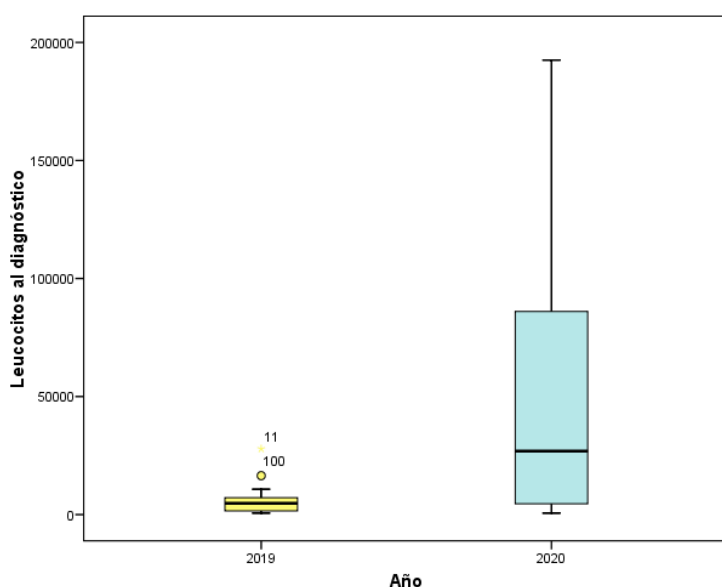


En la figura 14 representamos un gráfico en el que indicamos la cantidad de TPH realizados en nuestro hospital, teniendo en cuenta las diferencias que hemos comentado previamente entre los años 2019 y 2020 debido a la pandemia COVID-19.

D). Diagnóstico de enfermedades hematológicas:

a) Leucemias agudas.

Analizando el número de leucemias agudas, no encontramos diferencias entre ambos años. Entre marzo y octubre del año 2019, se diagnosticaron 14 leucemias agudas, 4 leucemias linfoblásticas agudas (LLA) y 10 leucemias mieloides agudas (LMA) mientras que en el año 2020 se diagnosticaron 16 leucemias agudas, 7 eran LLAs y 9 eran LMAs. Sin embargo, sí hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de leucocitos que presentaban los pacientes en el momento del diagnóstico. Los pacientes diagnosticados en el año 2019 presentaban una media de leucocitos de 6738/mm³ mientras que los pacientes diagnosticados en el mismo periodo del año 2020 presentaban una media de leucocitos de 57445/mm³ $p < 0,02$.



En la figura 15 se representa un diagrama de bigotes en la que se muestra la mediana y los extremos de la cantidad de leucocitos al diagnóstico entre los años 2019 y 2020.

a) b) Linfomas:

En cuanto a los resultados obtenidos en la parte de linfomas del estudio, en el año 2019 han sido diagnosticados 44 linfomas, de los cuales 6 eran linfomas tipo Hodgkin (LH) y 38 eran linfomas no Hodgkin (LNH). En el mismo período, en el año 2020 han sido diagnosticados 49 linfomas, de los cuales 8 eran LH y 41 eran LNH. Comparando los dos períodos, observamos como en el año 2020 un 77,4% de los pacientes fueron diagnosticados en un estadio IV mientras que en el año 2019, solo fueron el 40%. Sin embargo, analizando todos los diagnósticos realizados en los dos años no observamos diferencias significativas en cuanto al estadiaje de Ann-Arbor, si bien esta diferencia está en el límite de la significación $p = 0,053$.

AnnArbor // Año				
Recuento		Año		Total
		2019	2020	
AnnArbor	IA	3	0	3
	IIA	5	4	9
	IIB	2	1	3
	IIIA	2	2	4
	IIIB	1	0	1
	IVA	6	8	14
	IVB	3	16	19
Total		22	31	53

chi-cuadrado --> Ann-Arbor // año			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,456 ^a	6	,053
Razón de verosimilitud	14,513	6	,024
Asociación lineal por lineal	8,884	1	,003
N de casos válidos	53		

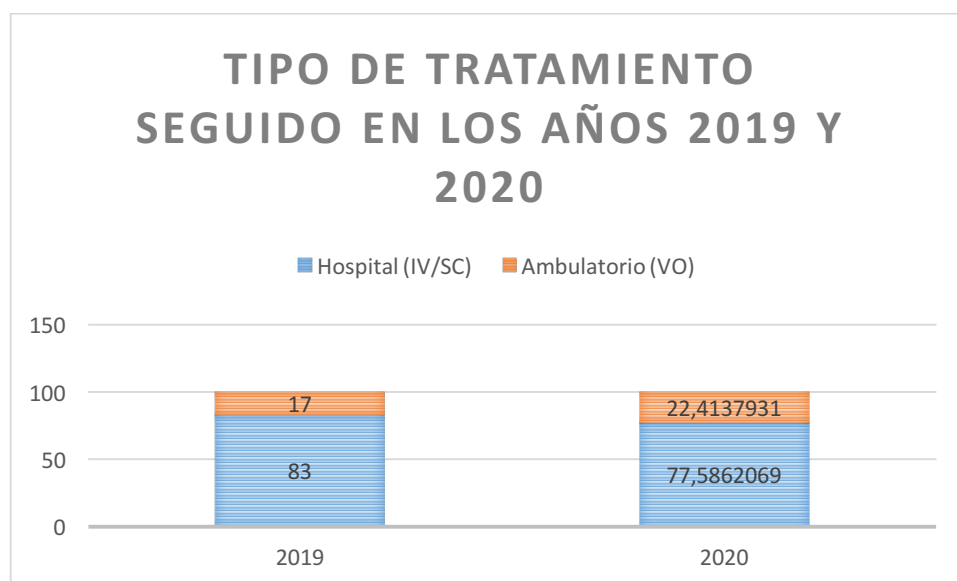
En las figuras 16 y 17 se muestran respectivamente los diferentes linfomas estudiados y sus estadíos en los años 2019 y 2020 y los resultados obtenidos en el análisis de las diferencias entre ambos periodos.

