

Características y desenlace clínico de 30 pacientes con hemopatías malignas y COVID-19 en un hospital público regional

GIAN FISSORE¹, STEPHAN SKOG²,
JAIME LASTRA^{3,4}, MAURICIO CHANDÍA^{1,4}

Features of COVID-19 infection among patients with hematological malignancies

Background: COVID-19 infection can be especially severe in certain risk populations such as patients with hematologic malignancies. **Aim:** To describe the characteristics and clinical outcomes of a population of patients with hematologic malignancies and COVID-19. **Material and Methods:** Review of medical records of patients with COVID-19 and hematologic malignancies, treated in Hematology Service of a regional hospital in Chile, between April 1 and October 30, 2020. Demographic characteristics, chronic comorbidities and clinical characteristics related to the underlying disease and COVID-19 infection were recorded. **Results:** Thirty adults aged 17 to 73 years (67% men) with COVID-19 confirmed by RT-PCR, were evaluated. Forty percent had comorbidities, mainly hypertension (30%), obesity (27%) and diabetes (10%). Two thirds of cases came from a nosocomial outbreak and 77% were symptomatic. Half of the cases had mild disease and 20% required mechanical ventilation. Five patients (17%) died from COVID 19. Female sex, the presence of comorbidities and obesity were more common among deceased patients. Only 1 of 5 deceased patients were in complete remission. No differences were found in the mean survival according to requirement for intubation or the presence of complete remission. **Conclusions:** This population with hematologic malignancies and COVID-19 had special characteristics leading to a greater fatality rate which, in this series, does not increase with the use of mechanical ventilation.

(Rev Med Chile 2022; 150: 625-633)

Key words: Chile; Coronavirus; Hematologic Neoplasms; SARS-CoV-2.

La infección por SARS-CoV-2, un nuevo coronavirus de origen zoonótico originado en China a fines del año 2019, ha causado una de las más importantes pandemias de la era moderna. Su infección, nombrada COVID-19 por las siglas en inglés *Coronavirus Disease 2019*, ya suma más de 164.000.000 de contagiados a la fecha a nivel mundial y casi 3.500.000 de muertes¹.

Existen numerosos estudios epidemiológicos y clínicos de pacientes con COVID-19 que

determinan poblaciones de riesgo de presentar infección severa o mortalidad asociada, como son la edad avanzada, comorbilidades como la obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardíaca, entre otras²⁻⁵, lo que ha sido corroborado en estudios nacionales^{6,7}. Desde las fases tempranas de la pandemia, datos de China sugerían que los pacientes oncológicos tenían una alta incidencia de infección severa, que requerían ingreso a unidades de paciente crítico,

¹Servicio de Hematología Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

²Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Víctor Ríos Ruiz. Los Ángeles, Chile.

³Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

⁴Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 11 de junio de 2021, aceptado el 1 de diciembre de 2021.

Correspondencia a:

Dr. Mauricio Chandía Cabas.
Laboratorio de Citometría de Flujo Hospital Guillermo Grant Benavente, San Martín 1436. Concepción, Chile.
mchcabas@gmail.com

ventilación mecánica o fallecían debido a la enfermedad^{8,9,10}. Otros autores han mostrado que el 25% de los pacientes fallecidos por COVID-19 tenían como comorbilidad algún tipo de cáncer activo¹¹. Este riesgo aumentado podría deberse al estado de inmunosupresión que presentan estos pacientes, ya sea por el propio cáncer o por el tratamiento antineoplásico. En estos estudios se pone de manifiesto además que los pacientes con cáncer tienen también mayor riesgo de contraer COVID-19, probablemente asociado a un mayor requerimiento de atenciones en salud y exposición a eventuales fuentes de contagio¹².

Las neoplasias hematológicas malignas requieren especial atención ya que presentan un mayor nivel de inmunosupresión, secundario a la mayor frecuencia de uso de quimioterapia de alta intensidad. Series chinas describen mortalidad asociada de hasta 62% en pacientes con neoplasias hematológicas¹³. Estudios más recientes han reportado mortalidad asociada a COVID-19 entre 32 y 40%^{14,15,16}. En Chile, Saldías et al.⁶, demuestran que la inmunosupresión corresponde a un factor significativo para hospitalización y conexión a ventilación mecánica por COVID-19. Sin embargo, otros estudios indican que la mortalidad por COVID-19 en pacientes oncológicos no está influenciada por la quimioterapia citotóxica sino que por la edad y comorbilidades¹⁷.

