

## Originales

# ¿Es COVID-19 una enfermedad que afecta la médula ósea? Experiencia en donantes sanos de células hematopoyéticas en un centro de trasplante.

## ¿Is COVID-19 a disease that affects the bone marrow? Experience in healthy donors of hematopoietic cells in a transplant center

Sara Isabel Noreña Gómez<sup>a</sup>, Anqie Carolina Morales Suárez<sup>b</sup>, Ángela María Tirado Giraldo<sup>c</sup>, Andrés Felipe Escobar González<sup>d</sup>

a. Médica pediatra. Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia.

b. Médica pediatra. Facultad de Medicina, Universidad del Quindío. Armenia, Colombia.

c. Médica del Banco de Sangre del Hospital Pablo Tobón Uribe. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín Colombia.

d. Hematólogo pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín Colombia.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido: 01 de septiembre de 2022

Aceptado: 06 de enero de 2023

#### Editor adjunto

Alvaro León Jácome Orozco

#### Palabras clave:

COVID-19

Infección

Hematología

Médula ósea

Trasplante.

### R E S U M E N

**Objetivo:** escribir y analizar el efecto de la infección por el virus SARS-CoV-2 sobre la movilización de células en donantes de precursores hematopoyéticos que acudieron a la unidad de trasplante de precursores hematopoyéticos de una institución médica de alta complejidad en Medellín, Colombia. **Métodos:** estudio transversal retrospectivo analítico basado en registros médicos de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea en una entre marzo de 2020 y marzo de 2021. **Resultados:** de 64 donantes y receptores de células hematopoyéticas, el 22.2 % de los receptores con antecedentes positivos de infección del donante tuvieron fracaso del injerto de granulocitos en comparación con el 9.1 % de los receptores sin estos antecedentes; no hubo diferencia en la tasa de mortalidad. La mediana de células CD34 movilizadas en población donante con antecedente de infección fue de 5 437 965 [RIC 5 070 714 – 7 215 985], similar a los donantes sin antecedente (Mediana de 5 976 773 [RIC 5 046 689 – 7 276 463]) sin encontrar diferencias ( $p=0.28$ ). **Conclusiones:** no es posible determinar que la infección por SARS-CoV-2 genere cambios en las células que se movilizan de un donante de células madre hematopoyéticas por lo demás sano, con base en el análisis estadístico que realizamos, no creemos que los datos varíen si se amplía la población estudio, sin embargo se requieren más estudios prospectivos en el futuro.

\*Autor para correspondencia. Sara Isabel Noreña Gómez  
Correo electrónico: sarisn15@gmail.com

## A B S T R A C T

**Objective:** to write and analyze the effect of SARS-CoV-2 virus infection on cell mobilization in hematopoietic stem cell donors who attended the hematopoietic stem cell transplant unit of a highly complex medical institution in Medellín, Colombia. **Methods:** an analytical retrospective cross-sectional study based on medical records of patients undergoing bone marrow transplantation between March 2020 and March 2021. **Results:** of 64 hematopoietic cell donors and recipients, 22.2 % of recipients with a positive history of donor infection had granulocyte engraftment failure compared with 9.1 % of recipients without this history; there was no difference in mortality rate. The median number of CD34 cells mobilized in the donor population with a history of infection was 5 437 965 [IQR 5 070 714 – 7 215 985], similar to donors without a history (Median of 5 976 773 [IQR 5 046 689 – 7 276 463]) without finding differences ( $p=0.28$ ). **Conclusions:** It is not possible to determine that SARS-CoV-2 infection generates changes in cells that are mobilized from an otherwise healthy hematopoietic stem cell donor; based on the performed statistical analysis, we do not believe that the data will change if the study population is expanded, although more prospective studies are required in the future.

**Keywords:**

COVID-19  
SARS-CoV-2  
Pediatrics  
Lethality  
Respiratory infection.