c) Mieloma múltiple:

En cuanto a los mielomas múltiples, hemos analizado si existen diferencias en el estadio en ambos periodos a través de la búsqueda de las mismas a través del sistema internacional de estadificación (ISS) de los pacientes incluidos en el estudio. En el año 2019 se han incluido en el estudio 19 pacientes frente a los 10 de 2020. En cuanto a los pacientes que hemos utilizado para ver si existían diferencias en el estadio en los dos periodos, de los pacientes seleccionados en el año 2019, 11 pacientes padecían de un mieloma múltiple en estadio ISS-1, 3 pacientes en ISS-2 y 5 pacientes con el estadio más avanzado ISS-3. Mientras tanto, en el mismo periodo del año 2020 se han revisado 10 pacientes, de los cuales 4 padecen de mieloma en estadio ISS-1, 2 pacientes con estadio ISS-2 y 4 pacientes con estadio ISS-3. No hemos obtenido diferencias significativas en cuanto al estadio, pero la proporción de estadios avanzados (ISS-3) de los pacientes que han sido incluidos en el estudio es mayor en el 2020 que en el 2019 (pasando de un 26% a un 40%).

D) Tipo de tratamiento administrado a los pacientes con leucemias agudas, linfomas, mieloma y LLC

Durante los dos periodos de estudio, fueron tratados 216 pacientes, 100 en el periodo de 2019 y 116 en el periodo del año 2020. De los pacientes tratados en el año 2019, 65 pacientes fueron tratados por vía IV, 12 pacientes a través de vía SC y 14 pacientes fueron tratados por vía oral. De manera similar, en el año 2020, 74 (66.4%) de los pacientes fueron tratados con tratamiento IV, 13 (11.2%) de los pacientes recibieron tratamiento por vía SC y 11 (22.4%) pacientes fueron tratados por vía oral. Analizando de manera agrupada los tratamientos que tienen que ser administrados de manera hospitalaria (IV y/o SC) y el que es de administración completa ambulatoria (VO) observamos que estos últimos fueron más frecuentemente utilizados en el año 2020 (22%) comparado con el año 2019 (17%), sin embargo, esta diferencia tampoco se ha demostrado significativa ($p=0.320$).



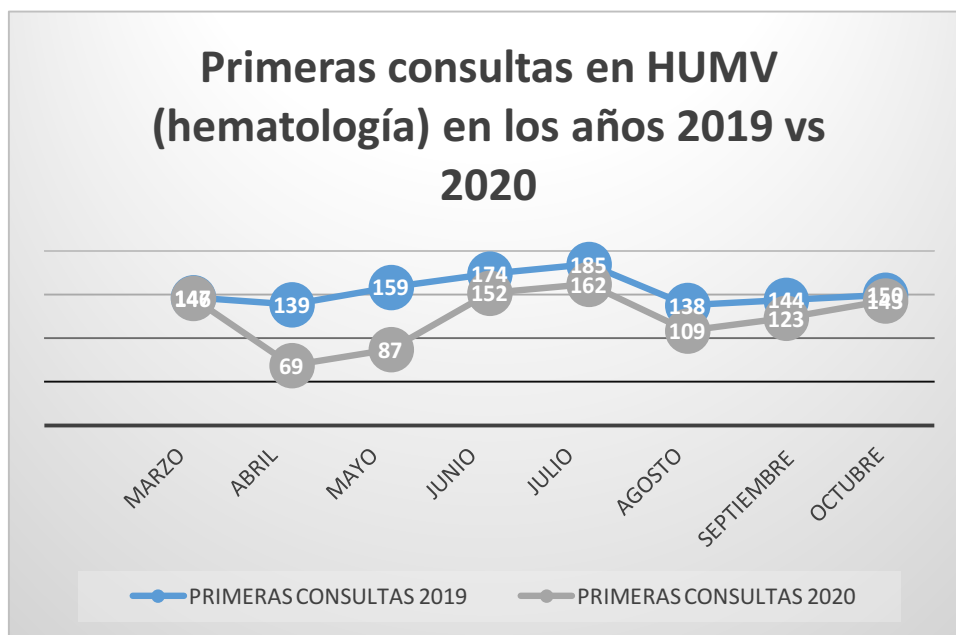
En la figura 18 se representa el porcentaje de pacientes, que en los años 2019 y 2020 fueron tratados en tratamiento hospitalario o ambulatorio.