En nuestro conocimiento, no existe a la fecha literatura publicada en nuestro medio respecto al curso clínico de pacientes oncohematológicos con COVID-19. El propósito de este estudio es describir las manifestaciones clínicas y revisar posibles factores asociados al curso clínico de pacientes oncohematológicos afectados por infección respiratoria asociada al coronavirus SARS-CoV-2, atendidos en el servicio de hematología del Hospital Regional de Concepción.

Material y Métodos

Diseño de estudio y participantes

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal. Se incluyeron en el estudio todos los mayores de 15 años con diagnóstico de patología hematológica maligna atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción entre marzo y octubre de 2020 y con COVID-19 confirmada

mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real de hisopado nasofaríngeo de coronavirus SARS-CoV-2. El examen por PCR fue realizado en el laboratorio central del Hospital Guillermo Grant Benavente, de acuerdo a protocolo MINSAL. La realización de este estudio contó con la aprobación del comité ético científico del Servicio de Salud Concepción.

Recolección de datos

Se recolectaron datos demográficos y clínicos de los pacientes. Se utilizó como fuente primaria de información la historia clínica, además de los registros electrónicos de laboratorio. Se consignó información acerca de antecedentes mórbidos, historia hematológica y datos clínicos respecto a la infección por SARS-CoV-2. En antecedentes mórbidos se evaluó la presencia de comorbilidades y su número. En antecedentes hematológicos se registró el diagnóstico, la terapia y la presencia de remisión completa de acuerdo a la patología de base^{18,19,20,21,22}. Respecto de la infección por SARS-CoV-2 se consignó la presencia de síntomas, el grado de severidad, la necesidad de hospitalización, el soporte con oxígeno, la presencia de complicaciones y la necesidad de ventilación mecánica. En los pacientes intubados se registró los días transcurridos desde el diagnóstico a la intubación orotraqueal, los días de conexión al ventilador y la PAFI al momento del diagnóstico de la infección.

La severidad de la enfermedad se definió como leve, moderada y severa según la clasificación de la OMS, siendo leve todo paciente ambulatorio y en el caso de haber sido hospitalizado, que haya sido solo para observación por tener diagnóstico de patología hematológica, sin requerimientos de oxígeno; enfermedad moderada se definió como aquella que requirió hospitalización dada condición clínica o requerimientos de oxígeno y severa definida como aquella que requirió ventilación mecánica invasiva, o que presentaron complicaciones graves que lo llevaron a la muerte sin haber sido ingresados a UCI²³.

En los exámenes de laboratorio se consideró la función renal, hemoglobina, el recuento de blancos, el recuento absoluto de neutrófilos, el recuento absoluto de linfocitos, parámetros inflamatorios (proteína C reactiva, procalcitonina) y otros marcadores con valor pronóstico como la ferritina y el dímero D.

La terapia de los pacientes ingresados a UCI incluyó en todos los casos el uso de corticoides de acuerdo al estudio RECOVERY²⁴ y uno de los pacientes recibió en otro centro plasma de convalecientes.

Análisis estadístico

Las variables fueron evaluadas para su distribución normal por la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos categóricos fueron presentados como mediana, n y porcentajes y los datos numéricos como media o mediana y rango. Se utilizó la prueba de χ^2 para analizar diferencias entre variables categóricas y t de Student y U de Mann-Whitney para variables numéricas. Para el análisis de sobrevivencia se empleó método de Kaplan-Meier con evaluación de significación estadística mediante log-rank test. Se realizó estadística con software estadístico SPSSv20, considerando significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Durante el tiempo de duración del estudio, un total de 30 pacientes fueron confirmados con infección para SARS-CoV-2 mediante RT-PCR. Las características demográficas y clínicas de los participantes son resumidas en la Tabla 1. El promedio de edad fue de 47 años y cerca de dos tercios fueron hombres. El 40% tenía otras comorbilidades además de la patología hematológica, principalmente hipertensión arterial (30%) y obesidad (27%). El diagnóstico más frecuente fue leucemia aguda (60%). La mitad se encontraba en remisión completa. La mayoría se encontraba en quimioterapia activa (80%), salvo los de reciente diagnóstico. Ninguno había sido sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos previo a la infección. La mayor parte de los casos de COVID-19 se originó en un brote intrahospitalario (63%) y fueron sintomáticos al diagnóstico (77%). La mitad presentaron enfermedad leve, 6/30 (20%) moderada y 9/30 (30%) severa. De estos últimos, 6/9 requirieron intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica.