**Introducción**

Desde su origen en 2019, la infección por el virus SARS-CoV-2 se ha propagado rápidamente por todo el mundo, generando una emergencia sanitaria y que llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declararla pandemia en marzo de 2020 (1,2). Los primeros casos se diagnosticaron en China entre noviembre y diciembre de 2019, y los pacientes desarrollaron una neumonía grave que progresó al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (1). En casos severos, se ha observado una evolución progresiva de la enfermedad, que comienza con una infección del tracto respiratorio superior con síntomas similares a los de la gripe, progresando a una neumonía viral y una reacción hiperinflamatoria en el huésped, lo que lleva a SDRA y falla multiorgánica. Sin embargo, el sistema respiratorio no es el único que se puede ver afectado en este tipo de infección, otros sistemas, como el hematológico, también pueden verse afectados. El objetivo de este estudio fue determinar el número de células movilizadas en donantes de trasplantes alogénicos, tanto en población pediátrica como adulta y comparar entre donantes que habían tenido infección por SARS-CoV-2 y aquellos que aún no la habían tenido en el momento del trasplante, como objetivos secundarios se describe el número de células movilizadas en donantes de precursores hematopoyéticos independientemente del antecedente de infección por SARS-CoV-2; si hubo persistencia o pérdida del injerto en pacientes cuyo donante tenía antecedentes de infección por SARS-CoV-2 y se compara el número de células movilizadas entre donantes con y sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2.

**Métodos****Diseño**

Se realizó un estudio transversal retrospectivo analítico basado en registros médicos. Cuenta con aprobación del Comité de

Investigaciones y Ética en Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe. (Acta 10/2021 del 21 de mayo de 2021).

**Contexto**

Los datos se obtuvieron mediante revisión de historias clínicas de los pacientes que fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en el Hospital Pablo Tobón Uribe de la Ciudad de Medellín, Colombia. La recolección de datos se realizó entre junio y agosto de 2021, mediante una ficha de recolección, con lo cual se elaboró una base de datos elaborada en Excel 2013 ® y se realizó el análisis estadístico utilizando SPSS versión 19.0® (Licencia otorgada a la universidad del Quindío).

**Participantes**

Se incluyeron pacientes tanto pediátricos como adultos, sometidos a TPH alogénico entre los meses de marzo de 2020 y marzo de 2021. Se excluyeron pacientes cuyo trasplante fue realizado a partir de células de cordón umbilical (Dado que no cumplían con las variables incluidas en el estudio y en el periodo de investigación se realizaron solamente dos de ellos). La identificación de participantes potencialmente elegibles se realizó revisando los registros que se tienen en la Unidad de TPH y el Banco de Sangre del hospital.

**Variables**

Donante: edad, sexo, medición de CD34 en sangre y número de CD34 movilizado posterior al estimulador de las colonias de granulocitos humanos, volemias recolectadas del donante, medicamento utilizado para la movilización de las células previo a la recolección, resultado de prueba PCR para SARS-CoV-2 y fecha de esta.

**Receptor:** edad, sexo, resultado de prueba PCR para SARS-CoV-2 y fecha de esta, fecha del trasplante y fecha en que se obtuvo el injerto de éste, además del número de neutrófilos obtenidos el día del injerto.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias absolutas y relativas. Se determinó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov - Smirnov. Todas las variables cuantitativas fueron no normales y se expresaron como medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Se realizó un análisis bivariado con una comparación de frecuencias con la prueba de chi-cuadrado. Para explorar la asociación se calculó y analizó la frecuencia de casos con antecedente de infección por SARS-CoV-2 respecto a las variables independientes y para las variables cuantitativas se utilizó la U de Mann-Whitney. La significación estadística se estableció como  $p < 0.05$ .

### Limitaciones y control de sesgos

En el estudio tiene una muestra seleccionada por conveniencia, por la cantidad baja de pacientes, sin embargo, se recalca que incluyeron todos TPH alogénico en el periodo de tiempo seleccionado; La información fue recolectada a través de la historias clínicas, para controlar el sesgo de información se creó una ficha de recolección y cada historia clínica paso por un segundo revisor para garantizar la doble verificación de la información depositada en la historia clínica.

## Resultados

Durante el período observado, hubo 64 donantes y receptores de células hematopoyéticas, la mayoría de los cuales eran hombres. Se encontró que la mayoría de los donantes tenían una prueba negativa para SARS-CoV-2 realizada antes de la donación, sólo el 14.1 % ( $n=9$ ) tenía una prueba positiva previa.

