

Análisis de la Supervivencia de Pacientes Sometidos a Trasplante Alogénico de Células Progenitoras Hematopoyéticas antes y durante la Pandemia de COVID-19 en un Hospital de Río de Janeiro

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n3.4733>

Analysis of the survival of patients undergoing Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation before and during the COVID-19 Pandemic in a Hospital in Rio de Janeiro

Análise da Sobrevida de Pacientes Submetidos a Transplante Alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas na Pré e na Pandemia de Covid-19 em um Hospital do Rio de Janeiro

Pedro Felipe Couto Vieira¹; Jackeline Christiane Pinto Lobato²; Carla Cristina Pedrosa de Lira de Moraes³; Rômulo Gonçalves Galvani⁴; Marina Vieira Agostinho Pereira⁵; Amanda de Moura Souza⁶

RESUMEN

Introducción: La pandemia de COVID-19 cambió la dinámica de conservación del injerto y la realización de trasplantes alogénicos de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), lo que puede haber afectado la supervivencia de los pacientes. **Objetivo:** Analizar la supervivencia de los pacientes inmediatamente después del TCPH (100 días después del TCMH) según la exposición a diferentes tipos de trasplantes y fuentes de injerto, antes de la pandemia y durante la pandemia de COVID-19. **Método:** Estudio de cohorte retrospectivo hospitalario con 246 pacientes sometidos a TCPH en un hospital de referencia de la ciudad de Río de Janeiro entre enero/2016 y diciembre/2021. Se utilizaron los métodos log-rank y Kaplan-Meier para estimar las funciones de supervivencia inmediatas post-TCPH. **Resultados:** La tasa de mortalidad fue ligeramente mayor durante la pandemia en comparación con la prepandemia (10,1% vs. 8,8%). El injerto más utilizado durante todo el periodo estudiado fue el de médula ósea (MO, 85%). Sin embargo, durante la pandemia, el 50,5% de las recolecciones alogénicas se realizaron utilizando la sangre periférica movilizada (SPM). El ocho por ciento de los injertos criopreservados no fueron infundidos. No se observaron diferencias en la sobrevida entre los pacientes que utilizaron SPM como fuente de injerto en relación con la MO. **Conclusión:** Los tipos de injerto y fuentes de trasplantes no influyeron en la supervivencia de los pacientes en ambos periodos. La criopreservación se presentó como una herramienta importante para superar los desafíos logísticos relacionados con la pandemia de COVID-19, sin embargo, un porcentaje relevante de injertos criopreservados no fue utilizado. Por lo tanto, es necesario que los centros de trasplantes vuelvan a realizar TCPH con productos frescos, reduciendo el porcentaje de injertos que quedan inutilizables. **Palabras clave:** COVID-19; Trasplante de Médula Ósea; Criopreservación; Supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic has changed the dynamics of graft conservation and performance of allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT), which may have affected patient survival. **Objective:** To analyze the survival of patients after immediate post-HPCT (100 days after HPCT) according to exposure to different types of transplants and graft sources, before and during the COVID-19 pandemic. **Method:** Hospital-based retrospective cohort study with 246 patients who underwent HPCT at a referral hospital in the city of Rio de Janeiro between January 2016 and December 2021. The log-rank and Kaplan-Meier methods were used to estimate the survival functions of immediate post-HPCT. **Results:** The mortality rate was slightly higher during the pandemic when compared to pre-pandemic (10.1% vs. 8.8%). The graft most utilized throughout the period investigated was bone marrow (BM, 85%). However, during the pandemic, 50.5% of allogeneic collections were performed using mobilized peripheral blood (MPB). Eight percent of cryopreserved grafts were not infused. No differences in survival were observed among patients who used MPB as a graft source compared to BM. **Conclusion:** Graft types and transplant sources did not influence patient survival in either period. Cryopreservation proved to be an important tool to overcome the logistical challenges associated with the COVID-19 pandemic, however, a relevant percentage of cryopreserved grafts were not used. Therefore, transplantation centers should resume HPCT with fresh products, reducing the percentage of grafts unused.

Key words: COVID-19; Bone Marrow Transplant; Cryopreservation; Survival.

RESUMO

Introdução: A pandemia de covid-19 alterou a dinâmica de conservação dos enxertos e de realização dos transplantes de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) alogénicas, o que pode ter afetado a sobrevida dos pacientes. **Objetivo:** Analisar a sobrevida dos pacientes pós-TCPH imediato (100 dias pós-TCPH) segundo a exposição aos diferentes tipos de transplantes e fontes de enxerto, na pré-pandemia e na pandemia de covid-19. **Método:** Estudo de coorte retrospectivo de base hospitalar com 246 pacientes que realizaram TCPH em hospital de referência no município do Rio de Janeiro entre janeiro/2016 e dezembro/2021. Os métodos de *log-rank* e Kaplan-Meier foram utilizados para estimar as funções de sobrevida de pós-TCPH imediato. **Resultados:** A taxa de mortalidade foi ligeiramente superior na pandemia quando comparada à pré-pandemia (10,1% vs. 8,8%). O enxerto mais utilizado em todo o período estudado foi medula óssea (MO) com 85%. Porém, na pandemia, 50,5% das coletas alogénicas foram realizadas utilizando o sangue periférico mobilizado (SPM). Oito por cento dos enxertos criopreservados não foram infundidos. Não foram observadas diferenças na sobrevida entre pacientes que utilizaram SPM como fonte de enxerto em relação à MO. **Conclusão:** Os tipos de enxerto e as fontes de transplantes não influenciaram a sobrevida dos pacientes em ambos os períodos. A criopreservação se apresentou como uma ferramenta importante para superar os desafios logísticos ligados à pandemia de covid-19, porém, um percentual relevante de enxertos criopreservados não foi utilizado. Assim, é necessário que os centros transplantadores voltem a realizar TCPH com produtos frescos, reduzindo o percentual de inutilização dos enxertos. **Palavras-chave:** COVID-19; Transplante de Medula Óssea; Criopreservação; Sobrevida.

