

Titulo

COVID-19 en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa; un estudio observacional hondureño

Autores

Carlos J Fajardo,¹ Eda Sofía Cáliz², Rafael Mojica³, Flora Duarte⁴

¹Médico Máster en Epidemiología, Centro de Cáncer Emma Romero de Callejas, Tegucigalpa, Honduras (CCERC)

²Médica Especialista en Salud Pública; CCERC

³Médico Especialista en Medicina Interna, sub-especialista en Hematología/Oncología; CCERC;

⁴Médica Especialista en Medicina Interna, sub-especialista en Hematología/Oncología; CCERC

Flora Duarte <https://orcid.org/0000-0002-9707-9864>

Rafael Mojica <https://orcid.org/0000-0003-2582-8851>

Eda Sofía Cáliz <https://orcid.org/0000-0001-8700-8803>

Carlos José Fajardo <https://orcid.org/0000-0002-6850-8308>

Dr. Carlos J Fajardo

email: epidemiologia@centrodecancerhn.org

Resumen

Introducción En los primeros casos COVID-19, se observó un mayor porcentaje de casos graves y letales en pacientes oncológicos, incluyendo patología hematológica maligna. Sin embargo, los pacientes con LMC tenían pronósticos más favorables, planteándose que los inhibidores de la tirosina quinasa pudieran tener un efecto terapéutico contra el SARS CoV2. En este estudio se describen los aspectos clínicos y epidemiológicos de pacientes con LMC con TKIs del testeados en el CCERC en Tegucigalpa, Honduras

Metodología Estudio *transversal analítico*. Muestra fueron los pacientes con LMC con cromosoma filadelfia positivo (ph+) con al menos una prueba para detección de COVID-19 en el CCERC. Se analizaron variables sociodemográficas y clínicas. Se utilizó epiinfo 7.2.4.0 y STATA/MP 16.0 para la recolección y análisis de datos. Se determinó el porcentaje de positividad de COVID-19, la asociación entre la severidad y el TKI utilizado mediante test exacto de Fischer y OR. Los datos fueron extraídos de los expedientes clínicos y se contó con la aprobación de la dirección institucional del CCERC.

Resultados Se incluyeron 149 pacientes con LMC ph+; 20.1% fueron positivos para COVID-19, 56% fueron masculinos, media de edad 46 años, 81% recibiendo imatinib, media de 6 años en tratamiento; 55% en respuesta molecular con BCR-ABL \leq 0.1% (IS). Un 21% tenía comorbilidades. El 38.7% tuvo una enfermedad de COVID-19 asintomática, 35.5% tuvo enfermedad leve y 9.7% fue severa, uno de ellos falleció; letalidad de 3.2%. No se encontró asociación estadística entre la severidad de la enfermedad y el tratamiento con Imatinib vs. TKI de segunda línea (OR: 0.833, p: 0.8493, IC95%: 0.098 – 10.998). **Conclusión** A pesar de una alta positividad de COVID-19 en LMC con respecto a la literatura, se encontró una menor letalidad. El tipo de TKI utilizado o la respuesta molecular al momento de la infección no se asoció con la severidad del cuadro. La eficacia del imatinib u otros TKIs como tratamiento del COVID-19 debe ser establecida mediante ensayos clínicos aleatorizados.

Palabras clave Leucemia, Mieloide, Crónica, BCR-ABL Positiva; COVID-19: Imatinib mesilato

Abstract

Background In the first COVID-19 series, a larger percentage of severe and lethal cases were seen among oncologic patients, including those with malignant hematologic diseases. Nonetheless, patients with CML showed more favorable prognosis, posing that tyrosine-kinase inhibitors might have a therapeutic effect against SARS CoV2. In this study a clinical and epidemiological description was performed in patients with LMC on TKIs that were tested for COVID-19 in CCERC in Tegucigalpa. **Methods** Cross sectional analytic study. Sample were patients with CML with ph+ with at least one diagnostic test performed for COVID-19 in CCERC. Sociodemographic and clinical variables were analyzed. Data collection and statistical analysis was done in epiinfo 7.2.4.0 and STATA/MP 16.0. COVID-19 percent positivity was determined along with association between severity and TKI used and molecular response through Fisher exact test and OR. Data was extracted solely from clinical records. Approval was given by board of directors from the CCERC. **Results** 149 patients with ph+ CML were included; 20.1% were positive for COVID-19, 56% were male, mean age was 46 years, 81% receiving imatinib, mean time of treatment of 6 years; 55% in molecular response of BCR-ABL \leq 0.1% (IS). 21% had comorbidities. 38.7% had an asymptomatic COVID-19 disease, 35.5% had mild disease and 9.7% were severe, one patient died; lethality was 3.2%. No statistical significance was found between COVID-19 severity and treatment with imatinib vs other TKI. **Conclusions** Despite a high positivity rate of COVID-19 in CML patients compared to current evidence, a low lethality rate was found. The TKI used or the molecular response of CML were not associated with disease severity. The efficacy of TKIs for treatment of COVID-19 must be established by randomized-controlled trials.