E) Diferencias en mortalidad entre los años 2019//2020.

En 2019 fallecieron 25 pacientes en la planta de hematología del HUMV frente a los 24 pacientes que han fallecido en el mismo periodo del año 2020, por lo que no se produce un aumento significativo de las muertes. En cuanto a las causas de mortalidad, en el año 2019 fallecieron 11 pacientes por progresión tumoral, 5 por bacteriemias, 4 por hemorragias, 3 muertes por infecciones respiratorias, así como otras causas de fallecimiento más aisladas como han sido IAM, ITU y perforación intestinal con una muerte cada uno. En cuanto al año 2020, las causas de fallecimiento fueron 8 pacientes a causa de progresión tumoral, 7 por infecciones respiratorias graves (aumento de cuatro casos), 4 pacientes fallecidos por bacteriemias (uno menos que en el año previo) y 2 por hemorragias masivas (dos pacientes más que en el año anterior), encontrando otras causas aisladas (AHAÍ, SLT, IR tóxica, perforación intestinal) en el resto de pacientes que fallecieron con un paciente fallecido por cada causa.

F) Pacientes nuevos y sucesivos en las consultas de hematología en el HUMV:

Si bien se ha producido un ligero aumento en la cantidad de consultas sucesivas en el servicio de hematología del HUMV entre los años 2019 y 2020, con 7940 y 9173 consultas sucesivamente, sí que se ha encontrado un descenso notable en la cantidad de pacientes nuevos en el servicio. Se ha producido un descenso de un 20% en el total de consultas nuevas realizadas en el servicio, con 1236 en 2019 y 991 en el año 2020. En la cantidad de consultas nuevas, donde se encuentran las diferencias mensuales más relevantes son en los meses de abril (69 frente a las 139 del 2019) y de mayo (87 frente a las 159 del año anterior).



En la figura 19 se representan el número de pacientes nuevos que fueron atendidos en el HUMV en los años 2019 y 2020.

DISCUSIÓN:

En nuestro estudio hemos querido analizar el impacto de la pandemia COVID acontecida durante el año 2020 en la atención al paciente hematológico en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Para ello, hemos analizado cuatro cohortes de pacientes pertenecientes a los años 2019 y 2020. La primera cohorte son pacientes que se han sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos en nuestro hospital. Así mismo, otra cohorte está formada por pacientes que han sido diagnosticado en ambos años de leucemias agudas, linfomas y mielomas múltiples. En relación a los pacientes del anterior grupo, han sido analizadas las vías de administración de los tratamientos administrados. Por último, la cohorte de pacientes que han sido éxitus durante el ingreso en nuestra unidad.

En primer lugar, en cuanto a los pacientes que se han presentado para la realización de un trasplante hematopoyético y el número de trasplantes realizados, comparándolo con el mismo periodo del año anterior. En el año 2019 se presentaron en sesión para proponer un trasplante un total de 50 pacientes, frente a los 74 pacientes que fueron presentados en el mismo periodo del año 2020.

Nuestros datos indican que, aunque durante los meses de marzo y abril de 2020 un total de 19 pacientes fueron presentados en sesión (9 y 10 en marzo/abril, respectivamente), en plena primera ola de contagios de la COVID-19 debido a un cambio acontecido en las guías de trasplante debido a la necesidad de reducir al mínimo el riesgo de contagio hizo que solamente 5 pacientes se trasplantasen, 3 y 2 enfermos en marzo y abril, respectivamente. Debido al desconocimiento a la manera de transmisión del virus, y el miedo al contagio en pacientes oncológicos hizo que esta situación sin precedentes frenase de manera brusca diversos procedimientos, entre los que se encontraban los trasplantes de progenitores hematopoyéticos.

En este momento de incertidumbre, solamente se realizaron aquellos procedimientos en pacientes que fuesen objetivamente imprescindibles y urgentes, aplazando aquellos tratamientos que no eran estrictamente necesarios⁽¹⁵⁾. Se priorizó el tratamiento de los pacientes COVID y la reducción de los contagios frente a otras patologías médicas debido al temor al contagio y a la saturación de pacientes infectados por el virus en los hospitales. En cuanto a los distintos tipos de trasplantes, todas las modalidades de tratamiento, tanto autólogos como alogénicos se vieron afectadas por igual debido a las estrictas medidas de seguridad que eran necesarias de implantar en pacientes y donantes en ese momento.

Entre otras medidas⁽¹⁶⁾, se implantaron estrictos procedimientos de seguridad como test a donantes que estuvieron expuestos a contactos COVID o que se encontraban en una zona de alta incidencia. En cuanto a los pacientes que se sometían a este tipo de procedimiento fueron necesarias medidas de aislamiento estrictas, haciendo test a todos los pacientes que tenían síntomas compatibles con la COVID-19 o que se encontraban en zonas de alta incidencia (con lo cambiante que eran la mismas y la falta de baremo de lo que era hasta entonces una zona de alta incidencia) del virus, para que en los pacientes que fuese estrictamente necesario, llevar a cabo el procedimiento.