¹Instituto Nacional de Câncer (INCA), Centro de Transplante de Medula Óssea (Cemo), Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: pedro.vieira@inca.gov.br. Orcid iD: orcid.org/0000-0002-4062-2424

²Universidade Federal Fluminense, Instituto de Saúde Coletiva, Departamento de Epidemiologia e Bioestatística. Niterói (RJ), Brasil. E-mail: jackie.lobato@gmail.com. Orcid iD: orcid.org/0000-0003-3845-959X

³INCA, Cemo, Centro de Processamento Celular. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: cpliramoras@gmail.com. Orcid iD: orcid.org/0000-0003-0553-7272

⁴Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Pesquisa sobre o Timo. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mails: romulo.galvani@ufrrj.br; marinavap@gmail.com. Orcid iD: orcid.org/0000-0002-2946-375X; Orcid iD: orcid.org/0000-0001-8665-0554

⁵Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: amandamoura@iesc.ufrj.br. Orcid iD: orcid.org/0000-0002-8962-798X

Dirección para correspondencia: Pedro Felipe Couto Vieira. Cemo/INCA. Praça Cruz Vermelha, 23 – Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 20230-130. E-mail: pedro.vieira@inca.gov.br



INTRODUCCIÓN

La COVID-19, inicialmente identificada en la China en diciembre de 2019¹, es una enfermedad infecciosa altamente transmisible que se dispersó rápidamente por el mundo. El 3 de febrero de 2020, el Ministerio de Salud del Brasil decretó Emergencia de Salud Pública de Importancia Nacional (Espin), como consecuencia de la infección humana por el virus SARS-CoV-2².

El Brasil fue el primer país que registró un caso de la enfermedad en América del Sur, el 26 de febrero de 2020³. Y el día 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) caracterizó a la COVID-19 como una pandemia debido a su brote en todos los continentes⁴.

Desde entonces, fueron notificados 38 millones de casos y más de 700 000 muertes hasta el 10 de mayo de 2024, colocando al Brasil como el país con el segundo mayor número de casos y decesos en el mundo⁵, surgiendo como un nuevo epicentro de la pandemia de COVID-19. Tal contexto exigió que los profesionales de salud dedicados al tratamiento del cáncer rediseñaran los cuidados oncológicos para mitigar los potenciales efectos de la infección por COVID-19 en pacientes en tratamiento⁶.

Al realizarse un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico no relacionado, es necesario que haya una estrecha comunicación entre el centro recolector y el centro trasplantador, ya que este tipo de trasplante se vuelve más complejo debido a la logística del transporte de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) obtenidas y enviadas al centro trasplantador⁷.

En condiciones normales, la mayoría de los injertos de CPH alogénicas obtenidas de donantes relacionados o no relacionados se infunde en fresco, mientras que la criopreservación se restringe a condiciones excepcionales relacionadas con la indisponibilidad del donante⁸. Para que el TCPH se realice sin riesgos durante la pandemia, el Ministerio de Salud orientó a los centros de trasplante brasileños a iniciar el régimen de acondicionamiento en receptores solamente después de que los productos de donantes relacionados o no relacionados hayan sido entregados y criopreservados⁹. Esto permite un período adicional de monitoreo del donante en caso de exposición a la COVID-19 antes de la infusión del injerto¹⁰.

En función de esto, se espera un aumento de criopreservación de CPH, dado que esta medida minimiza el riesgo de extraer un producto celular de un donante positivo para SARS-CoV-2, así como los desafíos logísticos (cierres de fronteras) impuestos por la pandemia, con la finalidad de garantizar que los pacientes tengan un injerto disponible el día del trasplante, lo que puede

impactar directamente en la supervivencia de los pacientes trasplantados.

Así, el presente estudio tiene como objetivo analizar la supervivencia de los pacientes después de un TCPH inmediato (hasta 100 días después del TCPH) según la exposición a los diferentes tipos de trasplantes y fuentes de injerto, realizados en la prepandemia y en la pandemia de COVID-19.

MÉTODO

Estudio de cohorte retrospectiva de base hospitalaria con pacientes que realizaron trasplante alogénico en un hospital de referencia en el tratamiento en TCPH en el municipio de Río de Janeiro en el período desde enero de 2016 a diciembre de 2021. La elección de la institución se dio debido a que el TCPH alogénico es un procedimiento de alta complejidad realizado por pocos hospitales en el estado de Río de Janeiro. El hospital atiende a pacientes adultos y niños de Río de Janeiro y demás regiones del Brasil en la esfera del Sistema Único de Salud (SUS).

Fueron recolectados 287 injertos en el período estudiado. De estos, 31 fueron excluidos por no presentar informaciones completas para el cálculo de supervivencia y diez por no haber sido efectivamente infundidos. Un total de 246 injertos fue incluido en el presente estudio.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos, de acuerdo con el período en que se realizó el trasplante: grupo prepandemia (n = 147), desde enero de 2016 a febrero de 2020, en donde el TCPH y la fase de postrasplante sucedieron en el período prepandémico; grupo pandémico (n = 99), desde marzo de 2020, mes en el que fue decretado el estado de pandemia de COVID-19 en el Brasil¹¹, hasta diciembre de 2021.

Los datos utilizados fueron extraídos de la base de datos del Centro de Trasplante de Médula Ósea (Cemo) del Instituto Nacional del Cáncer (INCA) mediante el software Sistema de Gestión del Cemo (SGC), herramienta de gestión de la base de datos informatizada desarrollada por el propio hospital.

