Medicina Clínica 163 (2024) 347–359

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Revisión

Carga de la COVID-19 variante ómicron en pacientes inmunocomprometidos en España: revisión sistemática

Raúl Ortiz-de-Lejarazu [a,*], Borja Quiroga Gili [b] y Alberto López García [c]

[a] Centro Nacional de Gripe, Hospital Clínico Universitario y Facultad de Medicina de Valladolid, Valladolid, España
[b] IIS-La Princesa, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España
[c] Servicio de Hematología y Hemoterapia, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 9 de octubre de 2023
Aceptado el 3 de abril de 2024
On-line el 29 de junio de 2024

Palabras clave:
COVID-19 ómicron
Carga de la enfermedad
España
Inmunocomprometido

RESUMEN

Tras la pandemia de la COVID-19, la variante ómicron del virus SARS-CoV-2 se convirtió en el linaje dominante en España en 2022. Aunque posee una patogenicidad más leve que las anteriores variantes, sigue suponiendo un riesgo elevado de ocasionar una forma de COVID-19 grave para la población inmunodeprimida.

Se realizó una revisión sistemática para evaluar la carga de la COVID-19 en España en pacientes inmunocomprometidos durante la predominancia de ómicron (1/04/2022- 1/04/2023), en PubMed, Cochrane Library y EPICOVIDEHA entre mayo y julio de 2023.

La búsqueda recuperó 217 artículos, incluyéndose un total de cinco. Tras su análisis, se observó que los pacientes inmunocomprometidos durante el predominio del linaje ómicron siguen presentando una mayor tasa de hospitalizaciones, ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y mortalidad que la población general afectada por COVID-19. Aunque la pandemia ha terminado, para los inmunodeprimidos continua el riesgo.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Burden of COVID-19 variant omicron in immunocompromised patients in Spain: systematic review

Keywords:
COVID-19 omicron
Burden of disease
Spain
Immunocompromised

ABSTRACT

After the COVID-19 pandemic, the omicron variant of the SARS-CoV-2 virus became the dominant lineage in Spain in 2022. Although it possesses a milder pathogenicity than previous variants, it still poses a high risk of causing severe COVID-19 for immunocompromised populations.

A systematic review was conducted to assess the burden of COVID-19 in Spain among immunocompromised patients during the omicron predominance (1/04/2022-1/04/2023), using PubMed, Cochrane Library, and EPICOVIDEHA between May and July 2023.

The search retrieved 217 articles, of which a total of 5 were included. Upon analysis, it was observed that immunocompromised patients during the omicron lineage predominance continue to exhibit higher rates of hospitalizations, ICU admissions, and mortality compared to the general population affected by COVID-19. Although the pandemic has ended, the risk persists for immunocompromised individuals.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2020, tuvo devastadoras consecuencias sanitarias mundialmente[1]. Hasta marzo de 2023, se contabilizaron alrededor de 700 millones de casos en todo el mundo y casi siete millones de defunciones[2]. En España, se notificaron cerca de 14 millones de afectados y más de 120.000 fallecidos[3].

La mortalidad por COVID-19 tiene mayor incidencia en personas de edad avanzada y con enfermedades subyacentes como diabe-

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: lejarazu@gmail.com (R. Ortiz-de-Lejarazu).

https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.04.009
0025-7753/© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

tes mellitus (DM), hipertensión, enfermedad renal crónica (ERC) o enfermedad cardiovascular[4]. Diversos estudios han identificado que los pacientes con neoplasias hematológicas, inmunodeficiencias, trasplantes de órgano sólido o en quimioterapia, es decir, los grandes inmunocomprometidos, presentan un mayor riesgo de baja respuesta a la vacunación y de persistencia del virus durante más tiempo al infectarse por SARS-CoV-2. Este aspecto es de importancia clave en la aparición de nuevas variantes del virus. Por otra parte, estos pacientes registran formas más graves de COVID-19, mayor tiempo de hospitalización y mayor mortalidad[5–7]. La pandemia de COVID-19 ha afectado con mayor incidencia a los pacientes inmunodeprimidos por su respuesta inmunitaria deficiente a la infección y a la vacunación, y por sus comorbilidades[8]. Actualmente, resulta difícil cuantificar la población de personas inmunodeprimidas en España. Sin embargo, según la Organización Nacional de Trasplantes, se realizaron 5.385 trasplantes de órgano sólido en España, sobre todo, trasplante renal[9] y 3.630 trasplantes de progenitores hematopoyéticos[10]. Además, la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estima que los cánceres más diagnosticados en España en 2023 serán: colon y recto (42.721), mama (35.001), pulmón (31.282), próstata (29.002) y vejiga (21.694)[11].

Hasta la fecha, se han identificado diversas variantes del virus SARS-CoV-2, entre ellas, la variante ómicron (B.1.1.529) a finales de 2021[12]. Ómicron presentó un elevado impacto para la salud pública y fue considerada por la OMS como variante de preocupación (VOC) dada su elevada transmisibilidad, aunque menor virulencia y su capacidad para evadir total o parcialmente respuestas inmunes a variantes previas[13]. La variante ómicron originó cinco linajes distintos (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5) y fue predominante desde marzo hasta junio de 2022. En octubre de 2022 se detectó la circulación de la variante BQ.1 y otros sublinajes próximos, responsables de la enésima onda epidémica de COVID-19[14]. A diferencia de las ondas pandémicas por variantes previas, esta última se caracterizó por una elevada tasa de portadores asintomáticos[15], sintomatología más leve, periodos de incubación y de enfermedad más breves, una menor afectación de las vías respiratorias bajas y menor probabilidad de ingreso hospitalario[16]. Esta reducción de la gravedad en la población se explica por una inmunidad adquirida previa y una atenuación de la virulencia de las variantes y sublinajes ómicron actuales[17].