Probablemente, aunque el número de pacientes que fueron presentados en sesión de trasplante fue similar al año previo, debido al cambio de las recomendaciones el número total de pacientes que fueron tratados en estos meses fue menor con 9 pacientes menos trasplantados.

Sin embargo, durante los meses posteriores a la primera ola de contagios del año 2020 las indicaciones de tratamiento de los pacientes que se presentaron a sesión de trasplante cambiaron nuevamente, siendo más inclusivas y volviéndose similares a las previas a la situación pandémica⁽¹⁷⁾. Probablemente, debido a este motivo se recuperó el ritmo que se había perdido en los meses previos y se realizaron todos aquellos tratamientos que se retrasaron por no ser considerados estrictamente urgentes durante la primera ola de la pandemia, y realizándose un total de 47 trasplantes entre todas las modalidades en el periodo de mayo-octubre, acabando el año con un total de 52. Esto se pudo llevar a cabo gracias a una disminución de la incidencia de contagios COVID en los meses siguientes que permitió un incremento de espacios disponibles de aislamiento en los centros hospitalarios y la vuelta a procedimientos electivos.

Así mismo, hay que tener en cuenta que a pesar de las 4 olas que ha sufrido Cantabria y que, probablemente gracias a que han estado disponibles diversos espacios adicionales de aislamiento para poder seguir tratando pacientes y a que los casos urgentes se seguían realizando, el flujo de pacientes procedentes de otras comunidades se mantuvo en un goteo constante durante todo el año, siendo 13 de los 52 pacientes tratados en el año 2020 procedentes de otras comunidades autónomas.

Por lo tanto, y como en el año 2019 se trataron 52 pacientes entre las diferentes modalidades de trasplantes, no se han encontrado diferencias entre los dos años puesto que el número total de pacientes en los dos años ha sido el mismo.

El descenso del número de pacientes que acudían a los hospitales sobre todo durante los meses iniciales de la pandemia ha sido importante. Según el estudio de Willan J ⁽¹⁸⁾, et al., realizado en 2020 en un hospital regional de Inglaterra se produjo un descenso en los pacientes derivados al servicio de hematología desde los servicios de atención primaria en un 57%, junto con otro descenso en un 54% en el número de neoplasias hematológicas malignas diagnosticadas nos hace entender la magnitud y el potencial peligro de esta situación. Así mismo, y al igual que ocurría en el estudio de Willan J ⁽¹⁹⁾, et al. el número de pacientes que han sido derivados a consulta en el servicio de hematología del HUMV ha descendido de 1236 pacientes que consultaron en el año 2019, a 991 pacientes que lo hicieron en el año 2020, por lo tanto, comprobamos que en nuestro hospital se produjo un descenso de casi un 20% en el número total de pacientes nuevos.

En el caso de las leucemias agudas, hemos analizado la variable linfocitos al diagnóstico, el estadio de Ann-Arbor al diagnóstico en los linfomas y la clasificación ISS también al diagnóstico de los mielomas múltiples, comparando en todos los casos desde los meses de marzo a octubre de los años 2019 y 2020. Hemos comprobado variable por variable si han existido diferencias entre ambos periodos, interpretando una diferencia en estos marcadores de progresión tumoral como un retraso diagnóstico y, entendiéndolo por lo tanto un efecto indirecto de la pandemia COVID sobre las neoplasias hematológicas.

En el caso de las leucemias agudas que hemos incluido en nuestro estudio, el aumento de los leucocitos en el momento del diagnóstico ha sido notable. Nuestra impresión era que los pacientes acudían al servicio de hematología muchas veces ya en fases avanzadas de la enfermedad, a través del servicio de urgencias acudiendo por malos estados generales (muchos de los nuevos diagnósticos se interconsultaron a través de este servicio del hospital), y necesitando en muchos casos de ingresos y comienzos de tratamientos agresivos. En el año 2019, la media de leucocitos era de 6378/mm³ frente a los 57445/mm³ leucocitos que encontramos en las leucemias agudas en plena pandemia el año posterior. Por lo tanto y como venimos diciendo, en base a los resultados obtenidos en nuestro estudio hemos encontrado diferencias entre ambos años, además siendo estas diferencias estadísticamente significativas con un error estadístico “p” de 0,019.

Por lo tanto, nuestra interpretación de los resultados es que se ha producido un retraso notable en el diagnóstico en el caso de las leucemias agudas. Probablemente también, el descenso del número de consultas nuevas realizadas haya podido tener su importancia en la aparición de estas diferencias, debido a que una falta de derivación al servicio de hematología de forma veloz ante la sospecha diagnóstica de esta patología retraso, pueda generar también por la propia agresividad y agudeza intrínsecas de estas patologías, siendo sensibles a un retraso mínimo en el diagnóstico de las mismas.

Así mismo en cuanto a los linfomas, hemos comparado la extensión tumoral a través del estudio del estadio de Ann-Arbor de los linfomas diagnosticados en el 2019 y en el 2020, si bien nuestras impresiones, al igual que eran con las leucemias, es que los pacientes han acudido a los centros sanitarios en estadios más avanzados de la enfermedad probablemente por el miedo y la incertidumbre que azotaba España en la primera ola de la pandemia.