Las siguientes variables fueron analizadas de acuerdo con el receptor, donante e injerto utilizado en el TCPH. Se considera receptor al paciente que necesita de TCPH; donante, al individuo cuyo cuerpo es la fuente de obtención de las CPH; e injerto, al producto a ser infundido en el paciente.

Las variables de los donantes incluyeron el tipo de donación (relacionados o no relacionados). En cuanto al receptor, fueron analizados grupo etario (menor de 20 años, de 20 a 59 años y 60 años o más), diagnóstico principal que condujo al trasplante, fecha de realización del TCPH, tiempo (días) entre el TCPH y el deceso o el fin

del acompañamiento (fecha del cierre), sexo (masculino/femenino), tipo de donante de CPH (relacionado/no relacionado), deceso (sí/no). Las variables del injerto fueron país de origen del injerto, fuente de CPH (médula ósea (MO)/sangre periférica movilizada (SPM)), criopreservación (sí/no), condición en el injerto en la infusión (fresco/criopreservado).

En el método utilizado en la unidad hospitalaria del estudio, la criopreservación se prepara adicionando dimetilsulfóxido (DMSO - 99,9%), hidroxietilamido (16,6%) y albúmina (20%) en el producto de CPH, con concentraciones finales del, respectivamente, 5%, 6% y 2%. Posteriormente, el producto es transferido hacia una bolsa de criopreservación (100 mL) y congelado en un freezer a -80°C .

El número de productos de terapia celular alogénicos procesados fue estimado según los años evaluados (2016-2020). Fueron calculadas las frecuencias de injertos de acuerdo con la fuente, tipo de procesamiento y país de origen según el período de prepandemia y el período pandémico. Las frecuencias absolutas y relativas también fueron estimadas para describir las características sociodemográficas, el diagnóstico principal y el tipo de donador de CPH de los pacientes trasplantados según el período de prepandemia y el período pandémico. La distribución de los decesos se estimó según el sexo, diagnóstico principal, tipo de donante de CPH y la fuente del injerto. Las diferencias en las distribuciones de las variables analizadas fueron evaluadas utilizando la prueba ji al cuadrado (X^2) de Pearson. La sobrevida se estimó a partir de la fecha del trasplante alogénico de CPH hasta la muerte por cualquier causa. Los registros de los pacientes sobrevivientes fueron cerrados en la fecha de su último acompañamiento, dentro de cada grupo, hasta en 100 días después del trasplante.

Para comparación de las sobrevidas entre prepandemia versus pandemia, infusión en fresco versus criopreservado y uso de médula ósea versus sangre periférica movilizada, se usó el método estadístico de *log-rank*. Seguidamente, el método de Kaplan-Meier fue usado para estimar las probabilidades de sobrevida de 100 días postrasplante.

Todos los análisis fueron realizados con el software Stata12 (versión 17.0). Se considerará significativo un valor-p inferior a 0,05.

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética en Pesquisa (CEP) del Instituto de Estudios y Salud Colectiva de la Universidad Federal de Río de Janeiro (Iesc/UFRJ), con el número de parecer 6609979 (CAAE: 54261921.0.0000.5286), y del INCA con el número de parecer 5367767 (CAAE: 54261921.0.3001.5274), en conformidad con la Resolución n.º 466/12¹³ del Consejo Nacional de Salud.

RESULTADOS

El número de productos de terapia celular alogénicos procesados en los últimos años del período prepandemia es menor al encontrado en el período pandémico (Gráfico 1).

En cuanto al origen de la extracción no relacionada del producto de CPH recibido para pacientes en tratamiento, se observó que el 64,7% de dichas extracciones en el período prepandemia fue realizado en el Brasil. Ya en el período pandémico, el porcentaje aumentó al 69,2%.

En el período prepandémico, solamente se criopreservaban rutinariamente los productos autólogos y la mayoría de los productos alogénicos se infundía en fresco (92,5%), lo que disminuyó hasta el 54,5% en el período pandémico (Tabla 1).

Una vez que el Brasil estaba en el epicentro de la pandemia COVID-19 en el momento del estudio, se dio la necesidad de realizar alteraciones en la rutina de procesamiento y criopreservación para proteger la salud y la seguridad de nuestros donantes, receptores y equipo. En consecuencia, en el período pandémico, los productos alogénicos (relacionados y no relacionados) pasaron a ser criopreservados (Tabla 1).

El tipo de CPH más utilizado en el trasplante en todo el período analizado fue MO (72,8%). Aunque, durante el período pandémico, el 50,5% de las extracciones alogénicas fueron realizadas por medio de SPM, en comparación al 11,6% antes de la pandemia. También se verificó un aumento proporcional del número de criopreservaciones de este tipo de producto. Entre marzo de 2020 y diciembre de 2021, 45 de los 99 productos de CPH extraídos, MO o SPM, (45,5%) fueron criopreservados. En el período prepandemia, solamente el 7,5% de los injertos eran criopreservados (Tabla 1).

De los 246 pacientes sometidos al TCPH alogénico en el período estudiado, el 58,5% era de sexo masculino, el 37,4% con edad de hasta 19 años, siendo esta la más frecuente en todos los períodos. En cuanto a las características clínicas, el 35,0% presentó leucemia linfocítica aguda (LLA) como diagnóstico principal, siendo el más incidente tanto antes como durante la pandemia. El TCPH realizado con mayor frecuencia en ambos períodos fue el procedente de donante relacionado (64,6%) (Tabla 2).