Características clínicas de los pacientes conectados a ventilación mecánica

En la Tabla 2 se describen las características clínicas de los 6 pacientes que requirieron apoyo

con ventilación mecánica. El promedio de edad fue de 54 años, y 4/6 pacientes tenían comorbilidades, siendo la obesidad la más frecuente. Los diagnósticos hematológicos fueron leucemia aguda (2/6), mieloma múltiple (2/6), linfoma no

Tabla 1. Características clínicas de los 30 pacientes con hematopatías malignas diagnosticados con COVID-19 en el Hospital Guillermo Grant Benavente

Variables	n (%) total: 30
Edad (años) (promedio, rango)	47 (17-73)
Sexo femenino	10 (33)
Comorbilidades (cualquiera)	12 (40)
Hipertensión arterial	9 (30)
Diabetes mellitus	3 (10)
Obesidad	8 (27)
Número de comorbilidades	
0	18 (60)
1	5 (17)
≥ 2	6 (20)
Diagnóstico hematológico	
Leucemia aguda	18 (60)
Linfoma	3 (10)
Mieloma múltiple	6 (20)
Sd linfoproliferativo crónico de expresión leucémica (LLC, tricoleucemia)	2 (7)
Leucemia mieloide crónica	1 (3)
Síndrome mielodisplásico	2 (7)
Estado de la enfermedad hematológica	
Remisión completa	15 (50)
Quimioterapia activa	24 (80)
Infección por SARS-CoV-2	
Sintomático al diagnóstico	23 (77)
Contacto intrahospitalario	19 (63)
Severidad de infección	
Leve	15 (50)
Moderada	6 (20)
Severa	9 (30)
Necesidad de hospitalización	24 (80)
Requerimientos de oxígeno	15 (50)
Ingreso a UCI para VMI	6 (20)
Fallecido	5 (17)

IAM: infarto agudo al miocardio, ACV: accidente cerebrovascular, LLC: leucemia linfática crónica, UCI: unidad de cuidados intensivos, VMI: ventilación mecánica invasiva.

Tabla 2. Caracterización clínica de los pacientes con hematopatías malignas que fallecieron por COVID-19

N	Edad (años)	Sexo	Comorbilidades	Dg.	RC	QT activa	Hb (g/dL)	GB (cel/mm ³)	RAN (cel/mm ³)	RAL (cel/mm ³)	Plaq (x10 ⁹ /L)	Crea (mg/dL)	DD (ng/mL)	PCR (mg/dL)	VMI
1	59	F	OB	LNH	Sí	Sí	9,4	20.600	19.960	310	31	2,52	8.182	190	Sí
2	53	M	OB	LLA	No	Sí	12	100	0	0	38	1,4	-	480	No
3	54	F	OB, HTA, DM2	LLA	No	No	7,1	400	0	0	13	0,59	4.318	369	No
4	61	F	HTA	LMA	No	Sí	7,2	70	0	0	36	1,4	3.597	520	No
5	59	F	HTA, OB	MM	No	No	9,2	9360	8420	640	143	3,3	630	140	Sí

Dg: diagnóstico, QT: quimioterapia, Hb: hemoglobina, GB: glóbulos blancos, RAN: recuento absoluto de neutrófilos, RAL: recuento absoluto de linfocitos, Plaq: plaquetas, crea: creatinemia, DD: dímero D, PCR: proteína C reactiva, F: femenino, M: masculino, OB: obesidad, HTA: hipertensión arterial, DM2: diabetes mellitus II, LNH: linfoma no Hodgkin, LLA: leucemia linfoblástica aguda, LMA: leucemia mieloblástica aguda, MM: mieloma múltiple, RC: remisión completa, VMI: ventilación mecánica invasiva.