En muchos casos así mismo, además de la sensación de estar ante estadios más avanzados, muchos pacientes han presentado complicaciones típicas de linfomas graves como masas bulky asociadas a esta neoplasia, así como alguna que otra complicación poco frecuente y rara pero que sí se han presentado durante este año. A través de nuestro análisis hemos comprobado que, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos de tiempo puesto que el error estadístico supera ligeramente el valor de la significación establecido en 0,05 (0,053) probablemente y debido a lo pequeño de este valor, sí que han existido diferencias, aunque no fuesen estadísticamente significativas.

Las diferencias, aunque probablemente hayan estado presentes, no han adquirido la suficiente significación estadística (ya sea porque la cantidad de pacientes ("n") incluidos en el estudio no es muy grande, o porque nuestra sensación de que los pacientes han tenido un retraso en su diagnóstico haya sido mayor que el verdadero diagnóstico) como para que hayamos podido comprobarlas. En cuanto a las sensaciones de los profesionales con respecto a los pacientes que fueron diagnosticados de este tipo de neoplasia durante el año 2020, los clínicos pensaron en la presencia de más estadios avanzados, con más complicaciones derivadas de un retraso en el diagnóstico de los estadios más avanzados que hicieron del éxito de los tratamientos algo muy difícil.

En cuanto a los mielomas múltiples tampoco se ha podido demostrar que hayan existido diferencias estadísticamente significativas y por lo tanto un retraso diagnóstico a través de la utilización del sistema de clasificación de mielomas ISS en nuevos diagnosticados en ambos periodos. Los resultados obtenidos arrojan que el error estadístico es de aproximadamente 0,6, por lo que no podemos asumir que haya existido ninguna diferencia en este caso. Aunque, sin embargo, es destacable mencionar que cuando estudiamos la cohorte de los pacientes con MM y desgranamos la proporción de estados avanzados de la enfermedad (ISS-3) en ambos años, encontramos que éstos son sensiblemente mayores en el año 2020 que en el 2019, lo que probablemente nos indica que la pandemia haya podido afectar de alguna manera a estos pacientes que han debutado con la enfermedad.

Así mismo, en un estudio ⁽²⁰⁾ realizado en el servicio de Hematología Clínica del Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, se ha estudiado una pequeña cohorte de 17 pacientes que han sido diagnosticados de novo durante los meses de marzo y abril de leucemias agudas y de distintos tipos de linfomas.

Se ha visto que, en este grupo de pacientes, se han presentado de forma más frecuente complicaciones neoplásicas típicas de estadios avanzados y por lo tanto de mal pronóstico de la enfermedad, de una forma más frecuente que en épocas previas en las que la situación pandémica no estaba presente. En el caso de las leucemias, se han visto estados de hiperleucocitosis (recuento elevado de leucocitos al diagnóstico de la enfermedad), coagulación intravascular diseminada, hemorragias cerebrales, así como 5 pacientes con infecciones sistémicas graves concomitantes a la enfermedad neoplásica. En el caso de los linfomas, 6 de los 7 pacientes que fueron diagnosticados en este periodo de la enfermedad se encontraban en una situación desfavorable debido a que presentaban ya bien un estadio clínico tumoral avanzado, una LDH sérica muy elevada, ascitis a tensión, grandes masas bulky o incluso dos pacientes con compresión medular, con la comorbilidad que ello conlleva para la posible recuperación de estos pacientes.

Esta situación se presentaba en un hospital del área metropolitana de Barcelona, si bien la situación en Cantabria ha sido diferente puesto que en nuestra zona ha habido una menor incidencia del virus nosotros también hemos querido comprobar con nuestro estudio si han existido diferencias al diagnóstico entre los años 2019 y 2020 en las patologías que hemos incluido en nuestro estudio puesto que nuestra sensación era que los pacientes, cuando eran diagnosticados, lo eran en estadios más avanzados.

En cuanto a los tipos de tratamiento administrados a los pacientes, hemos estudiado a ver si han existido diferencias el tipo de tratamiento utilizado en los pacientes que se han diagnosticado en 2019 frente a los que se han diagnosticado en el año posterior. Nuestra sensación es que, sobre todo, durante las fases iniciales de la pandemia se han venido a utilizar más esquemas de tratamientos por vía oral que años previos, y que ciertos tratamientos que debilitaban la capacidad de respuesta, y, por lo tanto, de supervivencia frente a un hipotético contagio COVID de forma notable, como fue el caso del anti-CD20 (rituximab), se han tratado de evitar.

Escoger un esquema u otro de tratamiento según la vía de administración se ha basado en la necesidad de acudir a un centro sanitario especializado para la administración de toda medicación parenteral (intravenosa y/o subcutánea), y la no necesidad de hacer eso con medicaciones por vía oral, con el riesgo que ello conllevaba por lo tanto para las medicaciones parenterales para una posibilidad de contagio.

Así mismo, satisfacer una necesidad para un desplazamiento hasta un centro hospitalario en pleno confinamiento domiciliario era una tarea ardua. Como venimos diciendo, en el caso de los esquemas de medicaciones por vía oral (VO) esto no era necesario, puesto que se podía tomar en el domicilio y por lo tanto siendo la vía preferida en personas de alto riesgo de enfermedad grave en caso de contagio. Estas personas tuvieron durante las situaciones de alta incidencia, que permanecer completamente aisladas debido a la posible gravedad de un contagio COVID.