En el período prepandemia, 13 pacientes fallecieron. De estos, el 76,9% era de sexo masculino, el 38,5% tenía entre 40 y 59 años, el 69,2% presentaba diagnóstico de LLA, el 69,2% utilizó MO como fuente de CPH, el 76,9% recibió el producto en fresco y el 61,5% recibió producto de donante no relacionado. En el período pandémico, diez pacientes fallecieron, hecho que ocurría con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino (70%), en el grupo etario de 20 a 39 años (50%), que presentaban



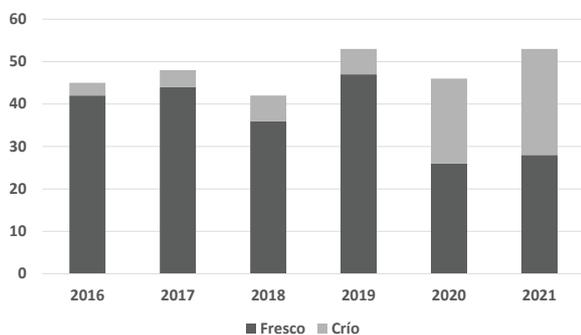


Gráfico 1. Número de productos de terapia celular alogénicos procesados por año, de 2016 a 2021, en un hospital de referencia en TCPH en el municipio de Río de Janeiro (n = 287)

Nota: Prepandemia: ene/2016 a feb/2020; pandemia: mar/2020 a dic/2021.

diagnóstico de LLA (50%), utilizaron SPM como fuente de CPH (60%), recibieron el producto en fresco (70%) y entre los que recibieron CPH de donantes relacionados (80%) (Tabla 3).

El Gráfico 2 presenta las curvas de sobrevida de los trasplantados. Al determinar la curva de sobrevida por condición del injerto en la infusión, fue posible observar que la curva relacionada al injerto criopreservado fue inferior a la del injerto en fresco en la prepandemia. No se observó diferencia en la curva de sobrevida comparando el tipo de donante y el tipo de injerto durante los 100 primeros días postrasplante.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, las tasas de mortalidad posteriores al TCPH inmediato fueron levemente mayores

en el período pandémico (10,1%) comparando con el período prepandemia (8,8%), con valores por encima de los observados en la literatura. El estudio de Kong et al.¹⁴ indica que la tasa de incidencia acumulada de mortalidad relacionada al TCPH en 100 días fue del 8,3%. La sobrevida de pacientes sometidos a TCPH ha aumentado principalmente debido a las mejoras en los cuidados de soporte, en la selección de pacientes y donantes, además de las técnicas de trasplante utilizadas^{15,16}. Los 100 días postrasplante es un período crítico de la recuperación en el cual los pacientes enfrentan mayor vulnerabilidad ante infecciones y otras complicaciones agudas debido a la progresiva leucopenia, haciendo que el paciente quede expuesto a infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias¹⁷.

Los tipos de injerto no influyeron en la sobrevida de los pacientes cuando se comparan los períodos de prepandemia y el período pandémico. En contraste, un estudio de Hsu, et al.¹⁸, que examinó a 7379 pacientes sometidos a trasplante entre 2013 y 2018, demostró que injertos de SPM no relacionados criopreservados presentaron recuperación hematopoyética retardada, aumento de la recidiva y disminución de la sobrevida. Adicionalmente, injertos de SPM criopreservados de donantes relacionados presentaron recuperación plaquetaria retardada, sobrevida global (SG) inferior y enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda con tasa más elevada¹⁸.

Al determinar la sobrevida por condición del injerto en la infusión, no fue posible observar diferencias significativas respecto a la curva de sobrevida referente a la criopreservación y a la curva en fresco, en la prepandemia

Tabla 1. Número (n) y frecuencia relativa (%) según el procesamiento y la criopreservación (crío) de injertos durante el período prepandemia (2016-2020) * y el período pandémico (2020-2021) ** en un hospital de referencia en TCPH en el municipio de Río de Janeiro (n = 246)

| | Prepandemia* | | Pandemia** | | p*** |
|-------------------------------------|--------------|--------------|------------|--------------|-------------------|
| | n | % | N | % | |
| Sangre periférica movilizada | 17 | 11,6 | 50 | 50,5 | <0,0001 |
| Fresco | 12 | 8,2 | 21 | 21,2 | |
| Crío | 5 | 3,4 | 29 | 29,3 | |
| Médula ósea | 130 | 88,4 | 49 | 49,5 | <0,0001 |
| Fresco | 124 | 84,3 | 33 | 33,3 | |
| Crío | 6 | 4,1 | 16 | 16,2 | |
| Total fresco | 136 | 92,5 | 54 | 54,5 | <0,0001 |
| Total crío | 11 | 7,5 | 45 | 45,5 | |
| Total | 147 | 100,0 | 99 | 100,0 | |

(*) prepandemia: ene/2016 a feb/2020.

(**) pandemia: mar/2020 a dic/2021.

(***) prueba de ji al cuadrado



Tabla 2. Características sociodemográficas y diagnóstico principal de los pacientes sometidos al trasplante y número de decesos de CPH alogénico en un hospital de referencia en TCPH en el municipio de Río de Janeiro según el período prepandemia (2016 a 2020) * y el período pandémico (2020 a 2021) ** (n = 246)

| Variables | Prepandemia* | | Pandemia** | | P*** |
|------------------------------|--------------|------|------------|------|-------|
| | n = 147 | % | n = 99 | % | |
| Sexo | | | | | 0,002 |
| Masculino | 90 | 61,2 | 54 | 54,5 | |
| Femenino | 57 | 38,8 | 45 | 45,5 | |
| Grupo etario | | | | | 0,229 |
| Hasta 19 años | 60 | 41,0 | 32 | 32,1 | |
| 20 – 39 años | 42 | 28,7 | 30 | 30,1 | |
| 40 – 59 años | 38 | 26,1 | 28 | 28,2 | |
| 60 años o más | 6 | 4,2 | 9 | 9,1 | |
| Diagnóstico principal | | | | | 0,004 |
| Leucemia linfoide aguda | 52 | 35,1 | 34 | 34,3 | |
| Leucemia mieloide aguda | 28 | 19,1 | 21 | 21,2 | |
| Leucemia mieloide crónica | 10 | 6,9 | 8 | 8,1 | |
| Linfoma no Hodgkin | 4 | 2,7 | 1 | 1,0 | |
| Enfermedad de Hodgkin | 9 | 6,4 | 14 | 14,1 | |
| Síndrome mielodisplásico | 5 | 3,7 | 3 | 3,0 | |
| Otros | 38 | 26,1 | 18 | 18,2 | |
| Donante para TCPH | | | | | 0,404 |
| Relacionado | 84 | 56,9 | 75 | 75,8 | |
| No relacionado | 63 | 43,1 | 24 | 24,2 | |
| Decesos | 13 | 8,8 | 10 | 10,1 | |