Tabla 3. Caracterización clínica de los pacientes con hematopatías malignas diagnosticados con COVID-19 que recibieron apoyo con ventilación mecánica invasiva durante la evolución de la enfermedad

N	Edad (años)	Comorbilidades	Dg	RC	Días desde Dg a VMI	Días en VMI	PaFi	Complicaciones	Fallece
1	37	AR	LMA	Sí	9	5	180	NO	No
2	55	HTA, DM2, OB	MM	No	11	19	149	FRA	No
3	47	NO	LLA	Sí	5	35	113	FRA	No
4	59	OB, HTA	MM	No	8	7	116	Shock séptico	Sí
5	67	NO	LLC	No	24	14	93	TEP	No
6	59	OB	LNH	Sí	11	11	108	Shock séptico, FRA	Sí

Dg: diagnóstico, VMI: ventilación mecánica invasiva, AR: artritis reumatoide, OB: obesidad, HTA: hipertensión arterial, DM2: diabetes mellitus II, LMA: leucemia mieloblástica aguda, LLA: leucemia linfoblástica aguda, MM: mieloma múltiple, LLC: leucemia linfática crónica, LNH: linfoma no Hodgkin, RC: remisión completa, TEP: tromboembolismo pulmonar, FRA: Falla renal aguda.

Hodgkin (1/6) y leucemia linfática crónica (1/6). La mitad de los pacientes se encontraba en remisión completa de la enfermedad al momento de la infección. El tiempo promedio desde el diagnóstico de COVID-19 a la intubación endotraqueal fue de 11 días⁵⁻²⁴ y la duración de la ventilación mecánica fue 15 días⁵⁻³⁵. La PaFi promedio al momento de la intubación fue de 137 (93-180). La mayoría (5/6) presentó complicaciones no respiratorias asociadas al COVID-19, como falla renal aguda (3/6), *shock séptico* (2/6) y tromboembolismo pulmonar (1/6). Del total de pacientes intubados, 4/6 sobrevivieron y 2/6 fallecieron a causa de *shock séptico*.

Características clínicas de los pacientes fallecidos

La mortalidad por COVID-19 en nuestra serie fue de 5/30 pacientes (17%). En la Tabla 3 se describen las características clínicas y parámetros bioquímicos de los 5 fallecidos. El 80% eran mujeres y la totalidad tenía comorbilidades, especialmente obesidad (80%), e hipertensión arterial (60%). En relación a los diagnósticos, 3/5 tenían leucemia aguda, 1/5 linfoma no Hodgkin y 1/5 mieloma múltiple. Solo 1/5 pacientes se encontraba en remisión completa de su enfermedad, 2/5 se encontraban al diagnóstico previo al inicio de quimioterapia y 2/5 se encontraban en

Tabla 4. Comparación de variables clínicas y de laboratorio entre pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes

	Total n = 30	Sobrevivientes n = 25	No sobrevivientes n = 5	Valor p
Edad				
Sexo femenino, n (%)	10 (33)	6 (24)	4 (80)	0,01
Comorbilidad, n (%)				
Cualquiera	12 (40%)	7 (28%)	5 (100%)	0,045
Diabetes	3 (10%)	2 (8%)	1 (20%)	0,6
Hipertensión	9 (30%)	6 (24%)	3 (60%)	0,1
Obesidad	8 (27%)	4 (16%)	4 (80%)	0,008
Remisión completa n (%)	15 (50%)	14 (56)	1 (20%)	0,1
Hemoglobina (g/dL)	9,2 (6,9-13,6)	9,3 (6,9-13,6)	9,2 (7,1-12)	0,43
GB (células/mm ³)	3.250 (70-154.000)	3.575 (100-154.400)	400 (70-20.600)	0,7
RAN (células/mm ³)	1.990 (0-19.960)	2.375 (0-6205)	5.676 (0-19.960)	0,45
RAL (células/mm ³)	400 (70-30.900)	2.899 (100-30.900)	304 (70-640)	0,41
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	111 (100-436)	123 (10-436)	36 (14-143)	0,07
Dímero D (ng/mL)	1.674 (480-17.995)	1.596 (480-17.995)	3957 (630-8.182)	0,53
Ferritina (ng/mL)	2315 (291-8.863)	1.228 (291-8.863)	2.975 (2.041-6.558)	0,15
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,3- 11,5)	0,69 (0,3-11,5)	1,4 (0,59-3,03)	0,17
Proteína C reactiva (mg/dL)	163 (0,12-520)	106,2 (0,12-430)	369 (140- 520)	0,06

quimioterapia de inducción. Solo 2/5 pacientes que fallecieron fueron ingresados a UCI y conectados a ventilador mecánico y 3/5 no fueron aceptados en la unidad por su diagnóstico de base. En la Tabla 4 se comparan variables clínicas y de laboratorio entre sobrevivientes y fallecidos. En el grupo de fallecidos fue más frecuente el sexo femenino ($p = 0,01$), la presencia de comorbilidades ($p = 0,045$) y la obesidad ($p = 0,008$).