Key words Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive; COVID-19; Imatinib mesylate

Introducción

La enfermedad causada por el virus SARS-Cov2, llamada enfermedad de COVID-19, fue declarada una emergencia de salud pública de importancia internacional el 20 de enero de 2020, debido a su rápida propagación mundial. (1) La evidencia obtenida de estudios observacionales del transcurso del 2020 mostraban que las personas con enfermedades de base presentaban mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave de COVID-19. Específicamente para los pacientes con enfermedades oncológicas, se registraron tasas de mortalidad del 16% según el *COVID-19 and Cancer Consortium (CCC)* o incluso hasta del 35%, según un estudio de cohorte realizado en UK, en comparación con tasas de mortalidad de 1.33% - 11.6% (para septiembre 2020) reportadas para personas sin enfermedades malignas. (2,3)

Por su parte, aunque todavía hay información limitada sobre la prevalencia de COVID-19 en pacientes con enfermedades hematológicas malignas, se considera que estos pacientes no tienen más probabilidad de infectarse de SARS-CoV2 pero sí más riesgo de desarrollar una enfermedad severa y por ende mayor riesgo de fallecer.(4) Sin embargo, esto no ha sido el caso con respecto a la LMC, una neoplasia mieloproliferativa con traslocación del cromosoma t(9:22) que afecta tanto a la sangre periférica como la médula ósea, en donde no se ha descrito que su presencia sea un factor de riesgo para enfermedad severa de COVID-19. En la actualidad, el pronóstico oncológico de los pacientes con LMC ha mejorado significativamente desde la introducción del Imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) que interfiere con la interacción entre la oncoproteína BCR-ABL 1 y la adenosin trifosfato (ATP), bloqueando la proliferación de clones malignos, al punto que se espera que los pacientes con LMC con TKIs lleven una vida normal o cercana a la normalidad con una supervivencia a 10 años de aproximadamente 90%.(5) En un estudio transversal realizado en Hubei se reportó que la prevalencia de COVID19 en pacientes con LMC fue de 0.9% en una población de 551 personas en comparación a una prevalencia de COVID-19 de 0.1% de la población general.(6) Por otra parte, en un reporte realizado en Italia donde se les consultó a médicos tratantes sobre la incidencia de infección de COVID-19 en pacientes con LMC, se documentaron, según los autores, incidencias extremadamente bajas (0.17%) en pacientes con LMC que toman TKIs.(7) Para Julio 2020, la Fundación Internacional de LMC (iCMLf) había recolectado 91 casos de COVID-19 en pacientes con LMC de 20 países (85% de ellos mediante prueba PCR y/o serología), estimando una prevalencia de 0.7%.(8)

El Imatinib, una base débil que se acumula en los lisosomas de las células hasta 1000 veces más que en el compartimento extracelular, ha mostrado actividad antiviral debido a la alcalinización lisosomal que se requiere para la fusión virus/célula y por tanto, se asume razonablemente que este acúmulo en células epiteliales de la vía aérea podría proteger contra la infección por SARS-CoV2.(9) De hecho, el Imatinib ha demostrado actividad in vitro contra los virus SARS-CoV.(10) Por lo anterior se ha planteado la hipótesis que el Imatinib puede ser un factor protector frente al COVID-19, al bloquear la fusión de la proteína S del SARS-CoV-2 a las células del paciente previniendo la endocitosis necesaria del virus.(7) La evidencia definitiva para establecer esta causalidad debe hacerse mediante ensayos clínicos aleatorizados.

El presente estudio tuvo como objetivo caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes con LMC que reciben tratamiento con TKIs en los que se realizó prueba diagnóstica para COVID19, en el CCERC en los meses de junio 2020 a marzo 2021. Específicamente se realizó la descripción de factores sociodemográficos, el porcentaje de positividad de COVID19 en pacientes con LCM y se determinó la asociación entre consumo de inhibidores de la TKIs y el grado de severidad y letalidad del COVID19.

Metodología

Se realizó un estudio tipo *transversal analítico*. La población fueron los pacientes del CCERC con diagnóstico confirmado de LMC ph+ mediante prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa cuantitativa en tiempo real (PCRq-RT) del oncogén BCR-ABL realizada en equipo GeneXpert, que contarán con al menos una prueba para detección de SARS CoV2, ya sea mediante PCR-RT, pruebas de antígenos o anticuerpos, en una o más de las primeras tres evaluaciones rutinarias desde que las pruebas diagnósticas se tornaron accesibles en junio del 2020. Es importante mencionar que, de acuerdo con los criterios diagnósticos de COVID-19 propuestos por la OMS (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336482/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1-spa.pdf), inicialmente se planteó realizar tamizajes con pruebas serológicas de anticuerpos para SARS-CoV 2 a todos los pacientes con LMC que estuviesen dispuestos a pagarla independientemente de si presentaran o no clínica sugestiva, para posteriormente confirmar los que resultaran positivos mediante una PCR-RT (estándar de oro para diagnóstico de COVID-19). Desafortunadamente, debido a la condición económica precaria de los pacientes que son parte del programa de donación de TKIs, un importante número de los pacientes que resultaron positivos en el tamizaje no contaron con recursos económicos para costear la prueba confirmatoria. Sin embargo, tomando en cuenta que la presencia de anticuerpos indica que una persona ha estado expuesta al virus causante de COVID-19, la vigilancia de seropositividad de anticuerpos en una población determinada permite realizar inferencias sobre la prevalencia serológica y de su