Los pacientes inmunocomprometidos siguen siendo actualmente una población de riesgo diferenciada, ya que, a su vulnerabilidad de respuesta clínica se suma la dificultad de generar una respuesta protectora mediante la vacunación. Algunos estudios han mostrado que los pacientes inmunocomprometidos presentan un mayor riesgo de hospitalización y muerte en la COVID-19 por la variante ómicron y los linajes posteriores[18,19]. En España, la carga de enfermedad de dichas variantes en pacientes inmunocomprometidos no ha sido todavía adecuadamente revisada y sintetizada, no existiendo una revisión de la evidencia acumulada al respecto. El objetivo del presente estudio fue realizar una revisión sistemática de la literatura para evaluar la carga de la COVID-19 por la variante ómicron en España en pacientes inmunocomprometidos durante la séptima onda epidémica, declarada a partir del 28/3/2022, momento de entrada en vigor de la nueva estrategia de vigilancia[20].

Métodos

La revisión sistemática se registró en PROSPERO (CRD42023425793)[21].

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se revisó la literatura publicada para identificar estudios que evaluaran la carga de la COVID-19 en pacientes inmunocomprometidos, durante el periodo de las variantes ómicron en España. La búsqueda se realizó entre mayo-julio de 2023 en bases de datos electrónicas: PubMed, Cochrane Library y EPICOVIDEHA. Se siguieron las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para el proceso de selección de estudios[22]. La lista de comprobación PRISMA se incluye como Apéndice A del material suplementario.

En la búsqueda se utilizaron las palabras clave relacionadas, títulos de la materia médica y términos de texto siguientes: («SARS-CoV-2» OR COVID OR Omicron) en el título AND (Spain OR Spanish OR español OR España) en el texto completo AND (immunocompromis* OR immunosuppress* OR «hematologic malignan*» OR «hematologic neoplasm*» OR oncohematologic* OR «solid transplant*» OR «onco hematologic*» OR immunodeficient* OR «bone marrow transplant*» OR HSCT OR «CAR T cell therapy» OR Rituximab OR «Anti CD20» OR mAbs OR azathioprine OR Imuran OR mycophenolate OR Belimumab OR Anakinra OR Infliximab OR Abatacept OR Ibrutinib OR Secukinumab OR Tofacitinib OR chemotherap*) en el título, el resumen o las palabras clave AND («2022/04/01»[Fecha de Publicación]: «2023/04/01»[Fecha de Publicación]). La decisión de seleccionar estudios con fechas de infección o estudios realizados entre 01/04/2022 y 01/04/2023 se ejecutó con el objetivo de acotar la población infectada por la variante ómicron.

Selección de estudios

Se seleccionaron los estudios con datos originales sobre la carga de la COVID-19 en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo ensayos clínicos (EECC) aleatorizados (fase III y IV), estudios de cohortes/casos y controles, estudios transversales, estudios ecológicos, estudios comparativos, etc. con datos cuantitativos o cualitativos con fecha de infección por SARS-CoV-2 o fecha de estudio situada entre 01/04/2022 y 01/04/2023, incluyéndose publicaciones en inglés o español con resúmenes disponibles.

Se excluyeron los protocolos Cochrane y los EECC sin resultados publicados, así como los estudios realizados fuera de España y los multicéntricos que no proporcionaban datos desglosados para España.

Dos revisores examinaron de forma independiente todos los títulos para comprobar su relevancia, eliminaron duplicados y confirmaron los criterios de elegibilidad en una hoja de recogida de datos. Cualquier desacuerdo entre los dos revisores principales fue resuelto por un tercero. El Apéndice B muestra los estudios excluidos y las razones de exclusión.

Medición de resultados

Para cada manuscrito se recogió en un formulario estandarizado: la incidencia acumulada de la enfermedad tras un año desde la vacunación, las hospitalizaciones, los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), el requerimiento de oxígeno, la mortalidad, la sintomatología, neumonía, los factores de riesgo de infección, el título de anticuerpos (inmunoglobulina G contra el dominio de unión de receptor [IgG-RBD] e inmunoglobulina A contra el dominio de unión de receptor [IgA-RBD]) y otros signos y síntomas clínicos de interés.

Durante la extracción de datos se detectó la ausencia de grupos control comparadores de pacientes no inmunocomprometidos. Por ello, se revisaron datos de estadísticas generales de la población de España relativos a la mortalidad, hospitalizaciones e ingresos en la UCI, para extraer información sobre las variables de estudio en la población general y para el mismo periodo de estudio (tabla 1)[3,23]. Para poder establecer la comparación entre los datos de la población inmunocomprometida frente a la población general se estimaron los intervalos de confianza del 95% para la población de referencia y

Tabla 1
Datos poblacionales en España durante el periodo de estudio (01/04/2022 a 31/03/2023)

	Denominador (n.° de casos confirmados de COVID-19)[2]	Numerador (casos de cada variable analizada)	Porcentaje casos /total casos	IC 95%	IC 95% *lower bound*	IC 95% *upper bound*	DE	Z	Margen de error		
Casos de mortalidad por COVID-19[3]	2.247.173	17.885	0,80%	0,78 a 0,81%	0,780%	0,810%	0,006%	1,96	0,01%	99,20%	2.247.173
Casos con ingreso en hospitalización convencional[23]		198.954	8,85%	8,82 a 8,89%	8,820%	8,890%	0,019%	1,96	0,04%	91,15%	2.247.173
Casos totales con ingreso en UCI[23]		10.560	0,47%	0,46 a 0,48%	0,460%	0,480%	0,005%	1,96	0,01%	99,53%	2.247.173
Casos con ingreso en UCI con respirador[23]		9.164	0,41%	0,4 a 0,42%	0,400%	0,420%	0,004%	1,96	0,01%	99,59%	2.247.173
Casos con ingreso en UCI sin respirador[23]		1.396	0,06%	0,06 a 0,07%	0,060%	0,070%	0,002%	1,96	0,00%	99,94%	2.247.173

COVID-19: enfermedad de coronavirus de 2019; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; n: tamaño de la muestra; Z: Puntuación Z; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; q: valor de cuantil.

se analizó si los resultados obtenidos en los estudios se encontraban dentro de estos intervalos de referencia o no.