(*) prepandemia: ene/2016 a feb/2020.

(**) pandemia: mar/2020 a dic/2021.

(***) prueba de ji al cuadrado.

TCPH = trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

y en la pandemia. Estudios comparando CPH de SPM criopreservadas versus frescas de donante alogénico mostraron resultados clínicos semejantes en términos de SG, mortalidad sin recidiva, EICH aguda y crónica y recuperación hematopoyética^{19,20}. Aunque, Lioznov, et al.²¹ evidenciaron tasas aumentadas de falla del injerto en las infusiones realizadas con SPM criopreservada. En un estudio reciente, Bankova, et al.²² observaron que injertos alogénicos criopreservados fueron asociados a injerto tardío, tasas más altas de falla primaria del injerto, peor SG y sobrevida libre de recidiva.

La pandemia de COVID-19 cambió la conducta de la terapia celular en el país, entre ellas la extracción y el procesamiento de CPH, con el objetivo de minimizar el riesgo para los donantes y receptores. Como resultado de las orientaciones del Ministerio de Salud⁹, dado el potencial riesgo de exposición a la COVID-19 y la restricción de viajes en el período, la elección por la infusión de MO en fresco se redujo del 84,3% en el período prepandémico al 33,3% en la pandemia; por otro lado, la opción por SPM criopreservada aumentó del

3,4% al 29,3%. De acuerdo con el *National Marrow Donor Program* (NMDP), en los Estados Unidos, la opción por MO en fresco se redujo 69,9% e, inversamente, la elección de SPM criopreservada obtuvo un aumento destacado, correspondiendo al 811,0%²³.

Se observó un cambio de predilección respecto a la fuente de injerto. Antes de la pandemia, la MO representaba el 88,4% de los injertos procesados, mientras que en el período pandémico, este porcentaje representó el 49,5%. Esto se observó en otros estudios que atribuyeron esta disminución a desafíos logísticos durante la pandemia²³⁻²⁵. Tal hecho también puede tener relación con la necesidad de someter al donante a procedimiento invasivo bajo efecto de anestésicos en centro quirúrgico. Esta modalidad ha sido substituida por la SPM, dado que la extracción se realiza mediante un procedimiento poco invasivo, con el uso de catéter periférico²⁶.

En la pandemia fueron procesados 99 productos e infundidos 91 hasta el 31/12/2021. Como se observó, un total de ocho injertos criopreservados no fueron infundidos, lo que significa que el 8% de las donaciones



Tabla 3. Caracterización de los decesos de los pacientes sometidos a TCPH alogénicos en un hospital de referencia en TCPH en el municipio de Río de Janeiro según el período de prepandemia (2016 a 2020) * y el período pandémico (2020 a 2021) ** (n = 23)

| Variables | Prepandemia* | | Pandemia** | | p*** | |
|---|--------------|------|------------|------|--------|--------|
| | n = 13 | % | n = 10 | % | | |
| Sexo | | | | | | |
| Masculino | 10 | 76,9 | 7 | 70,0 | 0,5839 | |
| Femenino | 3 | 23,1 | 3 | 30,0 | | |
| Grupo etario | | | | | | |
| Hasta 19 años | 2 | 15,4 | 2 | 20,0 | 0,4045 | |
| 20 – 39 años | 4 | 30,8 | 5 | 50,0 | | |
| 40 – 59 años | 5 | 38,5 | 1 | 10,0 | | |
| 60 años o más | 2 | 15,4 | 2 | 20,0 | | |
| Diagnóstico Principal | | | | | | |
| Leucemia linfóide aguda | 9 | 69,2 | 5 | 50,0 | 0,2733 | |
| Leucemia mieloide aguda | 1 | 7,7 | 4 | 40,0 | | |
| Leucemia mieloide crónica | 2 | 15,4 | 0 | 0,0 | | |
| Linfoma no Hodgkin | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | | |
| Enfermedad de Hodgkin | 1 | 7,7 | 0 | 0,0 | | |
| Síndrome mielodisplásico | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | | |
| Otros | 0 | 0,0 | 1 | 10,0 | | |
| Tipo de Injerto | | | | | | |
| Médula ósea | 9 | 69,2 | 4 | 40,0 | | 0,3744 |
| Sangre periférica movilizada | 4 | 30,8 | 6 | 60,0 | | |
| Condición del injerto en la infusión | | | | | | |
| Fresco | 10 | 76,9 | 7 | 70,0 | 0,5839 | |
| Criopreservado | 3 | 23,1 | 3 | 30,0 | | |
| Donante para TCPH | | | | | | |
| Relacionado | 8 | 61,5 | 8 | 80,0 | 0,0003 | |
| No relacionado | 5 | 38,5 | 2 | 20,0 | | |

(*) prepandemia: ene/2016 a feb/2020.

(**) pandemia: mar/2020 a dic/2021.

(***) prueba de ji al cuadrado.