incidencia.(11) Por lo anteriormente expuesto y tomando en cuenta otros estudios realizados donde se estudia la prevalencia serológica de COVID-19 en pacientes con LMC, se decidió incluir a los pacientes con pruebas de anticuerpos positivos en el grupo de pacientes positivos para COVID19.(12,13) En un número de pacientes se pudo confirmar el diagnóstico mediante PCR-RT, pudiendo establecer únicamente en estos la infección activa al momento de la captación. El CCERC, al ser una institución sin fines de lucro, no contó con la capacidad económica para costear las pruebas a los pacientes. Las evaluaciones hematológicas rutinarias de los pacientes se realizan cada 4 meses para los pacientes que reciben Imatinib (Glivec) y cada 2 meses para los que reciben Nilotinib (Tasigna) o Dasatinib (Sprycel).

Se creó un instrumento de recolección de datos basado en el formulario para recolección de casos de LMC y COVID19 previamente validado y proporcionado por la iCMLf, quien también se encontraba recolectando casos a nivel mundial para el estudio CANDID. Cuatro de los casos incluidos en este análisis también fueron incluidos en la base de datos del estudio CANDID.(8) En el instrumento se incluyeron variables sociodemográficas, antecedentes personales, descripción de presencia de síntomas o signos sugestivos de COVID19 en cada visita, estado hematológico y molecular de la LMC al momento de realizarse prueba de COVID19, tipo de prueba realizada y el manejo médico en caso de ser positivos. La recolección de datos inició en junio 2020, gracias al aumento de la disponibilidad de pruebas para COVID-19 en el mercado nacional; y se incluyeron en el análisis los datos hasta marzo 2021. Ninguno de los pacientes había recibido alguna vacuna contra COVID-19 al momento de la recolección de la información.

Los datos se tomaron de los expedientes clínicos y fueron ingresados en una plantilla de Epi Info 7. La calidad de la digitación de los datos, la verificación de la consistencia y el proceso de limpieza estuvieron a cargo del investigador principal. El análisis se realizó utilizando el paquete estadístico STATA 15. Se aplicaron pruebas de normalidad a las variables numéricas mediante la prueba shapiro wilk donde se determinó el comportamiento normal de las variables. Una vez determinada la normalidad se calculó la media y la prueba de t de student para comparar la media entre pacientes positivos para COVID19 y pacientes negativos para COVID19 con su correspondiente IC 95% y valor de p. Para las variables cualitativas se calculó su frecuencia, porcentaje relativo y prueba de asociación mediante χ^2 o prueba exacta de Fisher. Se determinó el porcentaje de positividad de COVID19 entre los pacientes de LMC. Mediante la prueba exacta de Fisher también se calculó la asociación entre la variable ordinal que establece la severidad de COVID19 y el TKI utilizado al momento del diagnóstico infeccioso. Además, se calculó la fuerza de asociación mediante OR entre una variable dicotómica Grave/No Grave por COVID19 y el uso de Imatinib vs otro TKI. Se calculó la asociación estadística entre la

respuesta molecular al momento de la infección medida por PCR-RT de BCR-ABL y la severidad de la infección en pacientes infectados.

La severidad de la enfermedad fue clasificada en uno de los siguientes grupos: 1) Asintomáticos: individuos que resultaron positivos a SARS-CoV-2 usando una prueba viral (PCR o Antígeno) o de anticuerpos pero que no han mostrado enfermedad consistente con COVID-19. 2) Enfermedad leve: pacientes que tienen síntomas o signos de COVID-19 (por ejemplo: fiebre, tos, odinofagia, cefalea, malestar general, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea, disgeusia y/o anosmia pero que no tienen dificultad para respirar, disnea o alteración en las imágenes del tórax 3) Enfermedad moderada: pacientes que muestran evidencia de enfermedad de vía respiratoria inferior durante la evaluación clínica (disnea) o radiológica y que mantienen una saturación de oxígeno $\geq 94\%$ en aire ambiente a nivel del mar; 4) Enfermedad severa: pacientes con saturación de oxígeno $<94\%$, razón presión parcial de oxígeno sobre fracción de oxígeno inspirado, (PaO₂/FiO₂) <300 mm Hg, frecuencia respiratoria >30 rpm o infiltrados pulmonares $>50\%$. 5), individuos con falla respiratoria, choque séptico y/o disfunción multiorgánica. En pacientes en los que no se disponía información de saturación de oxígeno, PaO₂/FiO₂ o información radiológica, se clasificó la severidad con base en las manifestaciones clínicas y el nivel de atención en que el paciente requirió atención médica (leve – atención domiciliaria, moderada – requirió oxígeno suplementario de forma ambulatoria en centros de acopio, severa – requirió ingreso a salas de hospitalización o unidad de cuidados intensivos). Se consideró enfermedad no grave a los pacientes con enfermedad asintomática y enfermedad leve, y enfermedad grave a los pacientes con enfermedad moderada, severa y crítica.