Evaluación de calidad de los estudios incluidos

Dos revisores independientes analizaron la calidad de los estudios con *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT)[24] para evaluar el riesgo de sesgo. En caso de desacuerdo, un tercero evaluó la calidad del estudio discordante.

Resultados

Descripción y características de los estudios

Se identificaron 198 resultados en PubMed, 11 en la base EPICOVIDEHA y seis en Cochrane Library. De estos 215, se eliminaron siete duplicados. Después de una revisión inicial del título y resumen, 155 artículos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de selección (Apéndice B. Material suplementario). Paralelamente se identificaron dos estudios a través de otros métodos (fig. 1). Tras cotejar los artículos preseleccionados con los criterios de elegibilidad se seleccionaron cinco artículos para la revisión sistemática[25–29]. En la figura 1 se observa el flujo de selección de artículos según PRISMA y los motivos de exclusión[22].

En la tabla 2 se muestran las características de los estudios y de la población incluidos.

Evaluación de la carga clínica en pacientes inmunodeprimidos

En la tabla 3 se muestran los resultados de salud de la población inmunocomprometida con COVID-19 grave o persistente descrita en los estudios seleccionados y las estadísticas de la población general infectada por COVID-19 en España durante el periodo de estudio (01/04/2022-31/03/2023). Todos los pacientes inmunocomprometidos afectados por COVID-19 por variantes del periodo de predominancia de ómicron presentaron una sintomatología más leve o moderada[25–29] respecto a variantes anteriores; no obstante, estos estudios también mostraron que la infección con esta variante iba asociada a una carga clínica importante con tasas más elevadas de hospitalización, ingreso en la UCI y mortalidad que en la población general. De esta forma, los datos relativos a la hospitalización mostraron tasas significativamente más altas en la población inmunodeprimida que en la población general (entre el 9,4-100% vs. 8,82-8,89%)[25,27,29].

Carga clínica en el paciente oncohematológico

El paciente oncohematológico sufre un inmunocompromiso debido a la propia enfermedad y los tratamientos administrados para su control.

En España el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH-TC), realizó el registro VACUNHEM para determinar la carga en función de la enfermedad. El estudio de cohortes prospectivo multicéntrico demostró una tasa de hospitalización del 18%, y otra de mortalidad del 1,9% durante la circulación de linajes ómicron (n = 203)[25]. El análisis multivariante identificó la mayor incidencia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (29%) tratados con corticoides (24,5%)[25].

Piñana et al. en un análisis adicional del registro VACUNHEM, estudiaron la tasa de ingreso en la UCI y observaron tasas significativamente más altas entre los pacientes con trasplante alogénico comparados con población general (1,9% vs. 0,46-0,48%)[27,29]. En dichos pacientes, el análisis multivariante identificó como factores de riesgo significativos tanto el tratamiento inmunosupresor durante la vacunación (p = 0,028), como la intensidad de acondicionamiento reducida (p = 0,011). Además, dicho análisis mostró otros factores de riesgo para la infección por SARS-CoV-2 como la ausencia de infección por SARS-CoV-2 previa a la vacunación (p = 0,01), terapia con glucocorticoesteroides coincidente con la vacunación (p = 0,03), enfermedad activa de injerto contra huésped (EICH) coincidente con la vacunación (p = 0,047) o niveles de IgG < 250 *binding antibody units* (BAU)/mL a los seis meses de la vacunación (p = 0,002)[27].

Carga clínica en el paciente trasplantado renal

La baja respuesta humoral en el paciente con ERC y, en particular, en el trasplantado renal (TR) ha conducido a la recomendación de sucesivas dosis de refuerzo vacunal en estos pacientes. La mayoría de los estudios han focalizado los resultados en TR mediante su respuesta inmune humoral. El estudio SENCOVAC, el más importante publicado hasta la fecha, analizó durante el primer año de vacunación en España la respuesta humoral tras las sucesivas dosis de vacuna (28 días [n = 301], tres meses [n = 3.439], seis meses [n = 1.018] y 12 meses [n = 4.079])[28,30]. En el último reporte, publicado a finales del 2022, se demostró que hasta el 9% de los pacientes TR presentaban una respuesta humoral negativa (tasa de anticuerpos inferior a 32 BAU/mL) tras cuatro dosis de la vacuna[30,31]. El análisis demostró que entre los factores asociados a desarrollar un menor título de anticuerpos se incluía la prescripción de tratamiento con esteroides y micofenolato de mofetilo[31]. Especialmente

Tabla 2
Características de los estudios incluidos y la población descrita en los mismos. Descripción de la población inmunocomprometida