Como ya hemos dicho cuando hablábamos en los resultados en cuanto a la variable “tipo de tto”, esta tiene en cuenta la vía de administración de los diferentes esquemas de tratamiento que se proporcionan a los pacientes. Son 3 vías las que se estudian, y las diferentes combinaciones de las mismas, estas son la vía intravenosa (IV), subcutánea (SC) y VO (en este caso concreto hemos comparado las tres vías de administración por separado).

Hemos visto, a través de los resultados que hemos obtenido que no han existido diferencias significativas en cuanto a la vía de administración de los diferentes esquemas de tratamientos entre ambos años. Como hemos visto en casos anteriores, que no exista significación estadística no es excluyente a que no hayan existido estas propias diferencias.

Probablemente debido a la situación de miedo al contagio y el cambio de los esquemas de tratamiento individualizando las necesidades del paciente según su situación biológica simplemente no han sido suficientemente fuertes (“p” cercana a 0,2) como para producir una significación estadística. Sin embargo, si creemos que han existido estas diferencias, pero probablemente nuestra cohorte de pacientes, y el intento de vuelta a la normalidad siguiendo en la medida de lo posible los esquemas habituales en los meses posteriores al inicio de la pandemia han hecho que estas diferencias que venimos mencionando no sean estadísticamente significativas.

Así mismo, también hemos agrupado a los diferentes pacientes que han recibido en sus esquemas de tratamiento las medicaciones parenterales en un grupo (IV + SC) y en otro grupo solo los pacientes que han recibido tratamiento por VO, en ambos años. En este caso, tampoco hemos obtenido diferencias significativas puesto que el error estadístico arroja un valor de 0,3.

Así mismo, y como dijimos anteriormente es destacable que, durante el inicio de la pandemia fue necesario un cambio en los estándares de tratamiento para adaptarse a las necesidades de la nueva situación de difícil acceso y necesidad de exposición a los pacientes a la COVID, porque aparte del cambio de las vías de administración se produjo un cambio en los tratamientos mismos, viéndose reducido el uso de tratamientos como el rituximab (en el estudio inglés de Willian J ⁽²¹⁾, et al., hasta en un 40%).

En cuanto a las posibles diferencias en mortalidad, no hemos visto un aumento de los fallecimientos en la planta de hematología, de hecho, han fallecido 25 pacientes en el año 2019 frente a los 24 pacientes que fueron éxitos el año posterior. Si bien, teniendo en cuenta que no existe mucha bibliografía al respecto de este tema, en cuanto a esta parte de nuestro estudio entendemos que no existen diferencias en los números brutos de mortalidad probablemente debido a la ya situación de fragilidad de los pacientes hematológicos y a que, ya en los pacientes de años previos, las medidas de higiene y aislamiento que se implantaron para el resto de la población durante la pandemia del año 2020 ya estaban implementadas en nuestros pacientes.

En cuanto a las causas de mortalidad de los pacientes ingresados en planta, y teniendo en cuenta también que la bibliografía de la que se dispone sobre este tema es escasa, tampoco hemos encontrado diferencias entre los dos periodos. Creemos que es destacable que, aunque de todos los pacientes ingresados en planta que presentasen sintomatología respiratoria se pedía una muestra nasofaríngea con una PCR para SARS-CoV2 para despistaje de infección y no se encontraron casos positivos, el número de muertes por infecciones respiratorias severas se dobló (pasando de 3 muertes en 2019 a 7 muertes en 2020), si bien no se encuentra ninguna relación significativa más en cuanto a las causas de mortalidad y la pandemia.

Probablemente los efectos indirectos de la pandemia, con retrasos en el diagnóstico que estamos analizando se vean a mayor largo plazo y no actúen sobre la mortalidad de forma directa. Por otra parte, en las causas de fallecimiento no se han encontrado diferencias, entendemos que estos pacientes son pacientes frágiles los cuales se encuentran, ya desde antes de la pandemia, en situación de aislamiento, reduciendo así la posibilidad de contagio y así un cambio en las causas de mortalidad.

En cuanto cómo ha afectado la pandemia en cuanto a un posible retraso diagnóstico en las enfermedades neoplásicas, entendemos que si encontramos una mayor progresión tumoral es un marcador de retraso en el diagnóstico de la enfermedad. En nuestro estudio hemos incluido los pacientes que han sido diagnosticados en el servicio de hematología del HUMV en los años 2019 y 2020, desde los meses de marzo a octubre. Han sido incluidas en este estudio leucemias agudas, linfomas y mielomas, y bajo nuestra opinión, como vamos a relatar ahora patología por patología, han existido efectos indirectos por la pandemia COVID en los pacientes hematológicos.

Debido a la necesidad de diagnóstico temprano y tratamiento agresivo de estas enfermedades, el miedo, la imposibilidad de acudir a los centros sanitarios debido a los confinamientos perimetrales, así como la sobresaturación de los propios centros ha generado una serie de problemas debido a la delicada situación de estos pacientes de base y a la potencial gravedad de un contagio COVID, ya bien sea por la propia situación basal del paciente en la enfermedad o por la inmunosupresión de los propios tratamientos de la misma.