El estudio contó con la aprobación de la dirección institucional del CCERC. Se garantizó la confidencialidad de la información clínica, la cual fue recolectada exclusivamente de los expedientes clínicos y no hubo interacción directa con los pacientes. Se tomaron en cuenta los aspectos éticos correspondientes al manejo de la base de datos. Debido a que la fuente de los datos fueron los expedientes clínicos del CCERC, el protocolo no fue presentado a un comité de ética.

Resultados

Se incluyeron en el análisis 149 pacientes con diagnóstico de LMC ph+ con al menos para COVID-19 fue del 20.1% (31/149); distribuidas en las siguientes técnicas: solo prueba una prueba para detección de COVID19. El porcentaje de positividad en las pruebas rápida 21 (67%), prueba rápida + ELISA 1 (3%), prueba rápida + PCR-RT 4 (13%), PCR-RT 3 (10%), solo ELISA 2 (6%). Hubo un predominio de hombres con un 56% (83/149) ($p=0.055$), la edad de los pacientes en los que se detectó COVID-19 fue de 50.6 años (rango 16-74) y de

Comment [A1]:

Comment [A2]:

Comment [A3]: Ver explicaciones sobre pruebas diagnósticas

Comment [A4]: Se sustituyó la palabra diagnostico por detección, tomando en cuenta la limitación de que una importante parte de la muestra no pudo ser confirmada

44.7 años (rango 12-88) en los que no se detectó ($p=0.0747$). En cuanto al estado de la LMC, Imatinib fue el TKI más utilizado en ambos grupos con un 81% (121/149) de los pacientes sin encontrar diferencias en sus proporciones. El tiempo promedio de tratamiento con TKI fue de 65.7 meses en el grupo con COVID19 y de 78.4 meses en el grupo sin COVID19, sin diferencias significativas en la comparación de medias. El 55% (82/149) tenían respuesta molecular de BCR-ABL $<0.1\%$ (IS), el 14% (21/149) tenían BCR-ABL de $>1-10\%$ (IS) y el 22% (32/149) fue $>10\%$ (IS); no se encontró asociación estadística entre la respuesta molecular de BCR-ABL y la detección de COVID-19. Se encontraron las siguientes comorbilidades entre los pacientes incluidos en el estudio: Hipertensión arterial 13, Diabetes Mellitus 9, Asma 3, Epilepsia, VIH, Enfermedad Renal Crónica y enfermedad cardíaca 1, no hubo ningún paciente con Obesidad. El 15% (23/149) tenían otras comorbilidades además de LMC, sin encontrar asociación estadística entre ambos grupos ($p=0.073$). Las características demográficas y clínicas están en el cuadro 1.

Comment [A5]: Sería interesante e importante saber cuantos tenían respuesta molecular mayor $<0.1\%$ (RMM) ya que $<1\%$ es FALLA

Los síntomas y signos clínicos más frecuentes entre los pacientes positivos para COVID-19 fueron fiebre 45.2%, Mialgias y artralgias 29.0%, Tos 25.8%, Disnea 25.8% (ver cuadro 2). En cuanto a la severidad de COVID-19, el 38.7% (12/31) tuvo una enfermedad asintomática, el 35.5% (11/31) tuvo una enfermedad leve, 12.9% (4/31) tuvo enfermedad moderada y el 12.9% (4/31) tuvo enfermedad severa, uno de ellos falleció para una letalidad de 3.2% (1/31). El paciente fallecido era un hombre de 65 años con diagnóstico reciente de LMC, con 8 meses de tratamiento con Imatinib en dosis bajas y con BCRABL $>10\%$ (IS) con Diabetes Mellitus y Enfermedad renal crónica en hemodiálisis. En el cuadro 3 se puede observar la frecuencia de casos según severidad frente al TKI utilizado al momento de la infección. No se encontró asociación estadística entre la severidad de la enfermedad (grave vs no grave) y el tratamiento con Imatinib vs. TKI de segunda línea (OR: 0.833 valor de p : 0.8493, IC 95%: 0.098 – 10.998) (ver cuadro 4.). Tampoco se encontró asociación estadística entre la severidad de la enfermedad de COVID19 y la respuesta molecular de BCR-ABL al momento del estudio (cuadro 5).