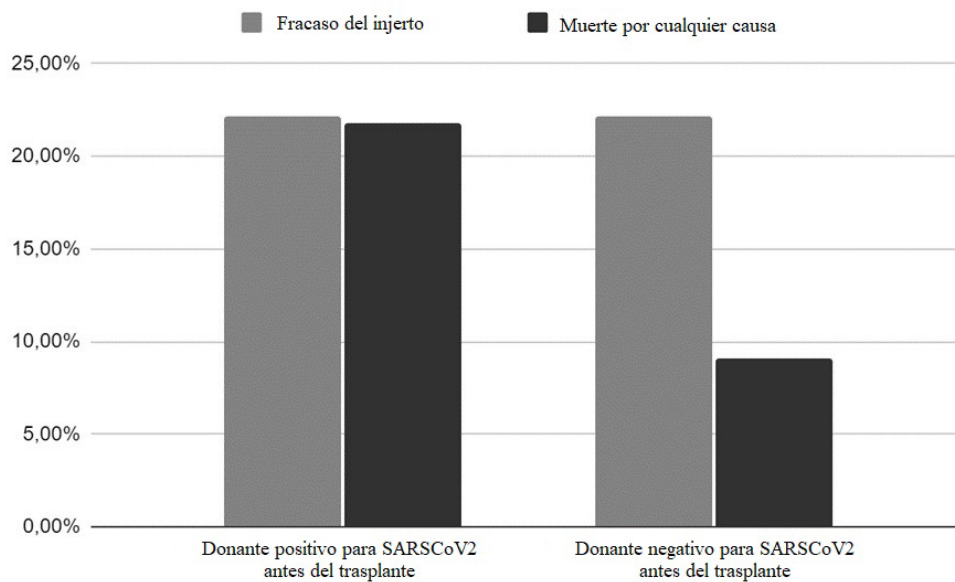
En cuanto a los receptores, el 10.9 % ( $n=7$ ) no presentó injerto granulocítico tras el trasplante, y el 21.9 % de los receptores fallecieron por cualquier causa. Esta información se resume en la Tabla 1. Las variables cuantitativas se describen en la Tabla 2.

En cuanto al antecedente de prueba de donante positivo para SARS-CoV-2 antes del trasplante, el 22.2 % de los receptores con antecedente positivo presentaron fracaso del injerto de granulocitos frente al 9,1% de los receptores sin este antecedente; el 22,2% de los receptores con antecedentes de infección de su donante fallecieron por cualquier causa, los receptores sin estos antecedentes presentaron una tasa de mortalidad del 21,8%. También se realizó un análisis bivariado, tomando como variable independiente el antecedente de infección y como variables dependientes el fracaso del injerto y la muerte de los receptores, donde no se encontró asociación estadística significativa (fracaso del injerto  $p=0.25$ , OR: 2.4 [IC-95 %: 0.55 – 10.7] y Muerte  $p=0.97$  OR: 1 [IC-95 %: 0-27 – 3-81]) (Ver Figura 1).

La mediana del volumen de sangre durante la recolección en donantes con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 fue de 2.5 volúmenes en comparación con 1.5 volúmenes en pacientes sin antecedentes; del mismo modo, la mediana de días entre injertos de granulocitos fue de 14 frente a 15 respectivamente. En cuanto al número de células CD34 movilizadas en la colección de donantes, la mediana de la población con antecedentes de infección fue de 5 437 965 (RIC 5 070 714 – 7 215 985), similar a los pacientes sin histórico (Mediana de 5 976 773 [RIC 5 046 689 – 7 276 463]). Se analizó usando una U de Mann-Whitney la diferencia en las medianas de movilización celular entre las dos poblaciones, pero no se encontraron diferencias ( $p=0.28$ ).