TCPH = trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

permaneció almacenado. Resultado semejante al estudio de Allan²⁷, realizado en el Canadá, en donde aproximadamente el 7% de los injertos criopreservados nunca fue infundido. Un estudio realizado por el registro de donantes de Alemania concluyó que el 5-10% de los productos criopreservados no serán eventualmente transfundidos²⁸. Esto genera preocupaciones éticas para los donantes, que pueden haber sufrido no solo inconvenientes vinculados a la extracción de CPH, sino también exposición potencial al SARS-CoV-2 como resultado de la atención en centros de extracción en áreas

con alta prevalencia de la enfermedad²⁹. Es importante resaltar que la infusión de células frescas puede reducir los costos asociados al procesamiento, criopreservación y almacenamiento⁸.

El número de productos de terapia celular alogénicos procesados ha permanecido relativamente constante. Resultado semejante al encontrado por Valentini et al.²⁴ y Tanhehco & Schwartz³⁰.

El estudio también caracterizó a los pacientes en cuanto al sexo y a la edad, y encontró los porcentajes próximos entre los tres grupos, siendo la mayoría de sexo



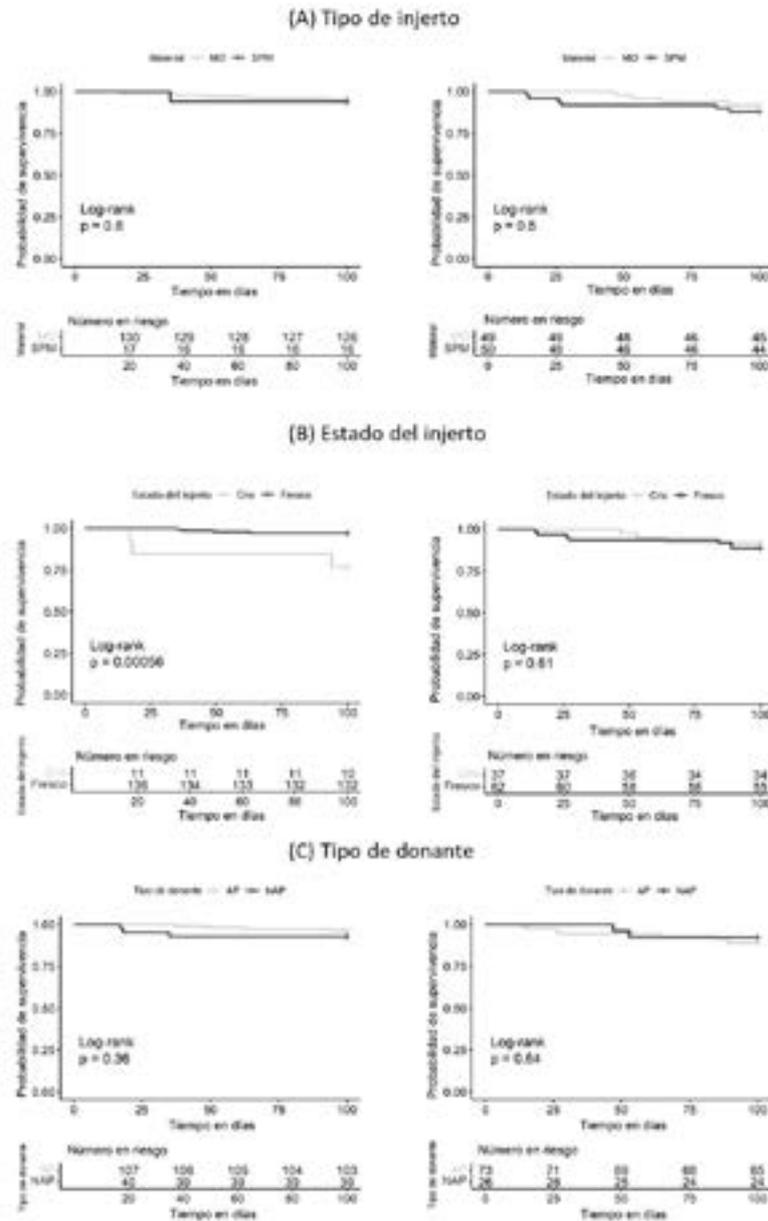


Gráfico 2. Curvas de sobrevivencia de 100 días después del TCPH en un hospital de referencia en TCPH en el municipio de Río de Janeiro, en los períodos prepandémica* (n = 147) y pandemia** (n = 99) de COVID-19, según tipo de injerto (A), condición del injerto en la infusión (B) y tipo de donante (C)

(*) prepandemia: ene/2016 a feb/2020.

(**) pandemia: mar/2020 a dic/2021.

MO = médula ósea; SPM = sangre periférica movilizada; AP = emparentado/relacionado; NAP = no emparentado/no relacionado.

masculino y una edad promedio de 33 años, semejante a los resultados de investigaciones realizadas en Minas Gerais y en Río Grande del Norte^{31,32}. Estudio desarrollado en centros en los EE. UU. y en el Canadá, entre 2006 y 2012, también presentó un mayor número de hombres (63%)³³. Así, al considerar los estudios analizados, se percibe un predominio de pacientes adultos masculinos, que fueron sometidos a TCPH alogénico, convergiendo con los resultados de este estudio.

En cuanto al diagnóstico que más condujo hacia el trasplante alogénico, la LLA prevaleció en ambos períodos (35,1% y 34,34%, respectivamente), lo que establece una relación directa con el rango de edad de los pacientes analizados, ya que el grupo etario con mayor porcentaje fue de hasta 19 años en los períodos analizados (41,0% y 32,1%, respectivamente). Es el tipo de leucemia más prevalente en niños, con mayor incidencia entre 2 y 5 años, siendo responsable por el 80% de los casos infantiles y el



20% en adultos³⁴, y es cuatro veces más frecuente que la leucemia mieloide aguda (LMA)³⁵, la segunda enfermedad más frecuente en este estudio. La LLA también fue la principal enfermedad que produjo fallecimientos (69,2% y 50,0%, respectivamente).