Referencia del estudio	Diseño	n población total del estudio			Población inmunocomprometida infectada por SARS-CoV-2											
	N.° de pacientes total estudio	N.° de pacientes infectados por SARS-CoV-2	N.° de pacientes infectados por SARS-CoV-2 variante ómicron	Periodo de estudio	Población inmunocomprometida,	Tratamiento COVID-19 % (n)	Sexo, %	Edad (años)	Comorbilidades, % (n) (m, rango) o (m, DE)	Tiempo posintervención (meses)	Terapia inmunosupresora (IS) % (n)	Vacunación (%)	1ª y 2ª dosis Tipo de vacuna y n.° de pacientes	SARS-CoV-2 previo, n (%) 3ª dosis Tipo de vacuna y n.° de pacientes	MMAT	
Quiroga, et al.[28], 2022	Multicéntrico, observacional y prospectivo	164	2	2	ND	Diálisis peritoneal: 100% (2)	ND	ND	ND	Enfermedad renal crónica (con diálisis peritoneal)	ND	No	100%: (1 paciente) mRNA-1273 (Moderna) (1 paciente) BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	50%: (1 paciente) BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	No mencionado	60
Piñana, et al.[25], 2023	Estudio de cohortes	1.551	266	203	04/2022 - 07/2022	LMA: 18% (9); SMD: 18,8% (22); LNH cél. B: 18,8% (49); LNH cél. T: 33,3% (5), trastornos de células plasmáticas: 19,5% (32); LLC: 26,8% (44); LH 13,8% (9); SMC: 9,4% (12); trastornos no malignos 29% (5); Allo-HSCT 12,3% (53); ASCT 19% (23); CAR-T 13,6% (3) #	ND	♂ 18,9% ♀ 81,1% #	62 (19-97) #	ND	ND	Inmunosupresores durante la vacunación 19,8% (64); corticoesteroides durante la vacunación 23,3% (65); daratumumab 21,1% (11); venetoclax 37,5% (6); Anticuerpo monoclonal anti-CD20 18,5% (50); Terapia iBTK 25,3% (17); Terapia ITK 24,5% (12); Lenalidomida 24% (31); Ruxolitinib 6% (1) #	100% (266 pacientes) mRNA-1273 (Moderna) 189, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) 68, vector adenoviral 9. #	69% (185 pacientes): mRNA-1273 (Moderna) 133 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) 50 vector adenoviral 2 #	14 (10,8%) #	80

Tabla 2
(*continuación*)

Referencia del estudio	Diseño	n población total del estudio			Población inmunocomprometida infectada por SARS-CoV-2											
	N.º de pacientes total estudio	N.º de pacientes infectados por SARS-CoV-2	N.º de pacientes infectados por SARS-CoV-2 variante ómicron	Periodo de estudio	Población inmuno-comprome-tida,	Trata-miento COVID-19 % (n)	Sexo, %	Edad (años)	Comorb-ilidades, % (n) (m, rango) o (m, DE)	Tiempo posinter-vención (meses)	Terapia inmunosu-presora (IS) % (n)	Vacunación (%)	1ª y 2ª dosis Tipo de vacuna y n.º de pacientes	SARS-CoV-2 previo, n (%) 3ª dosis Tipo de vacuna y n.º de pacientes	MMAT	
Barrios, et al.[26], 2022	Caso clínico	1	1	1	ND	Trasplante renal	ND	♀ 100%	∼50	Glomerulo-nefritis mielo-proliferativa con enfermedad renal crónica. Trombofilia con trombosis venosa de la extremidad inferior izquierda. Infección por VPH con lesión intraepitelial de cérvix de bajo grado	ND	Mantenimiento con prednisona (5 mg/día) y micofenolato (1 g/día) y tacrolimús	100%: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	100%: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	No	40
Piñana, et al.[27], 2023	Estudio de cohortes prospectivo, observacio-nal, multicéntrico	429	53	39	27/12/2021 - 07/2022	Allo-SCT	ND	♂ 62,3% ♀ 37,7% #	55 (16-78) #	LMA: 39,7% (21); LLA: 9,5% (5); SMD 13,3% (7); LNH cél. B: 7,6% (4); LNH cél. T: 5,8% (3); trastornos de células plasmáticas 3,9% (2); LH: 9,5% (5); NMC: 3,9% (2); anemia aplásica 7,7% (4) #	ND	Inmunosu-presores durante la vacunación 52,8% (28); EICH activo 39,6% (21); CS durante vacunación 18,9% (10); Lenalidomida 1,9% (1), terapia ruxolitinib 7,5% (4) #	100% (53 pacientes) mRNA-1273 (Moderna) 43 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) 6 vector adenoviral 4 #	77,4% (41 pacientes) mRNA-1273 (Moderna) 37 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) 4 #	0	80
		121	23	13		ASCT	ND	♂ 60,9% ♀ 39,1% #	61 (19-79) #	LMA: 4,3% (1); LNH cél. B: 4,3% (1); LNH cél. T: 4,3% (1), trastornos de células plasmáticas 65,3% (15); LH: 21,8% (5) #		Inmunos-upresores durante la vacunación 69,6% (16); CS durante la vacunación 34,8% (8); lenalidomida 56,5% (13) #	100% (23 pacientes) mRNA-1273 (Moderna) 15; BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) 7; vector adenoviral 1 #	95,7% (22 pacientes); mRNA-1272 (Moderna) 14; BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) 8 #	2 (8,7%) #	

Tabla 2
(*continuación*)

Referencia del estudio	Diseño	n población total del estudio			Población inmunocomprometida infectada por SARS-CoV-2										
	N.° de pacientes total estudio	N.° de pacientes infectados por SARS-CoV-2	N.° de pacientes infectados por SARS-CoV-2 variante ómicron	Periodo de estudio	Población inmunocomprometida,	Tratamiento COVID-19 % (n)	Sexo, %	Edad (años)	Comorbilidades, % (n) (m, rango) o (m, DE)	Tiempo posintervención (meses)	Terapia inmunosupresora (IS) % (n)	Vacunación (%) 1ª y 2ª dosis Tipo de vacuna y n.° de pacientes	Vacunación (%) 3ª dosis Tipo de vacuna y n.° de pacientes	SARS-CoV-2 previo, n (%)	MMAT
		22	3	3		CAR-T	ND	♂ 66,7% ♀ 33,3% #	59 (26-78) #	LNH cél. B: 33,3% (1); trastornos de células plasmáticas: 33,3% (1); LLC: 33,3% (1) #		No	100% (3 pacientes) mRNA-1273 (Moderna) 3 #	66,7% (2 pacientes) mRNA-1273 (Moderna) 2 #	0
Alonso et al. [29], 2023	Estudio de cohortes retrospectivo	141	63	ND	01/01/2022 -31/12/2022	Con trasplante renal con tratamiento ambulatorio	Sotrovimab	♂ 42,9% ♀ 57,1% #	60,2 (15,3) #	Alto % de enfermedad renal crónica. Diabetes mellitus (41,3%) #	121 #	ND	Pauta de vacunación completa según Ministerio Sanidad en el momento de infección: 84,1% #	2 (1,9%) #	80
			34				Remdesivir	♂ 52,9% ♀ 47,1% #	57,4 (14,7) #	Alto % de enfermedad renal crónica. Diabetes mellitus (34,4%) #	58 #	ND	Pauta de vacunación completa según Ministerio Sanidad en el momento de infección: 78,1% #		
			10				Molnupiravir	♂ 70% ♀ 30% #	62 (10,4) #	Alto % de enfermedad renal crónica. Diabetes mellitus (30%) #	37,1 #	ND	Pauta de vacunación completa según Ministerio Sanidad en el momento de infección: 100% #		
			34			Con trasplante renal sin tratamiento ambulatorio	No	♂ 52,9% ♀ 47,1%#	63,1 (13,2) #	Alto % de enfermedad renal crónica. Diabetes mellitus (35,5%) #	54 #	ND	Pauta de vacunación completa según Ministerio Sanidad en el momento de infección: 78,8% #	1 (2,9%) #	