Probablemente, en el caso concreto del HUMV, contamos con recursos en cuanto a espacios de aislamiento y capacidad de asimilación de pacientes COVID, por lo que la capacidad de asimilación de los pacientes COVID sin interrupción, o con una interrupción menor del resto de servicios ha sido mayor. En conclusión, y aunque la incidencia del virus ha sido menor que en otras zonas más densamente pobladas de España, el impacto de la pandemia producida por el SARS-CoV2 ha sido notable en nuestro hospital como hemos podido revisar en este trabajo.

En cuanto a cómo aplicaríamos nuestra experiencia a una nueva situación hipotética de pandemia debemos señalar la necesidad de tratamiento y derivación de los pacientes que puedan estar ante una enfermedad hematooncológica, debido a la urgencia del tratamiento y rápida evolución de este tipo de enfermedades.

Entre las limitaciones de nuestro estudio encontramos, en primer lugar, unas cohortes pequeñas de pacientes. Así mismo, se trata de un estudio retrospectivo puesto que se han estudiado las diferencias en las 4 cohortes entre ambos años a posteriori de la formulación la hipótesis. En cuanto a las leucemias agudas y los linfomas, en el estudio no hemos tenido en cuenta los pacientes que han sufrido un síndrome de lisis tumoral. En cuanto a los mielomas múltiples, no hemos tenido en cuenta las compresiones medulares secundarias a una infiltración tumoral de la neoplasia. En cuanto a los tratamientos, aunque sí se han tenido en cuenta los pacientes que iniciaron un esquema de tratamiento con rituximab, no se han tenido en cuenta los pacientes que utilizaban este fármaco de mantenimiento para control de sus neoplasias.

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO:

En base a los resultados que hemos obtenido vamos a extraer las conclusiones del trabajo.

A) Trasplantes de progenitores hematopoyéticos:

En cuanto a los trasplantes de progenitores hematopoyéticos, no se han obtenido diferencias en el número total de pacientes trasplantados entre los dos años.

B) Extensión tumoral en pacientes con diagnóstico de leucemias agudas, linfomas y mielomas:

En cuanto a las leucemias agudas, en base a los resultados obtenidos en el estudio hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos años que posiblemente se han producido por un retraso en el diagnóstico. Así mismo, en cuanto a los linfomas, hemos encontrado que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos de tiempo, puesto que el error estadístico supera ligeramente el valor de 0,05 (0,053). En cuanto a los mielomas múltiples tampoco se ha podido demostrar que ha existido retraso diagnóstico a través de una diferencia significativa en el ISS de los pacientes que se han estudiado en ambos años.

C) Tipo de tratamiento administrado a pacientes:

En cuanto al estudio de diferencias entre ambos años, hemos visto que no existen diferencias significativas en cuanto a la vía de administración de los diferentes tratamientos. Así mismo hemos agrupado las medicaciones parenterales en un grupo (IV + SC) y hemos comparado con los esquemas administrados por VO en ambos años, en este caso tampoco hemos obtenido diferencias significativas.

D) Diferencias de mortalidad entre los dos años:

En cuanto a las posibles diferencias en mortalidad, no hemos visto un aumento de los fallecimientos en la planta de hematología. En cuanto a las causas, tampoco hemos encontrado diferencias significativas entre los dos periodos.

REFERENCIAS:

- 1) Fehr, A. R. & Perlman, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods. Mol. Biol.* 1282, 1–23 (2015).
- 2) Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536–44.
- 3) Amoretti M, Amsler C, Bonomi G, Bouchta A, Bowe P, Carraro C, et al. Production and detection of cold antihydrogen atoms. *Nature.* 2002;419(6906):456–9.
- 4) Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review: A review. *JAMA.* 2020;324(8):782–93.
- 5) Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review: A review. *JAMA.* 2020;324(8):782–93.
- 6) Cheung CKM, Law MF, Lui GCY, Wong SH, Wong RSM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A haematologist's perspective. *Acta Haematol.* 2021;144(1):10–23.
- 7) Cheung CKM, Law MF, Lui GCY, Wong SH, Wong RSM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A haematologist's perspective. *Acta Haematol.* 2021;144(1):10–23.
- 8) Cheung CKM, Law MF, Lui GCY, Wong SH, Wong RSM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A haematologist's perspective. *Acta Haematol.* 2021;144(1):10–23.
- 9) Cheung CKM, Law MF, Lui GCY, Wong SH, Wong RSM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A haematologist's perspective. *Acta Haematol.* 2021;144(1):10–23.
- 10) Lange SJ, Ritchey MD, Goodman AB, Dias T, Twentyman E, Fuld J, et al. Potential indirect effects of the COVID-19 pandemic on use of emergency departments for acute life-threatening conditions - United States, January-May 2020. *Am J Transplant.* 2020;20(9):2612–7.
- 11) Williams TC, MacRae C, Swann O, Haseeb H, Cunningham S, Davies P, et al. Indirect effects of the COVID-19 pandemic on paediatric health-care use and severe disease: a retrospective national cohort study *bioRxiv.* 2020.