Discusión

Se encontró una proporción de positividad de COVID-19 del 20% en una población de 149 pacientes con diagnóstico LMC entre junio 2020 y marzo 2021 en el CCERC en Tegucigalpa, Honduras. Esta proporción es notablemente más alta que la encontrada en un estudio observacional multicéntrico por Pagnano K y colaboradores, realizado en 5 países de América Latina (Brasil, Argentina, Chile, Perú y México) donde se encontró una incidencia de 2.3% (92/3,933) y una letalidad de 11.9% (11/92), aunque en una población de pacientes con LMC mucho más grande.(14) La letalidad

encontrada en el CCERC fue de 3.2%, en cambio en el estudio CANDID fue del 14%(12/87).(8) Un estudio italiano realizado con datos del *Campus CML nationwide programme* encontró una incidencia de COVID-19 en pacientes con LMC de 2.5% (217/8665) y una mortalidad de 0.13% y una tasa de letalidad de 5.5% (12/217).(15) El tamaño de la muestra de donde salen los casos positivos de COVID-19 en este estudio en comparación con el tamaño de la población de donde salieron los casos en los estudios mencionados podrían explicar la diferencia entre la proporciones e incidencias encontradas, respectivamente. La mortalidad en pacientes con otras enfermedades hematológicas malignas es notablemente más alta, alcanzando un 34% en una revisión sistemática y metaanálisis de 3377 casos. (16)

El 56% de los pacientes estudiados eran hombres, encontrándose un 70.9% (22/31) de pacientes masculinos entre los pacientes positivos para COVID y un 51.7% (61/118) entre pacientes masculinos sin COVID-19; sin embargo, esta diferencia de proporciones no alcanzó significancia estadística. Este predominio de pacientes hombres coincide con el estudio multicéntrico de Latinoamérica donde también se encontró un porcentaje de sexo masculino del 56% y con un estudio transversal realizado en China que caracterizó pacientes con COVID-19 y LMC;(6) el estudio nacional italiano encontró un porcentaje incluso más alto con 73% de masculinos.(15) Un estudio observacional realizado en China entre diciembre 2019 y enero 2020 en población general encontró un porcentaje de pacientes femeninos del 41.9% a partir de 1099 casos de 552 hospitales.(17)

La media de edad de la muestra estudiada fue de 45.9 años, para los pacientes positivos para COVID-19 fue de 50.6 años y para los pacientes sin COVID-19 fue de 44.7 años, esta diferencia de medias no alcanzó significancia estadística. En el estudio multicéntrico de Latinoamérica para pacientes con LMC la edad al diagnóstico de COVID-19 fue a los 48 (rango 22-79)(14), y en el estudio realizado en China donde se analizó a la población general con COVID-19 fue de 47 años.(17)

El 81% (121/149) de la población analizada recibe tratamiento con Imatinib (Glivec), el cual es la primera línea de tratamiento de los pacientes con LMC. El 13% (19/149) recibe Nilotinib (Tasigna) y el 6% (9/149) recibe Dasatinib (Sprycel). Al momento del análisis de estos datos el Bosutinib y el Ponatinib estaban disponibles pero ningún paciente recibiendo estos medicamentos cumplió con los criterios de ingreso al estudio. Esto difiere de lo encontrado en el estudio CANDID, en el que en 110 pacientes analizados con LMC y COVID-19, el 36% recibía dasatinib, el 17% imatinib y el 2% nilotinib; además el 11% tomaba bosutinib y el 1% ponatinib. (8) El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LMC y de COVID-19 fue de 75.7 meses (65.7 meses en COVID-19 vs 78.4 meses en no COVID-19, $p= 0.223$), esto coincide con el estudio

CANDID donde la media de tiempo entre diagnóstico de LMC y COVID-19 fue de 7 años, y de 8 años en el estudio multicéntrico latinoamericano.(8)(14)

En cuanto a la respuesta molecular por PCR de BCR-ABL en GeneXpert, el 55.0% tenían un porcentaje de IS < 0.1%, el 9.4% entre 0.1-1%, el 14.1% fue >1-10% y el 21.5% fue > 10% IS. Entre los pacientes con resultado positivo para COVID, el 51.6% tenía <0.1% de IS, sin encontrar diferencias significativas entre las proporciones con respecto al grupo sin COVID-19. Además, no se encontró asociación estadística entre la respuesta molecular a TKIs con la severidad del cuadro de COVID-19. Estos datos coinciden con lo encontrado por Pagnano K y colaboradores donde el 43.2% de los pacientes tenían *Molecular Response 4 o 4.5* y el 25% tenía *Major Molecular Response*, representando aproximadamente el 70% de la muestra analizada.(14)

El 21% (21/149) de los pacientes con LMC analizados tenía al menos otra comorbilidad, entre los pacientes con COVID-19 el 26% (8/31) tenía alguna comorbilidad versus el 13% (15/118) de los que no fueron diagnosticados con COVID-19 (p=0.073). Mayores porcentajes de comorbilidades fueron encontrados en el *Campus CML nationwide programme* que reportó que el 56% de los casos de COVID-19 y LMC tenían otras comorbilidades, principalmente hipertensión arterial, diabetes, dislipemias y otras alteraciones cardiovasculares;(15) Por su parte el estudio multicéntrico latinoamericano encontró que el 42% de los pacientes con LMC y COVID-19 tenían otras comorbilidades.(14)