Para muchos autores, la criopreservación de CPH puede ser considerada como una opción en la pandemia de COVID-19, equilibrando los riesgos y los beneficios del procedimiento^{36,37}. Las desventajas de ese procedimiento están relacionadas a la potencial toxicidad vinculada al criopreservante DMSO, a la pérdida de la viabilidad celular y a costos adicionales³⁸.

Una limitación de este estudio es que, además de la heterogeneidad de la cohorte, que recibió una variedad de regímenes de acondicionamiento y profilaxis de EICH, no hubo una diferenciación entre los trasplantes respecto a la compatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA). Sin embargo, este artículo proporciona una visión sobre cómo fue afectado un hospital de referencia en TCPH en el Brasil y continuó funcionando de forma eficiente durante la pandemia de COVID-19.

CONCLUSIÓN

El estudio presenta evidencias científicas relevantes en cuanto al perfil epidemiológico, clínico y a la sobrevida de pacientes sometidos a TCPH alogénico, considerando un contexto de crisis global que fue la pandemia de COVID-19. La criopreservación de CPH alogénicas es una herramienta importante en un momento en el que hubo mucha incertidumbre en términos de disponibilidad y transporte de injertos, pues garantizó que los pacientes condicionados realizasen el TCPH con seguridad. Aunque, el número significativo de productos de CPH no transfundidos es problemático y requiere una atención individualizada del mejor enfoque para cada paciente.

Sin embargo, este estudio indica que es necesario tener cautela en el uso de productos criopreservados para trasplante alogénico, aunque no haya habido diferencia significativa en la sobrevida entre los pacientes que utilizaron productos frescos en comparación con los criopreservados. Un acompañamiento más largo y una investigación más profundizada de estos descubrimientos son necesarios para explorar completamente cómo la criopreservación y la edad de los injertos alogénicos pueden impactar en la seguridad y en la eficacia del trasplante.

Además, es necesaria una investigación detallada que considere los diversos factores que pueden haber contribuido para el aumento de las muertes durante la pandemia. El análisis debe incluir aspectos como el impacto de la COVID-19 en las condiciones de salud

de los pacientes, el acceso a los cuidados médicos, y las posibles complicaciones resultantes tanto del virus como de las medidas de aislamiento social.

Es importante que los centros de trasplante y los registros de donantes no relacionados incentiven la práctica de TCPH en fresco, con el objetivo de proteger los intereses de los donantes, pacientes y en la minimización de costos para la institución.

AGRADECIMIENTOS

A Luciglei Nazareth Baiense y a Adriano Bayão Rocha da Silva por el apoyo ofrecido durante la obtención de datos.

APORTES

Pedro Felipe Couto Vieira contribuyó en la concepción y en el delineamiento del estudio; en el análisis e interpretación de los datos; en la redacción. Jackeline Christiane Pinto Lobato Vasconcelos y Amanda de Moura Souza contribuyeron en la concepción y en el delineamiento del estudio; en el análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica. Carla Cristina Pedrosa de Lira contribuyó en la concepción y en el delineamiento del estudio; en la redacción y revisión crítica. Rômulo Gonçalves Galvani y Marina Vieira Agostinho Pereira contribuyeron en el análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. 2020;323(8):709-10. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1097>
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Nota Técnica N° 25/2020-CGSNT/DAET/SAES/MS. Brasília, DF: MS; 2020 [internet]. [acesso 2023 jul 8]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/notas-tecnicas/2020/nota-tecnica-no-25-2020-cgsnt-daet-saes-ms/view>