Tabla 1. Características de los donantes y receptores

Característica	%	n
<b>Sexo del donante</b>		
Mujer	37.5	24
Masculino	62.5	40
<b>Sexo del Receptor</b>		
Mujer	40.6	26
Masculino	59.4	38
<b>Prueba de SARS CoV2 del donante</b>		
Negativo	85.9	55
Positivo	14.1	9
<b>Injerto granulocítico</b>		
Si	89.1	57
No	10.9	7
<b>Paciente muerto por cualquier causa</b>		
Si	78.1	50
No	21.9	14



**Figura 1.** Comparación entre injerto de fallo granulocítico y muerte en receptores

## Discusión

Bien se sabe que la infección por diversos virus puede tener repercusión a nivel hematopoyético y efectos en médula ósea, como es el caso de infecciones por citomegalovirus (CMV), el virus del Epstein Barr (EBV) que se han asociado a presencia de anemia aplásica, al igual que otras infecciones entre las que cabe mencionar parvovirus B19, el virus de la varicela-zoster (VZV), el virus del herpes humano 6 (HHV-6), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis A y C (VHA y VHC) y dengue (3).

El virus del SARS-CoV-2 no es ajeno a esto, incluso se ha llegado a plantear si la COVID-19 es una nueva enfermedad hematológica (4). también presenta manifestaciones a nivel hematológico entre las que cabe destacar la presencia de anemia, la cual puede estar presente, pero a menudo es leve a moderada y se cree que cuando se presenta de forma grave confiere un peor pronóstico. Puede ocurrir como una complicación autoinmune de la infección por COVID-19, y la hemólisis autoinmune se ha descrito en estudios de casos y controles. La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) (5) son otras complicaciones autoinmunes observadas en estos pacientes (6).

En la población pediátrica son pocos los casos reportados de anemia hemolítica secundaria a esta infección (7,8). El cambio más significativo asociado con COVID-19 es la linfopenia, que está presente en el 30 al 80 % de los pacientes. Se ha encontrado que la presencia y la gravedad de la linfopenia, junto con su persistencia durante la progresión de la enfermedad, tienen una implicación pronóstica negativa, ya que parece predecir que los pacientes desarrollarán una enfermedad grave con un mayor riesgo de SDRA y que pueden requerir ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) (3). Los monocitos circulantes también muestran cambios inmunofenotípicos específicos de gravedad, incluida la regulación a la baja de la expresión de

HLA-DR de superficie y un enriquecimiento de un subconjunto de monocitos CD14+ y CD16+ proinflamatorios. Estos últimos producen interleucina-6 (IL-6) y es probable que contribuyan de manera importante a la tormenta de citocinas que se observa en la infección grave por COVID-19 (1).

Al observarse tantas manifestaciones hematológicas en pacientes infectados por el virus del SARS-CoV-2, se han desarrollado diversos estudios con el fin de detectar la relación de la infección con la afectación de la médula ósea. Se reportó un caso clínico en Estados Unidos de una paciente con infección confirmada por SARS-CoV-2, que desarrolló neutropenia profunda y dio positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en aspirado de médula ósea, recibió múltiples tratamientos pero finalmente se vio la mejoría cuando se implementó el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos (9).

Sharma et al. publicaron en el año 2021 un estudio donde se mostró que la supervivencia general 30 días después del diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes a quienes se les había realizado TPH fue del 68 % cuando era trasplante alogénico y del 67 % cuando era autólogo y uno de los factores de riesgo para mayor mortalidad era haber desarrollado COVID-19 dentro de los 12 meses posteriores al trasplante (10). Mientras que Ljungman et al. encontraron que la supervivencia global a las 6 semanas desde el diagnóstico de la infección fue del 77.9 % en receptores alogénicos y del 72.1 % en receptores autólogos, respectivamente (11). Un estudio realizado en Brasil buscaba evaluar el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en la supervivencia de los receptores de TPH y mostró que la supervivencia global estimada (SG) en el día 40 fue del 69 %, los adultos tenían una SG reducida en comparación con los niños (66 % frente a 79 %,  $p=0.03$ ) (12).