En cuanto a la severidad de COVID-19, el 77% (24/31) de los pacientes tuvo una enfermedad asintomática o leve, un 13% (4/31) padeció una enfermedad moderada y un 10% (3/31) tuvieron una enfermedad severa. Como parámetro poblacional (pacientes sin LMC), una base de datos del Centro de Control de Enfermedades y Prevención Chino que presentó 72,314 casos de COVID-19 hasta febrero 2020, donde se encontró que el 81% de los casos sintomáticos fueron leves, 14% severos y 5% críticos.(18) Por otra parte, en el estudio CANDID donde se analizó a pacientes con LMC el porcentaje de pacientes asintomáticos fue de 7%, enfermedad leve por COVID fue de 45%, 17% para enfermedad moderada y 17% para enfermedad severa. (8) En el estudio latinoamericano se reportó un 9% de asintomáticos, 53% de pacientes con enfermedad leve, 14% con enfermedad moderada, 13% para enfermedad severa y 13% para enfermedad crítica.(14) En las poblaciones de LMC, el COVID19 mostró porcentajes más bajos de enfermedad leve en comparación con poblaciones sin LMC, aunque continúa siendo el grado de severidad más frecuente. En nuestro estudio se encontró un 38% de enfermedad leve, aunque con un alto porcentaje de asintomáticos (38%) en comparación a otros estudios. Vale la pena destacar que se aplicó pruebas a todos los pacientes que asistían a consulta rutinaria sin importar si presentaba síntomas

Comment [A6]: Nuevamente en la discusión deberíamos saber cuantos obtuvieron RMM < 0.1%

Comment [A7]: Se realizó la distribución mostrando los pacientes con respuesta molecular menor a 0.1%

sospechosos de COVID19, eso explicaría el alto porcentaje de positivos asintomáticos; este último dato coincide con algunos estudios que encontraron porcentajes de asintomáticos entre 10.7 – 56.5%. (19)

Adicionalmente en relación con la severidad del cuadro de COVID-19, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el uso de imatinib vs TKIs de segunda línea; esto coincide con lo encontrado por Basçı y colaboradores, mediante un estudio observacional retrospectivo realizado en Turquía, donde se analizaron 16 casos de COVID-19 y LMC en los cuales al dividir los grupos según el TKI que recibían (imatinib, nilotinib, dasatinib), no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos, necesidad de ventilación mecánica y tasa de letalidad.(20) En este último estudio, la tasa de mortalidad en pacientes con LMC y COVID-19 fue de 6.3% frente a un 12.8% en un grupo control sin LMC (relación 3 controles por cada caso).(20) El estudio CANDID encontró entre los factores asociados a elevada mortalidad la edad avanzada y el uso de imatinib en comparación con otros TKIs (Imatinib 25% vs TKI segunda generación 3%, $p= 0.003$), sin embargo, los autores afirman que el imatinib podría ser un factor confusor ya que el 25% de los pacientes con Imatinib tenían más de 75 años en comparación a los pacientes que toman otros TKI de segunda generación en la que ninguno tenía más de 75 años.(8) La edad avanzada aparece como un factor de riesgo bien establecido para enfermedad grave y muerte independientemente del tipo de población que se estudie.(16–18,21)

Debido a que la evidencia definitiva de la eficacia del Imatinib frente al COVID-19 debe surgir de ensayos clínicos aleatorizados, actualmente se están llevando a cabo varios estudios aleatorizados en diversas partes del mundo: Maryland, EEUU (NCT04394416), (22) Francia (NCT04356495 y NCT04357613), Países Bajos (EudrCT: 2020-001236-10) y España (NCT04346147).

La muestra grande de pacientes con LMC que tienen acceso a varias líneas de tratamiento con TKIs es una fortaleza de este estudio, además del hecho que este grupo de pacientes conforman una cohorte abierta en la que también se podrían realizar estudios prospectivos. Algunas limitantes fueron que muchos pacientes con LMC no cuentan con recursos económicos para realizarse pruebas diagnósticas para SARS CoV 2, lo que limitó significativamente el número de pacientes que se incluyeron para el análisis. También se debe considerar que la infección activa con PCR-RT para SARS CoV 2 se confirmó en el 23% de los casos, el resto siendo detectado mediante tamizaje de anticuerpos y antígenos, que por sus limitaciones de sensibilidad y especificidad no son el método de elección para el diagnóstico. Otro aspecto para tener en cuenta es que los pacientes con diagnóstico de COVID-19 no

fueron tratados en el CCERC sino que al ser detectados fueron referidos a los hospitales designados por la Secretaría de Salud de Honduras, lo que dificultó la obtención de información médica relevante en relación con los abordajes terapéuticos del cuadro infeccioso.