3. Nações Unidas. Latin America and the Caribbean and the COVID-19 pandemic economic and social effects. Esp Report Covid-19 [Internet]. 2020 [acesso 2023 jul 3];1:1-14. Disponível em: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45351/1/S2000263_en.pdf
4. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; 2020. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020, 2020 mar 11. [acesso 2024 fev 3]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. Painei Coronavírus [Internet]. Brasília, DF: MS; 2023. [acesso 2024 maio 18]. Disponível em: <https://Covid.saude.gov.br/>
6. The Lancet Oncology. COVID-19: global consequences for oncology [Editorial]. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):467. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30175-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30175-3)
7. Sahu KK, Lal A, Mishra AK. Latest updates on COVID-2019: a changing paradigm shift. *J Med Virol.* 2020;92(6):533-5. doi: <https://doi.org/10.1002%2Fjmv.25760>
8. Frey NV, Lazarus HM, Goldstein SC. Has allogeneic stem cell cryopreservation been given the 'cold shoulder'? An analysis of the pros and cons of using frozen versus fresh stem cell products in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(6):399-405. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705462>
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Nota Técnica nº 36/2020-CGSNT/DAET/SAES/MS. Brasília, DF: MS; 2020. [acesso: 2023 maio 18]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-36-2020-cgsnt-daet-saes-ms/view>
10. Jaiswal SR, Zaman S, Chakrabarti A, et al. Improved outcome of refractory/relapsed acute myeloid leukemia after post-transplantation cyclophosphamide-based haploidentical transplantation with myeloablative conditioning and early prophylactic granulocyte colony-stimulating factor-mobilized donor lymphocyte infusions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(10):1867-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.07.016>
11. Ministério da Saúde (BR) [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. Ministério da Saúde declara transmissão comunitária nacional, 2020 mar 21. [acesso 2023 maio 18; atualizado 2022 nov 1]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/marco/ministerio-da-saude-declara-transmissao-comunitaria-nacional#:~:text=O%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde%20declarou,se%20unir%20contra%20o%20v%C3%ADrus>
12. StataR [Internet]. Versão 17.0. Lakeway: StataCorp LLC; 1996–2024c. [acesso 2023 nov 20]. Disponível em: <https://www.stata.com/>
13. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2013 jun 13; Seção I:59.
14. Kong SG, Jeong S, Lee S, et al. Early transplantation-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia. *BMC Cancer.* 2021;21(1):177. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07897-3>
15. Hahn T, McCarthy PL Jr, Hassebroek A, et al. Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2437-49. Errata: *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2977 doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2012.46.6193>
16. McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M, et al. Survival, nonrelapse mortality, and relapse-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: comparing 2003-2007 versus 2013-2017 cohorts. *Ann Intern Med.* 2020;172(4):229-39. doi: <https://doi.org/10.7326%2FM19-2936>
17. Marques A, Proença S, Machado C, et al. Qualidade de vida nos primeiros seis meses pós-transplante de células-tronco hematopoéticas. *Texto Contexto Enferm.* 2017;26(3):e5040016. doi: <https://doi.org/10.1590/0104-07072017005040016>
18. Hsu JW, Farhadfar N, Murthy H, et al. The effect of donor graft cryopreservation on allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a center for international blood and marrow transplant research analysis. implications during the covid-19 pandemic. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):507-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jct.2021.03.015>
19. Kim DH, Jamal N, Saragosa R, et al. Similar outcomes of cryopreserved allogeneic peripheral stem cell transplants (PBSCT) compared to fresh allografts. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(10):1233-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.07.003>
20. Alotaibi AS, Prem S, Chen S, et al. Fresh vs. frozen allogeneic peripheral blood stem cell grafts: A successful timely option. *Am J Hematol.* 2021;96(2):179-87. Erratum in: *Am J Hematol.* 2021;96(10):1345. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.26033>
21. Lioznov M, Dellbrügger C, Sputtek A, et al. Transportation and cryopreservation may impair haematopoietic stem cell function and engraftment of allogeneic PBSCs, but not BM. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(2):121-8. doi: <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.93>
22. Bankova AK, Caveney J, Yao B, et al. Real-World Experience of Cryopreserved Allogeneic Hematopoietic



- Grafts during the COVID-19 Pandemic: a single-center report. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(4):215.e1-215.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.01.010>
23. Auletta JJ, Novakovich JL, Stritesky GL, et al. Meeting the demand for unrelated donors in the midst of the COVID-19 pandemic: rapid adaptations by the national marrow donor program and its network partners ensured a safe supply of donor products. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(2):133-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.10.014>
 24. Valentini CG, Chiusolo P, Bianchi M, et al. Coronavirus disease 2019 pandemic and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center reappraisal. *Cytotherapy.* 2021;23(7):635-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.12.001>
 25. Jöris MM, Schmidt AH, Bernas SN, et al. Impact of COVID-19 pandemic on global unrelated stem cell donations in 2020-Report from World Marrow Donor Association. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(6):1021-4. doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01667-w>
 26. Fabricius WA, Ramanathan M. Review on haploidentical hematopoietic cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Adv Hematol.* 2016;2016:5726132. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/5726132>
 27. Allan DS. A Timely CIBMTR analysis of how cryopreservation impacts allogeneic hematopoietic cell transplantation to apply in the COVID Era. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):446-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.05.009>
 28. Schmidt AH, Buk D, Platz A, et al. Cryopreservation for all is no option in unrelated stem cell transplantation. comment on dholaria b, et al. securing the graft during pandemic: are we ready for cryopreservation for all? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(11):e298-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.08.011>
 29. Purtill D, Hutchins C, Kennedy G, et al. Good engraftment but quality and donor concerns for cryopreserved hemopoietic progenitor cell products collected during the COVID-19 pandemic. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(12):1022.e1-1022.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.09.012>
 30. Tanhehco YC, Schwartz J. How the COVID-19 pandemic changed cellular therapy at Columbia University Irving Medical Center/NewYork-Presbyterian Hospital. *Transfusion.* 2020;60(9):1905-9. doi: <https://doi.org/10.1111/trf.15956>
 31. Abreu MHNG, Oliveira IR, Resende RG, et al. Análise sociodemográfica e clínica de pacientes submetidos ao transplante alogênico de células-troncos hematopoiéticas. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr.* 2012;12(3):345-50. doi: <https://doi.org/10.4034/PBOCI.2012.123.07>
 32. Campos de Azevedo I, Ferreira Júnior MA, Pereira de Aquino LA, et al. Epidemiologic profile of patients transplanted with hematopoietic stem cells in a reference service in the state of Rio Grande do Norte, Brazil. *Transplant Proc.* 2018;50(3):819-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.015>
 33. Wagner Junior JE, Eapen M, Carter S, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network. one-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2014;371(18):1685-94. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1405584>
 34. Farias MG, Castro SM. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfoides agudas. *J Bras Patol Med Lab.* 2004;40(2):91-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000200008>
 35. Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, et al. Manifestações músculo-esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78(6):481-4. doi: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572002000600007>
 36. Jacob RP, Flynn J, Devlin SM, et al. Universal engraftment after allogeneic hematopoietic cell transplantation using cryopreserved cd34-selected grafts. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(8):697.e1-697.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.04.026>
 37. Kanda Y, Inoue M, Uchida N, et al. Cryopreservation of unrelated hematopoietic stem cells from a blood and marrow donor bank during the COVID-19 pandemic: a nationwide survey by the japan marrow donor program. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(8):664.e1-664.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.04.022>
 38. Schäfer AK, Waterhouse M, Follo M, et al Phenotypical and functional analysis of donor lymphocyte infusion products after long-term cryopreservation. *Transfus Apher Sci.* 2020;59(1):102594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.06.022>

Recebido em 10/6/2024
Aprovado em 7/8/2024