- 12) Aecc.es. https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Impacto_sanitario_coronavirus-pacientes-oncohematologicos_0.pdf.
- 13) Aecc.es.https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Impacto_sanitario_coronavirus-pacientes-oncohematologicos_0.pdf.
- 14) Coronavirus disease COVID-19: EMBT recommendations update March 16, 2020. Disponible en: www.embt.org.
- 15) Coronavirus disease COVID-19: EMBT recommendations update March 16, 2020. Disponible en: www.embt.org.
- 16) Coronavirus disease COVID-19: EMBT recommendations update March 16, 2020. Disponible en: www.embt.org.
- 17) Coronavirus disease COVID-19. Disponible en: www.embt.org.
- 18) Willan J, King AJ, Djebbari F, Turner GDH, Royston DJ, Pavord S, et al. Assessing the impact of lockdown: Fresh challenges for the care of haematology patients in the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol*. 2020;189(6):e224–7.
- 19) Willan J, King AJ, Djebbari F, Turner GDH, Royston DJ, Pavord S, et al. Assessing the impact of lockdown: Fresh challenges for the care of haematology patients in the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol*. 2020;189(6):e224–7.
- 20) Franch-Sarto M, Torrent Catarineu A, Ribera Santasusana J-M. Increase in the severity of acute malignant hemopathies during the COVID-19 pandemia. *Med Clín (Engl Ed)*. 2020;155(6):269–70.
- 21) Willan J, King AJ, Djebbari F, Turner GDH, Royston DJ, Pavord S, et al. Assessing the impact of lockdown: Fresh challenges for the care of haematology patients in the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol*. 2020;189(6):e224–7.

RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS:

1. Fehr, A. R. & Perlman, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods. Mol. Biol.* 1282, 1–23 (2015).
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536–44.
3. Amoretti M, Amsler C, Bonomi G, Bouchta A, Bowe P, Carraro C, et al. Production and detection of cold antihydrogen atoms. *Nature.* 2002;419(6906):456–9.
4. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review: A review. *JAMA.* 2020;324(8):782–93.
5. Ecdc.europa.eu. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/>.
6. Who.int. Disponible en: <http://www.who.int>.
7. Cnecovid.isciii.es. Disponible en: <https://cnecovid.isciii.es/covid19>.
8. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/MoMo/Paginas/MoMo.aspx>.
9. Scsalud.es. Disponible en: <https://www.scsalud.es/coronavirus>.
10. *British Journal of Haematology*, 2020, 189, e224.
11. Sehh.es. Disponible en: <http://www.sehh.es>.
12. EBMT (Internet). Ebmt.org. Disponible en: <http://www.ebmt.org>
13. American society of hematology. En: *The Grants Register 2021*. London: Palgrave Macmillan UK; 2020. p. 107–107.
14. Cheung CKM, Law MF, Lui GCY, Wong SH, Wong RSM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A haematologist's perspective. *Acta Haematol.* 2021;144(1):10–23.
15. Williams TC, MacRae C, Swann O, Haseeb H, Cunningham S, Davies P, et al. Indirect effects of the COVID-19 pandemic on paediatric health-care use and severe disease: a retrospective national cohort study *bioRxiv*. 2020.

16. Lange SJ, Ritchey MD, Goodman AB, Dias T, Twentyman E, Fuld J, et al. Potential indirect effects of the COVID-19 pandemic on use of emergency departments for acute life-threatening conditions - United States, January-May 2020. *Am J Transplant*. 2020;20(9):2612–7.
17. Martín-Moro F, Núñez-Torrón C, Pérez-Lamas L, Jiménez-Chillón C, Marquet-Palomanes J, López-Jiménez FJ, et al. The impact of lockdown during the COVID-19 pandemic on newly acute myeloid leukemia patients: Single-centre comparative study between 2019 and 2020 cohorts in Madrid. *Leuk Res*. 2021;101(106518):106518.
18. Aecc.es. Disponible en: https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Impacto_sanitario_coronavirus-pacientes-oncohematologicos_0.pdf.
19. Willan J, King AJ, Djebbari F, Turner GDH, Royston DJ, Pavord S, et al. Assessing the impact of lockdown: Fresh challenges for the care of haematology patients in the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol*. 2020;189(6):e224–7.
20. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):1023–34.
21. Franch-Sarto M, Torrent Catarineu A, Ribera Santasusana J-M. Increase in the severity of acute malignant hemopathies during the COVID-19 pandemia. *Med Clín (Engl Ed)*. 2020;155(6):269–70.
22. Who.int. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_4.
23. Memorias anuales Fcarreras.org. Disponible en: <https://www.fcarreras.org/es/memorias>.

AGRADECIMIENTOS:

Antes de concluir mi trabajo, me gustaría dedicar unas palabras de agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible concluir este trabajo.

En primer lugar, gracias a mi tutora Lucrecia, por haberme enseñado y motivado para tratar este trabajo desde el primer día de la mejor manera posible.

También dar las gracias a mi pareja y a mi familia, por querernos y apoyarnos a Eros y a mí. Habéis hecho que vuelva a ser el que era, pero todavía con más fuerza, salga el sol por donde salga.