Allo-HSCT: trasplante alogénico de células madre; ASCT: trasplante autólogo de células madre; CAR-T: receptor de antígeno quimérico de células T; CD20: cluster de diferenciación 20; COVID-19: enfermedad de coronavirus de 2019, CS: corticoesteroides; DE: desviación estándar; EICH: enfermedad de injerto contra huésped; iBTK: inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton; ITK: inhibidores de tirosina cinasa; IS: inmunosupresor; LH: linfoma de Hodgkin; LLA: leucemia linfocítica aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; LNH: linfoma no-Hodgkin; m: media; MMAT: herramienta de evaluación de métodos mixtos; mRNA: ácido ribonucleico mensajero; n: número; ND: no disponible; NMC: neoplasia mieloproliferativa crónica; SARS-CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo 2; SMC: síndrome mieloproliferativo crónico; SMD: síndrome mielodisplásico; VPH: virus del papiloma humano.
Estos datos corresponden a la población infectada por SARS-CoV-2, sin especificar variantes. El estudio no proporciona los datos para la variante ómicron.

Tabla 3
Factores de riesgo y resultados en salud de la población inmunocomprometida con COVID-19

Referencia	Piñana *et al.*, 2023[25]			Quiroga *et al.*, *2022*[28]	Piñana *et al.*, 2023[27]	Barrios *et al.*, 2022[26]	Alonso *et al.*, 2023[29]			Ministerio de Sanidad[3,23]
N.° pacientes	53	23	3	2	203	1	107	34	p valor	Estadísticas de la población de personas infectadas por COVID-19 en España durante el periodo del estudio (01/04/2022-31/03/2023) (IC 95%) ND
Población inmunocomprometida	Allo-SCT	ASCT	CAR-T	Diálisis peritoneal	Pacientes oncohematológicos y/o terapia inmunosupresora	Trasplante renal y tratamiento inmunosupresor	Trasplante renal con tratamiento ambulatorio	Trasplante renal sin tratamiento ambulatorio		
Factores de riesgo infección	IS durante la vacunación (p=0,028)	IS durante la vacunación (p=0,7)	ND	ND	Leucemia linfocítica crónica y tratamiento con corticoides durante la vacunación	Tratamiento inmunosupresor durante 20 años	No tener tratamiento ambulatorio previo. Los pacientes ingresados sin tratamiento previo tenían factores de riesgo para desarrollo de COVID-19 grave similares a los del grupo tratado ambulatoriamente:			
	Intensidad acondicionamiento reducida (p=0,011)						Diabetes mellitus (p=0,792)			
	No pre-vacuna COVID-19 (p=0,010)	No pre-vacuna COVID-19 (p=0,6)					Tiempo post-TR (p=0,932)			
	Vacuna Adenoviral-vector-based (tendencia) (p=0,090)	Tipo de vacuna (p=0,4)					Edad (p=0,211)			
	Tomar CS durante la vacunación (p=0,030)	Tomar CS durante la vacunación (p=0,3)					FGe (filtrado glomerular estimado según la ecuación CKD-EPI) (p=0,093)			
	Tomar GvHD durante la vacunación (p=0,0470)						COVID-19 previa (p=0,162) y vacunación contra COVID-19 (p=0,190)			
	Niveles de IgG reactivo < 250 BAU/mL (p=0,002) (6 meses)	Niveles de IgG reactivo < 250 BAU/mL (p=0,900) (6 meses)					Seroconversión (> 259 BAU/ml) (p=0,123)			
							Profilaxis preexposición con tixagevimab/cilgavimab (p=0,479)			

Tabla 3
(*continuación*)