Análisis de sobrevida

La media de seguimiento de los pacientes fue de 42 semanas³⁴⁻⁴⁹, durante las cuales fallecieron 9/30 pacientes en total (5/9 secundario a infección por SARS-CoV-2 y 4/9 por complicaciones asociadas a la enfermedad de base). Se observó una menor media de sobrevida en los pacientes intubados en relación a los no intubados (30 vs. 47 semanas $p = 0,24$) y en los que no estaban en remisión completa respecto de quienes sí lo estaban, pero no se alcanzó significación estadística probablemente por el corto tiempo de seguimiento (Figura 1).

Discusión

En este trabajo hemos demostrado que en la población de pacientes hematológicos con COVID-19 analizada se produce una mayor morbilidad y mortalidad secundario a esta infección, lo que está probablemente relacionado, entre otros factores, a sus características clínicas, el empleo de quimioterapia de mayor intensidad y las consecuencias que derivan del retraso del inicio del tratamiento. La necesidad de establecer evidencia en este contexto es una necesidad creciente, toda vez que la pandemia se ha prolongado en el tiempo. En este sentido, nuestro reporte supone un enfrentamiento inicial a esta problemática.

Nuestra serie posee ciertas características que la hacen diferente a la reportada en otros estudios. Piñana y Sánchez-Pina reportaron una serie de pacientes hematológicos con promedio de edad sobre los 60 años y alta carga de patologías crónicas, por sobre el 50%, las cuales está ampliamente demostrado que constituyen uno de los principales

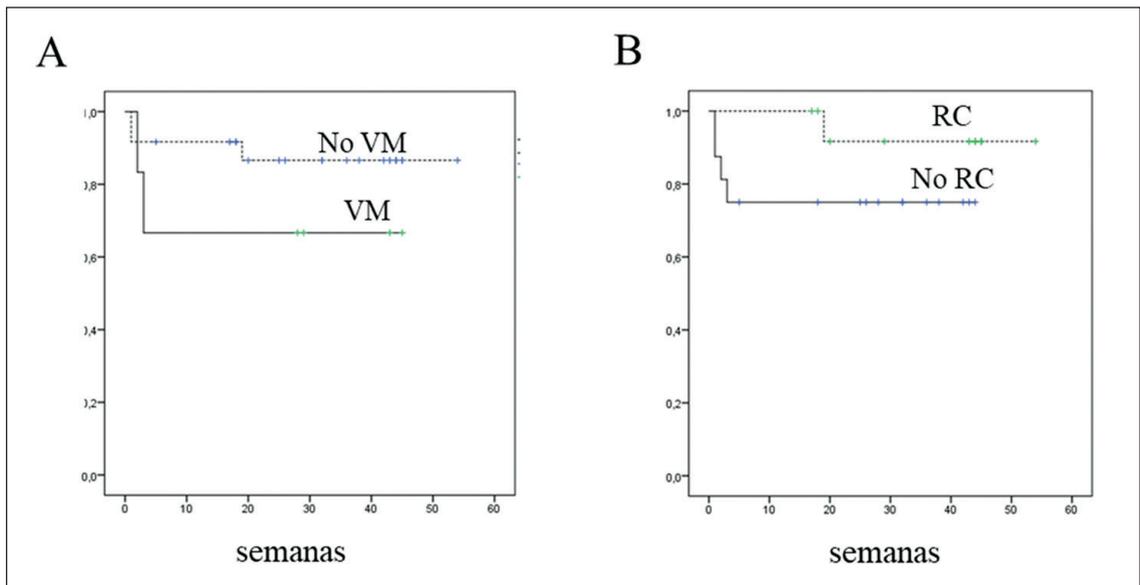


Figura 1. A. Supervivencia en pacientes en ventilación mecánica versus pacientes no intubados. **B.** Supervivencia de acuerdo al status de remisión completa de patología hematológica.

factores de riesgo de morbilidad asociado a COVID-19^{25,26,27}. En nuestra serie la población que se observa es más joven y con menor carga de patologías crónicas, lo que podría explicar la menor letalidad en nuestro estudio (17%) cuando la comparamos con otras series de pacientes con hemopatías malignas, en donde se reportan letalidades de hasta 40%^{14,15,16,26}. La menor edad de los pacientes y la alta frecuencia de leucemia aguda de nuestra serie puede ser explicada porque la mayoría de los casos contra la infección en el contexto de un brote intrahospitalario. En otras series internacionales predominan patologías como el mieloma múltiple, leucemia linfática crónica o linfoma, que en general corresponden a grupos de mayor edad, y por lo tanto con mayor carga de comorbilidades^{25,26,28}. A pesar de la menor letalidad, el curso de la infección fue en general complejo, con una alta proporción de los pacientes con necesidad de hospitalización, requerimientos de oxígeno e ingreso a UCI para ventilación mecánica.