Conclusiones

En una muestra de 149 pacientes con LMC se encontró una positividad para COVID19 del 20%, en al menos una prueba entre junio 2020 y marzo 2021. La muestra se caracterizó por un predominio masculino (56%), con media de 6 años de tratamiento, encontrándose el 55% en respuesta molecular mayor con $\text{BCR-ABL} \leq 0.1\%$ (IS). Un 21% tenía comorbilidades. No hubo diferencias significativas en las variables mencionadas entre los pacientes en los que se realizó diagnóstico de COVID-19 y en los que no se realizó.

En cuanto a los pacientes con COVID-19 y LMC, el 74% de los pacientes tuvo una enfermedad asintomática o leve; solo 1 paciente falleció el cual presentaba comorbilidades importantes con inicio reciente de imatinib en dosis reducidas. Se encontró una incidencia mayor que la descrita en la literatura, pero con una tasa de letalidad menor. No se encontró asociación estadística entre la gravedad de la enfermedad y el tipo de TKI utilizado o la respuesta molecular al momento de la infección. Los datos coinciden con la literatura en que el pronóstico de los pacientes con LMC que se infectan de COVID-19 es mejor en comparación con pacientes con otras enfermedades hematológicas malignas. Además, estos datos apoyan el estado del arte actual en que los principales factores pronósticos de COVID-19 son la edad avanzada y las comorbilidades crónicas. En cuanto a la eficacia del imatinib u otros TKIs como posible tratamiento del COVID-19 debe ser establecida mediante ensayos clínicos aleatorizados con adecuados grupos de control.

Lista de abreviaturas

LMC – Leucemia Mieloide Crónica

Ph+ - Cromosoma filadelfia positivo

CCERC- Céntrico de Cáncer Emma Romero de Callejas

TKIs – Inhibidores de la Tirosina Quinasa

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés con esta investigación.

Declaración financiera

Ninguna

Agradecimientos

A la Fundación Max por la donación ininterrumpida de los TKIs para los pacientes diagnósticos con LMC ph+. El programa MAS de la Fundación Max concede el acceso al tratamiento a pacientes con escasos recursos que no tengan acceso a seguridad social ni a seguros privados.

Referencias

1. Pan American Health Organization / World Health Organization (2020) *Situación en Números en las Américas al 31 de marzo del 2020* [Internet]. Washington, DC. [<http://www.paho.org>] Fecha de la consulta 14/06/2021
2. Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M, McNally R, Romano M, Leone M, et al.(2020) **Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies**. *European Journal of Cancer* **1**;139:43–50.
3. Hannah Ritchie, Edouard Mathieu, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Esteban Ortiz-Ospina, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Diana Beltekian and Max Roser (2020) **Coronavirus Pandemic (COVID-19)**. *Publicado en línea OurWorldInData.org*. [<https://ourworldindata.org/coronavirus>] Fecha de consulta: 16/06/2021
4. He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, et al. (2020) **COVID-19 in persons with haematological cancers**. *Leukemia*. **Jun 1**;34(6):1637–45.
5. Jabbour E, Kantarjian H. (2020) **Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring**. *American Journal of Hematology*. 2020 **Jun 1**;95(6):691–709.
6. Li W, Wang D, Guo J, Yuan G, Yang Z, Gale RP, et al (2020). **COVID-19 in persons with chronic myeloid leukaemia**. *Leukemia*. **Jul 1**;34(7):1799–804.
7. Breccia M, Abruzzese E, Bocchia M, Bonifacio M, Castagnetti F, Fava C, et al. (2020) **Chronic myeloid leukemia management at the time of the COVID-19 pandemic in Italy. A campus CML survey**, *Leukemia*. Springer Nature; **Vol. 34**, p. 2260–1.
8. Rea D, Mauro MJ, Cortes JE, Jiang Q, Pagnano KB, Ongondi M, et al (2020). **COVID-19 in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from the International CML Foundation (iCMLf) CML and COVID-19 (CANDID) Study**. *Blood Suppl*. **Nov 5**; 136:46–7.
9. Blaess M, Kaiser L, Sauer M, Csuk R, Deigner HP (2020) **COVID-19/SARS-CoV-2 infection: Lysosomes and lysosomotropism implicate new**

treatment strategies and personal risks International Journal of Molecular Sciences MDPI AG; **Vol. 21**. p. 1–29.