Mortalidad (%)	0,00%	0,00%	0,00%	0	1,90%	0	(a) 0,00	(b) 0,00	(c) 0,00	16,70	<0,001	0,78% - 0,81%
Hospitalizaciones (%)	9,40%	1,70%	33,30%	0	17,00%	0	3,10	0,00	10,00	100,00	<0,001	8,82% - 8,89%
UCI (%)	1,90%	0,00%	0,00%	0	0,50%	ND	ND	ND	ND	ND	NA	0,46% - 0,48%
Incidencia acumulada después de un año de la vacunación (%)	14,40%	21,00%	14,00%	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND
Título anticuerpos (IgG-RBD)	Infectados: 202 BAU/mL No infectados: 1.854 BAU/mL p= 0,001 (6 meses)	Infectados: 2.500 BAU/mL No infectados: 1.844 BAU/mL p= 0,900 (6 meses)	ND	Paciente 1: preCOVID: 1.065 mUI/L postCOVID: 6.599 mUI/L Paciente 2: preCOVID: 3.135 mUI/L postCOVID: 10.000 mUI/L	ND	preCOVID 0,100 OD ratio postCOVID 0,800 OD ratio	353,0 BAU/ml	1504,4 BAU/ml	2124,5 BAU/ml	ND	NA	
Título anticuerpos (IgA-RBD)	ND	ND	ND	Aumento postcovid vs. post dosis	ND	preCOVID 0,1 OD ratio postCOVID 7,7 OD ratio	ND	ND	V	ND	NA	
Neumonía (%)	9,40%	13,00%	33,30%	No mencionado	16,70%	0	ND	ND	ND	ND	NA	
Síntomas (%)	54,70%	39,00%	66,70%	100%, síntomas moderados	60,00%	100%, síntomas leves	100%, Leves/ moderados con 3,1% de progresión a grave	100%, Leves/ moderados sin progresión a grave	100%, Leves/ moderados con 10% de progresión a grave	ND	NA	
Requerimiento de oxígeno (%)	7,50%	0,00%	33,30%	ND	13,00%	0	ND	ND	ND	ND	NA	0,40% -0,42%
Otros	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Clínica respiratoria (%)					
							81,00	84,80	80,00	ND	NA	
							Disnea (%)					
							3,20	6,10	0,00	ND	NA	
							Clínica digestiva (%)					
							7,90	9,10	0,00	ND	NA	
							Seroconversión (>259 BAU/ml) (%)					
							34,90	71,90	80,00	32,30	0,12	
							Fiebre (%)					
							30,20	33,00	10,00	ND	NA	

Allo-HSCT: trasplante alogénico de células madre, ASCT: trasplante autólogo de células madre, BAU: unidades de unión a anticuerpo, CAR-T: Receptor de antígeno quimérico de células T, COVID-19: enfermedad de coronavirus de 2019, CS: corticoesteroides, CKD-EPI: Colaboración epidemiológica de la enfermedad crónica renal, FGe: filtrado glomerular estimado, IgG: inmunoglobulina G, IgA: inmunoglobulina A, IS: inmunosupresores, NA: no aplica, ND: no disponible, OD: densidad óptica, RBD: dominio de unión al receptor, TR: trasplante renal, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. (a)Sotrovimab (b) Remdesivir (c) Molnupiravir.

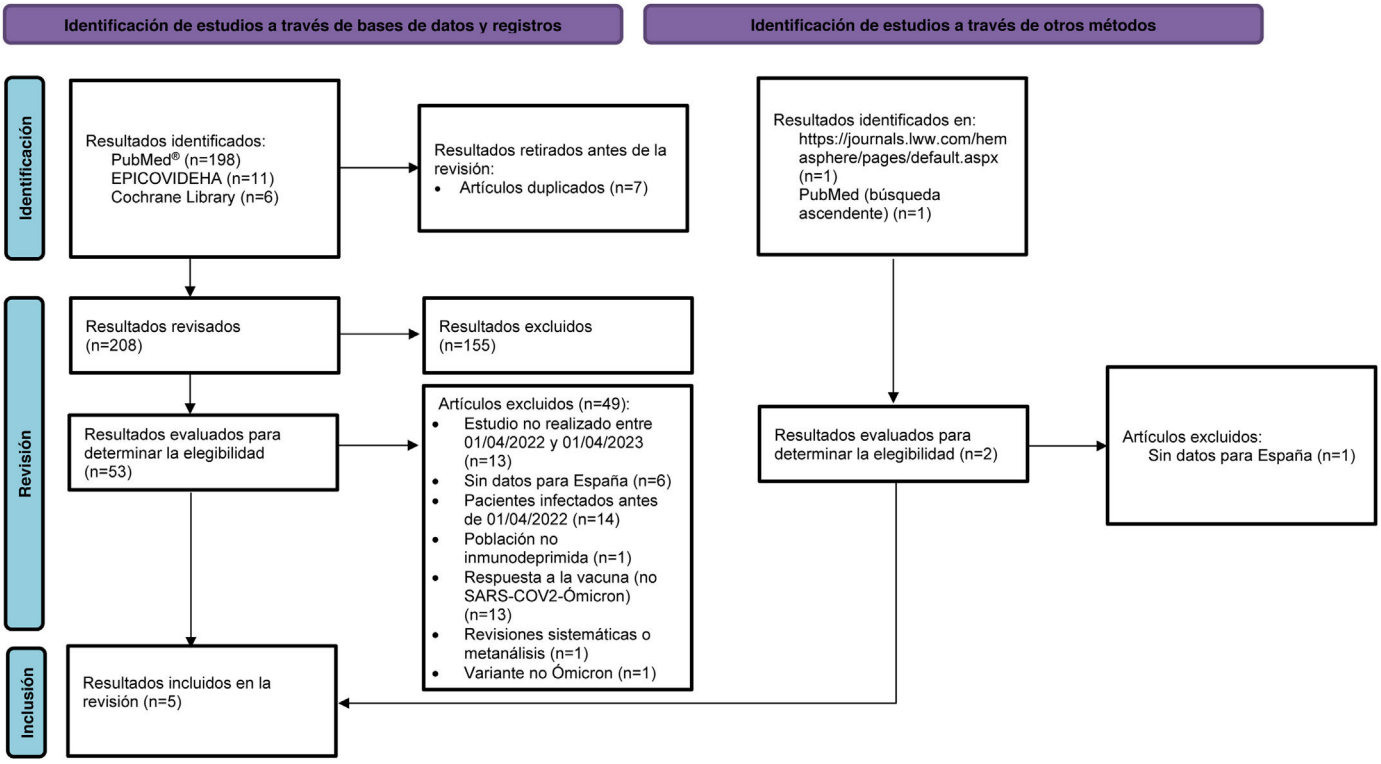

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la selección de publicaciones. Adaptado de Page et al[22].
n: número; PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses;* SARS-CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo 2.

preocupante es la situación de los pacientes con respuesta humoral persistentemente negativa que no seroconvierten, ni siquiera, tras recibir las dosis de refuerzo, puesto que son en su mayoría TR[30].