En relación con los fallecidos, se observa que la totalidad de ellos tenía patologías crónicas, especialmente obesidad, la que es reconocida ampliamente como un factor de mayor riesgo de mortalidad por COVID-19^{2,3,29}. El sexo femenino

en nuestra serie fue más prevalente en las personas fallecidas, lo que va en contra de lo reportado en otros estudios que reconocen al sexo masculino como un factor de riesgo de infección grave y mortalidad^{30,31}. Es de notar que 4 de los 5 fallecidos no estaban en remisión completa de su enfermedad y aunque no se logró demostrar asociación significativa entre esta variable y la mortalidad, esto sí ha sido reportado por otros autores como Piñana et al, que demostraron un riesgo casi 3 veces mayor de mortalidad por COVID-19 a 45 días en pacientes con patología hematológica no controlada²⁵. El retraso de la quimioterapia por la infección concomitante por COVID-19 produce muchas veces la pérdida de la respuesta alcanzada, lo que hace al paciente más propenso a un curso tórpido por la infección. Respecto a la conducta de suspender o mantener la terapia en un paciente que contrae COVID-19 y se encuentra en tratamiento con una enfermedad hematológica maligna no controlada no existe una conducta clara en la literatura, recomendándose la evaluación caso a caso. Particularmente complejos son los casos de leucemias agudas que debutan al diagnóstico con COVID-19, debido a que la suspensión o aplazamiento de la terapia puede poner en riesgo la vida del paciente.

En nuestra serie no se logró demostrar una mayor frecuencia de neutropenia y linfopenia en los no sobrevivientes. En este sentido, algunos metaanálisis concuerdan con esta observación, mostrando un riesgo aumentado de mortalidad por COVID-19 en pacientes inmunosuprimidos pero sin lograr mostrar significancia estadística³². Morjaria et al no lograron demostrar que la neutropenia en pacientes con cáncer y COVID-19 estuviera en forma independiente asociada a falla respiratoria y muerte³³. En nuestro país, en el estudio de Saldías et al se identificó en el análisis multivariante a la inmunosupresión como un factor predictor clínico de hospitalización en unidad de paciente crítico, pero no se detalla si esto se relaciona con recuentos periféricos descendidos de neutrófilos o linfocitos⁶. Por este motivo, se necesitan más estudios que analicen la influencia de la neutropenia o linfopenia en el curso de la infección por SARS-CoV-2 en esta población de pacientes.

Una quinta parte de los pacientes fueron conectados a ventilación mecánica en unidad de cuidados intensivos (UCI), lo que representa una cifra cerca de 4 veces superior a la reportada en la población general. Este grupo no incluye a muchos de los pacientes fallecidos, ya que algunos de ellos no fueron aceptados en UCI por su patología hematológica de base. Interesantemente, sólo 2/6 pacientes ingresados a UCI (33%) fallecieron. Algunos metaanálisis que involucran UCIs de China y distintos países europeos evidencian una mortalidad promedio en UCI de 25,7% para población general³⁴. Un estudio multicéntrico en España evidenció una mortalidad general en UCI de 31%³⁵. Aún con pocos casos, la mortalidad de los pacientes ingresados a UCI en nuestra serie no es superior a la descrita en la población general. Esto nos sugiere que la decisión de ingreso a UCI de un paciente con patología hematológica maligna debe considerar no sólo el diagnóstico per se, sino que otros factores como el estado de remisión de la enfermedad, la posibilidad de respuesta a la terapia, además de los otros factores de mal pronóstico, apoyados con nuestros resultados, como la obesidad.

Entre las limitaciones de nuestro reporte se encuentran la ausencia de obtención de medianas de supervivencia, debido al corto tiempo de seguimiento. Asimismo, el carácter retrospectivo y unicéntrico del estudio puede no reflejar la realidad de todos los hospitales públicos del país.