Con todo lo anterior podemos concluir que los pacientes que reciben TPH infectados por SARS-CoV-2 tienen una alta tasa de mortalidad principalmente en los adultos y aquellos

que inician con una presentación crítica al principio de la enfermedad, todo esto posiblemente secundario al estado de inmunosupresión de los pacientes. Sin embargo, ninguno de estos estudios ha evaluado el impacto de la infección en las células movilizadas de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

En nuestro estudio comparamos diferentes variables, como la mortalidad de los receptores, el fracaso en el injerto granulocítico, el tiempo entre injerto de granulocitos, el volumen movilizado de sangre y las células movilizadas por los donantes, pero no hay diferencias significativas al comparar los resultados entre donantes con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 y aquellos sin estos antecedentes, y aunque este estudio tiene un número limitado y pequeño de casos, con base en el análisis estadístico que realizamos, no creemos que los datos varíen si se aumenta el número de casos, se requieren más estudios prospectivos en el futuro.

## Conclusiones

El virus del SARS-CoV-2, reconocido por ser el causante de la pandemia COVID-19 tiene manifestaciones clínicas principalmente a nivel pulmonar, sin embargo, a nivel hematológico también puede haber compromiso. En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas al comparar los resultados entre donantes de precursores hematopoyéticos con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 y aquellos sin estos antecedentes, sin embargo, faltan más estudios que demuestren afectación directamente en la médula ósea de pacientes que cursan con dicha infección.

## Agradecimientos

Queremos agradecer al Hospital Pablo Tobón Uribe por la colaboración para que este estudio fuera posible, por permitirnos el acceso a su información, y a sus instalaciones. También a la Dra. Andrea Juliana Gómez Hernández por su asesoría desde la parte epidemiológica

**Aspectos éticos.** Esta investigación se considera una investigación sin riesgo de acuerdo a lo establecido en la resolución 8430 de 1993 de la República de Colombia, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; ya que solo emplea bases de datos secundarios, no se usan datos personales, no se estudian directamente seres humanos, no atenta contra el aparato mental y físico del objeto del estudio y no se evalúan muestras de especímenes vivos tanto humanos como animales. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Médica del Hospital Pablo Tobón Uribe en pleno cumplimiento de los estándares internacionales de Buena Práctica Clínica.

**Fuente de financiación.** El estudio no cuenta con financiamiento por parte de ninguna compañía o empresa, así como tampoco con fondos concursables.

**Conflicto de interés.** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Wiggill TM, Mayne ES, Vaughan JL, Louw S. Overview of the Haematological Effects of COVID-19 Infection *Adv Exp Med Biol.* 2021;1321:163-172.
2. Yu F, Jia R, Tang Y, Liu J, Wei B. SARS-CoV-2 infection and stem cells: Interaction and intervention. *Stem Cell Res.* 2020;46:101859.
3. Pascutti MF, Erkelens MN, Nolte MA. Impact of Viral Infections on Hematopoiesis: From Beneficial to Detrimental Effects on Bone Marrow Output. *Front Immunol Front Immunol.* 2016;16;7:364
4. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a New Hematologic Disease? *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(1):4-8.
5. Domínguez-Rojas J, Campano W, Tasayco J, Siu-Lam A, Ortega-Ocas C, Atamari-Anahui N. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with COVID-19 in a critically ill child: a Peruvian case report. *Bol Méd Hosp Infant México.* 2022;79(2):7012.
6. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID -19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-47.
7. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 2020;190(1):29-31.
8. Rosenzweig JD, McThenia SS, Kaicker S. SARS-CoV-2 infection in two pediatric patients with immune cytopenias: A single institution experience during the pandemic. *Pediatr Blood Cancer [Internet]. Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(9):e28503.
9. Hernandez JM, Quarles R, Lakshmi S, Casanas B, Eatrdes J, McCoy E, et al. Pancytopenia and Profound Neutropenia as a Sequela of Severe SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) With Concern for Bone Marrow Involvement. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(2):ofab017.
10. Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, Abid MB, Bloomquist J, Chemaly RF, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8(3):e185-93.
11. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, Tridello G, Aguado B, Zahrani MA, et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia.* 2021;35(10):2885-94.
12. Daudt LE, Corso MCM, Kerbauy MN, de Assis LH dos S, Rechenmacher C, Colturato I, et al. COVID-19 in HSCT recipients: a collaborative study of the Brazilian Society of Marrow Transplantation (SBTMO). *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(3):453-9.