La necesidad de proteger al paciente con TR, incluso durante la circulación de linajes ómicron, se demuestra en otro estudio retrospectivo sobre la carga de enfermedad en 141 pacientes con TR de una serie recogida entre enero y diciembre del 2022. Dichos pacientes presentaron COVID-19 grave en el momento del ingreso hospitalario, a excepción de tres de ellos que habían recibido tratamiento ambulatorio previo con anticuerpos monoclonales. La mortalidad alcanzó el 16,7% en aquellos que no habían recibido tratamiento ambulatorio[29], mostrando una tasa 20 veces superior a la notificada en la población general (0,78-0,81%)[3,29]. Más del 80% de los pacientes con TR tratados ambulatoriamente experimentaron síntomas respiratorios[29].

Alonso et al., al investigar el impacto del tratamiento ambulatorio con anticuerpos monoclonales, observaron que un reducido número de pacientes (n = 107) requirieron hospitalización, y ninguno de ellos falleció, contrastando notablemente con el 100% de hospitalizaciones y la tasa de mortalidad registrada en aquellos que no recibieron tratamiento ambulatorio. Cabe destacar que los pacientes ingresados sin tratamiento previo (n = 34) tenían factores de riesgo para desarrollo de COVID-19 grave similares a los del grupo tratado ambulatoriamente: DM (p = 0,792), tiempo postrasplante (p = 0,932), edad (p = 0,211), filtrado glomerular estimado según la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (FGe) (p = 0,093), COVID-19 previa (p = 0,162), vacunación contra la COVID-19 (p = 0,19), seroconversión (> 259 BAU/mL) (p = 0,123) y profilaxis preexposición con tixagevimab/cilgavimab (p = 0,479)[29].

Evaluación de la calidad

Los resultados de la evaluación de la calidad según el modelo MMAT se muestran resumidos en la tabla 2. En todos los estudios seleccionados, se respondió afirmativamente a las preguntas de selección. La evaluación de calidad reveló que la mayoría de los estudios cumplían con criterios de representatividad, mediciones adecuadas y datos completos. Sin embargo, en algunos estudios no se consideraron factores de confusión. La puntuación global de la calidad de los estudios fue «alta» en tres de ellos (80%), «media» en uno (60%) y «baja» en el restante (40%). Se incluyeron todos los estudios independientemente de su calidad metodológica.

Discusión

Esta es la primera revisión sistemática publicada de datos españoles en la que se analiza el impacto de la variante ómicron en el paciente inmunocomprometido. El análisis realizado demuestra que, a pesar de que ómicron es una variante menos virulenta, las consecuencias de COVID-19 en los pacientes inmunocomprometidos son especialmente relevantes.

Los pacientes inmunocomprometidos constituyen una población heterogénea que incluye situaciones clínicas diversas como las neoplasias hematológicas, receptores de trasplante de órgano sólido, pacientes con terapias tratamiento de linfocitos T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias (p. ej., infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), y aquellos que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores[7]. Estas poblaciones con una respuesta inmunitaria alterada son más vulnerables que la población general generando una carga de enfermedad substancial en pacientes que además consumen o han consumido una gran cantidad de recursos sanitarios.

Los factores que aumentan el riesgo de desarrollar COVID-19 grave en la población general (edad avanzada, enfermedades subyacentes: ERC, enfermedad cardiovascular y DM) son también factores de riesgo con presencia significativa en la población

inmunocomprometida[4]. De hecho, en el presente estudio, muchos de los pacientes presentaban comorbilidades adicionales (DM, ERC o multimorbilidades) que *per se,* incrementan más el riesgo intrínseco derivado de su respuesta inmunitaria deficiente[28,29]. Muchos de los pacientes incluidos estaban en tratamiento activo con fármacos inmunosupresores, habiéndose descrito que tratamientos como terapias reductoras o supresoras de los linfocitos T (inhibidores de la calcineurina –ciclosporina, tacrolimús–, micofenolato mofetilo, belatacept) o terapias reductoras de los linfocitos B (rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab) se han asociado con más probabilidad de muerte por COVID-19[32,33].

Todos los pacientes incluidos en esta revisión experimentaron mayoritariamente una infección por COVID-19 de sintomatología leve[25–29]. Esta menor gravedad de la enfermedad puede deberse en parte a la extensiva vacunación de la población en el momento de aparición de la variante ómicron. Sin embargo, aunque más del 80% de la población total de los trasplantados de progenitores hematopoyéticos autólogos o alogénicos y CAR-T había recibido tres dosis de vacuna, hasta un 12,4%, 19% y 13,6%, respectivamente, se contagiaron por SARS-CoV-2[27]. Además, hasta un 10% de los pacientes con TR y tratamiento ambulatorio con molnupiravir frente a COVID-19, vacunados con pauta completa, mostraron progresión a enfermedad grave[29] y tasas de hospitalización, ingreso en la UCI y mortalidad más elevadas que en la población general. Por otro lado, en pacientes inmunocomprometidos también se observa una disminución significativa de los títulos de anticuerpos de tres a seis meses después de la vacunación inicial y las dosis de refuerzo[34]. En el estudio de Piñana et al. se ha descrito que las infecciones por SARS-CoV-2 son más frecuentes en pacientes con títulos de anticuerpo < 250 BAU/mL que en aquellos con títulos ≥ 250 BAU/mL[27]. Además, esta diferencia se mostró significativa a partir de los seis meses de la vacunación. En el estudio hubo casos de infección en pacientes con valores > 250 BAU/mL, pero significativamente menos que en el grupo < 250 BAU/mL a partir de los seis meses de la vacunación.