Conclusiones

Podemos concluir que los pacientes con hemopatías malignas corresponden a un grupo de mayor riesgo de presentar complicaciones y mortalidad asociada a COVID-19, lo que puede ser influido por otras comorbilidades, como la obesidad. Por otro lado, el rol que pueda presentar otros factores como la neutropenia y la linfopenia es menos claro. Más estudios son necesarios en nuestra realidad para confirmar estos hallazgos.

Referencias

1. Johns Hopkins University & Medicine. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2020.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054-62.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239-42.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708-20.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (5): 475-81.
6. Saldías Peñafiel F, Peñaloza Tapia A, Farías Nesvadba D, Farcas Oksenberg K, Reyes Sánchez A, Cortés Meza J, et al. Manifestaciones clínicas y predictores de gravedad en pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2. *Rev Med Chile* 2020; 148 (10): 1387-97.
7. Olivares F, Muñoz D, Fica A, Delama I, Alvarez I, Navarrete M, et al. Clinical features of 47 patients infected with COVID-19 admitted to a Regional Reference Center. *Rev Med Chile* 2020; 148: 1577-88.
8. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020; 21 (3): 335-7.
9. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-

- CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 2020; 10 (6): 783-91.
10. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, Yamada T, Chernyavsky S, Rizk D, et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Annals of Oncology.* 2020; 31 (8): 1088.
 11. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020; 323 (18): 1775-6.
 12. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients with Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncology.* 2020; 6 (7): 1108-10.
 13. He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia.* 2020; 34 (6): 1637-45.
 14. Malard F, Genthon A, Brissot E, van de Wyngaert Z, Marjanovic Z, Ikhlef S, et al. COVID-19 outcomes in patients with hematologic disease. *Bone Marrow Transplantation.* 2020; 55 (11): 2180-4.
 15. Martín-Moro F, Marquet J, Piris M, Michael BM, Sáez AJ, Corona M, et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *British Journal of Haematology.* 2020; 190 (1): 16-20.
 16. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov.* 2020; 10 (7): 935-41.
 17. Lee LYW, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: A prospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10241): 1919-26.
 18. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017; 129 (4): 424-47.
 19. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *Journal of Clinical Oncology.* 2014; 32 (27): 3059.
 20. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology.* 2016; 17 (8): 328-46.
 21. Brown PA, Wieduwilt M, Logan A, DeAngelo DJ, Wang ES, Fathi A, et al. Guidelines Insights: Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2019. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2019; 17 (5): 414-23.
 22. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008; 111 (12): 5446-56.
 23. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari N, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020; 20 (8): 192-7.
 24. Mahase E. COVID-19: Low dose steroid cuts death in ventilated patients by one third, trial finds. *BMJ.* 2020; 369: 2422.
 25. Piñana JL, Martino R, García-García I, Parody R, Morales MD, Benzo G, et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol.* 2020; 9 (1): 1-16.
 26. Sanchez-Pina JM, Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, Gil Manso R, Colmenares R, Gil Alos D, et al. Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with haematological malignancies. *Eur J Haematol.* 2020; 105 (5): 597-607.
 27. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marscholke M. Risk factors for COVID-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* 2020; 49 (1): 15-28.
 28. Yigenoglu TN, Ata N, Altuntas F, Basci S, Dal MS, Korkmaz S, et al. The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy. *J Med Virol.* 2021; 93 (2): 1099-104.
 29. Pettit NN, MacKenzie EL, Ridgway JP, Pursell K, Ash D, Patel B, et al. Obesity is Associated with Increased Risk for Mortality Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Obesity.* 2020; 28 (10): 1806-10.
 30. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Heal.* 2020; 8: 152.
 31. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020; 23 (5): 1416-24.
 32. Gao Y, Chen Y, Liu M, Shi S, Tian J. Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection.* 2020; 81 (2): 93.
 33. Morjaria S, Zhang A, Kaltsas Md A, Parameswaran

- R, Patel D, Zhou W, et al. The Effect of Neutropenia and Filgrastim (G-CSF) in Cancer Patients With COVID-19 Infection. medRxiv Prepr Serv Heal Sci. 2020; 1 (1): 1-7.
34. Quah P, Li A, Phua J, Phua J. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: A systematic review of the emerging literature. *Critical Care*. 2020; 24: 1-4.
35. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020; 67 (8): 425-37.