10. Sauvat A, Ciccocanti F, Colavita F, di Rienzo M, Castilletti C, Capobianchi MR, et al (2020). **On-target versus off-target effects of drugs inhibiting the replication of SARS-CoV-2**. Cell Death and Disease. **Aug 1**;11(8).
11. World Health Organization (2020). **Coronavirus disease (COVID-19) Serology and Early Investigation protocols**. Available in: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/serology-in-the-context-of-covid-19>
12. Bonifacio M, Tiribelli M, Miggiano MC, Abruzzese E, Binotto G, Scaffidi L, et al (2021). **The serological prevalence of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic myeloid leukemia is similar to that in the general population**. Cancer Medicine. Sep 1;**10**(18):6310–6.
13. Bonifacio M, Binotto G, Tiribelli M, Miggiano MC, Trawinska MM, Scaffidi L, et al (2020). **Serological Prevalence of Sars-Cov-2 Infection Among Chronic Myeloid Leukemia Patients Undergoing Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Italy (COVID-19-HEM Study)**. Blood; **136**((Supplement 1):42.
14. Pagnano KB, Peralta EH, Navarro JR, David Salas L del R, Delgado N, Moiraghi B, et al (2021). **COVID-19 in chronic myeloid leukemia patients in Latin America**. Leukemia and Lymphoma. **62**(13):3212–8.
15. Breccia M, Abruzzese E, Accurso V, Attolico I, Barulli S, Bergamaschi M, et al (2022). **COVID-19 infection in chronic myeloid leukaemia after one year of the pandemic in Italy. A Campus CML report**. British Journal of Haematology. 2022 **Feb 1**;196(3):559–65.
16. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, et al (2020) **Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients**. Blood Dec **17**;136(25):2881–92.
17. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al (2020) **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China**. New England Journal of Medicine. **Apr 30**;382(18):1708–20.
18. Wu Z, McGoogan JM (2020). **Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention**. JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; **Vol. 323**, p. 1239–42.
19. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al (2021). **A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19**. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. **Vol. 54**, p. 12–6.

20. Başcı S, Ata N, Altuntaş F, Yiğenoğlu TN, Dal MS, Korkmaz S, et al (2020). **Outcome of COVID-19 in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors.** Journal of Oncology Pharmacy Practice. Oct 1;26(7):1676–82.
21. Yuan GL, Meng L, Li WM, Wang DY, Guo JM, Yang ZZ (2020). **The first report of the prevalence of COVID-19 in Chronic myelogenous leukemia patients in the core epidemic area of China: Multicentre, cross-sectional survey.** medRxiv preprint. Mar 27.
22. Emadi A, Chua J v., Talwani R, Bentzen SM, Baddley J (2020). **Safety and Efficacy of Imatinib for Hospitalized Adults with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial.** Trials [Internet]. Dec 28;21(1):897. Available at: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04819-9>

CUADROS

Cuadro. 1 Distribución de pacientes con LCM incluidos en el análisis al momento de ser evaluados para COVID-19

Variable	Total (%)	COVID-19 n=28	No-COVID-19 n=112	valor de p*
Sexo				
Hombre	83 (56)	22	61	0.055
Mujer	66 (44)	9	57	
Edad en años al diagnóstico (media)	45.9	50.6	44.7	0.0747**
TKI utilizado al momento del diagnóstico				
Imatinib	121 (81)	24	97	0.629
Tasigna	19 (13)	4	15	
Sprycel	9 (6)	3	6	
Tiempo de tratamiento con TKI (meses)	75.7	65.7	78.4	0.223*
Respuesta molecular				
≤0.1% (IS)	82 (55)	16	66	
>0.1-1%(IS)	14 (9)	4	11	0.914
>1-10% (IS)	21 (14)	4	17	
>10% (IS)	32 (22)	8	24	
Comorbilidades				
Si	23 (15)	8	15	0.073
No	126 (85)	23	103	

*Chi 2 y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, t de student para variables cuantitativas paramétricas

** Intervalos de confianza al 95% de ambas medias se entrecruzan perdiendo significancia estadística

Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas de COVID-19 en pacientes con LMC, n=31.

Signos y síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre	14	45.2
Mialgias y artralgias	9	29.0
Tos	8	25.8
Disnea	8	25.8
Odinofagia	4	12.9
Diarrea	4	12.9
Cefalea	4	12.9
Ageusia	4	12.9
Anosmia	3	9.7
Rash	1	3.2
Dolor retro ocular	1	3.2
Conjuntivitis	0	0.0

Cuadro 3. Distribución de casos positivos de COVID19 en pacientes con LMC según TKI que toman al momento del diagnóstico viral y la severidad de la enfermedad

TKI	Severidad de enfermedad COVID19				Total n (%)
	Asintomático	Leve	Moderado	Severo	
Imatinib	9	9	4	2	24 (77.4)
Nilotinib	2	1	0	1	3 (9.68)
Dasatinib	1	1	0	1	4 (12.9)
Total	12 (38.7)	11 (35.5)	4 (12.9)	4 (12.9)	31 (100)

Cuadro. 4. Distribución de severidad de enfermedad de COVID19 en pacientes con LMC según el TKI que recibía al momento de la detección

Severidad de COVID19	Tipo de TKI		OR	Valor de p	IC 95%
	Imatinib	otro TKI			
No grave	18	5	0.833	0.8493	0.098-10.998
Grave	6	2			
Total	24	7			

Cuadro. 5. Distribución de severidad de casos con COVID19 según respuesta molecular de BCR-ABL al momento del diagnóstico infeccioso

BCRABL (IS)	Severidad de enfermedad COVID19				Total	valor de p*
	Asintomático	Leve	Moderado	Severo		
<0.1%	10	4	1	1	16	0.083
>0.1-10%	0	2	1	0	3	
>1-10%	1	2	1	0	4	
>10%	1	3	1	3	8	
Total	12	11	4	4	31	

*Test exacto de Fisher