Los EECC pivotales que evaluaron la seguridad y eficacia de las vacunas frente al SARS-CoV-2 no incluyeron en su mayoría a pacientes inmunocomprometidos[35–37]. Sin embargo, datos de estudios observacionales posteriores han demostrado que una significativa proporción de los pacientes inmunocomprometidos necesitan un mayor número de dosis para obtener títulos de anticuerpos compatibles con la protección humoral. A pesar de ello, hasta un 46% de los pacientes receptores de órganos sólidos no presentan respuesta ante una segunda dosis[38,39]. En pacientes con neoplasias hematológicas, el número de casos de COVID-19 graves o críticos es significativamente menor después de administrar la cuarta dosis de vacunación[40]. Por ello, las recomendaciones sanitarias nacionales indican administrar cuatro dosis de vacuna en pacientes inmunodeprimidos[31]. Aun así, los pacientes TR presentan respuestas subóptimas a la cuarta dosis de vacunación, con una tasa de hasta el 10% de no respondedores[30,31,41]. En consecuencia, puede ser crucial considerar la posibilidad de llevar a cabo un seguimiento más frecuente entre las dosis recomendadas, ya que parece que simplemente vacunar anualmente a los pacientes con niveles de anticuerpos bajos o a aquellos que los pierden tempranamente podría no ser suficiente[42].

En línea con estos datos en el espectro de la ERC, los pacientes TR han demostrado mayor vulnerabilidad a la infección por SARS-CoV-2 y una respuesta subóptima a la vacunación. En España, el Registro COVID-19 de la Sociedad Española de Nefrología (SEN), demostró que pese a la vacunación sistemática de los pacientes con ERC (incluyendo hemodiálisis, diálisis peritoneal y TR) y al descenso de la virulencia del linaje ómicron, la mortalidad ha persistido más elevada que en la población general, especialmente en la cohorte de trasplantados renales[43]. Los factores asociados a esta vulnerabilidad incluyen el estado de inmunosupresión inherente a la ERC, la extensa comorbilidad que exhiben estos pacientes y la necesidad de prescribir fármacos inmunosupresores[31,44].

Por otro lado, Cazorla et al. han publicado recientemente la efectividad de administrar una quinta dosis de la vacuna a pacientes TR, demostrando que, aunque permite aumentar la tasa de anticuerpos y reducir el porcentaje de pacientes seronegativos, no llega a proteger a todos[41].

Análogamente, los estudios que han evaluado la inmunidad celular demuestran una disminución en la respuesta tras las sucesivas dosis de la vacunación frente a SARS-CoV-2[45].

Además de la vacuna y los anticuerpos monoclonales como estrategias de prevención, se han ensayado otras estrategias terapéuticas como el tratamiento antiviral con nirmatrelvir/ritonavir en pacientes con COVID-19. De un total de 1.859 pacientes incluidos, el 47,9% (479) enfermaron por la variante ómicron. En este estudio, los pacientes con neoplasias hematológicas tenían más probabilidades de recibir nirmatrelvir/ritonavir cuando presentaban sintomatología extrapulmonar o una segunda dosis de refuerzo de la vacuna al inicio de la COVID-19, frente a la enfermedad pulmonar crónica y la obesidad. La tasa de mortalidad en los pacientes tratados con nirmatrelvir/ritonavir fue inferior a la de aquellos con otras terapias dirigidas distintas[46]. Es importante señalar a este respecto, que los pacientes TR no pueden ser tratados con nirmatrelvir/ritonavir debido a su ERC y estar polimedicados, lo cual les deja en una situación de vulnerabilidad fisiológica y terapéutica[47].

Otros antivirales administrados en el mismo contexto, como el molnupiravir, no ha demostrado diferencias significativas en términos de hospitalización, supervivencia y mortalidad, aunque este antiviral presenta un perfil de interacciones farmacológicas más favorable[48].

En cuanto a las terapias preexposición, existen diversos estudios que describen la efectividad de estas en distintas poblaciones de pacientes inmunocomprometidos, que no presentan una respuesta inmunitaria adecuada a la vacunación, demostrando que el uso profiláctico de anticuerpos monoclonales combinados para la COVID-19 puede detener la progresión a enfermedad grave[49].

Esta revisión pone de manifiesto que mientras que todos los pacientes sin tratamiento con anticuerpos monoclonales fueron hospitalizados por COVID-19, solo un bajo porcentaje de aquellos que lo recibieron requirieron hospitalización. Además, la tasa de mortalidad llegó a ser significativamente alta en los que no recibieron monoclonales frente a la tasa nula reportada en los pacientes a los que sí se les administró[29]. Hasta hace pocos meses, había diversos tratamientos con anticuerpos monoclonales aprobados para la población inmunocomprometida de uso profiláctico y terapéutico. Sin embargo, en los últimos meses se ha informado de la pérdida de eficacia de casi todos estos fármacos[50].

Los pacientes con inmunosupresión corren el riesgo de presentar infección prolongada por SARS-CoV-2. En concreto, si hablamos sobre pacientes con neoplasias oncohematológicas, surge el término «infección crónica persistente», en la cual el virus desarrolla mecanismos de evasión inmune con excreción viral aumentada, produciendo un daño paulatino pero continuo en las vías respiratorias bajas. Este tipo de enfermedad surge en pacientes generalmente inmunocomprometidos, o bien, por su enfermedad de base (síndromes linfoproliferativos en su mayoría) o bien, por su tratamiento (fundamentalmente, anticuerpos monoclonales anti-*cluster* de diferenciación 20 [CD20]). En la evasión inmune mencionada han sido identificadas mutaciones en las vías ORF-1ab y PL2pro, y otros substratos enzimáticos, lo que podría explicar la falta de inmunogenicidad de este perfil de pacientes a las técnicas de inmunización activas actuales[49] y la aparición de nuevas variantes. Otro aspecto fundamental en los pacientes con neoplasias oncohematológicas es el denominado COVID «*long term*», con una fisiopatología desconocida parcialmente. Este concepto, al contrario del anterior, se refiere a la infección de un paciente que no

desarrolla síntomas, pero con una carga viral positiva persistente. Su incidencia es elevada con la variante ómicron, aunque menor que con otras variantes[51].

Una problemática indirecta de la infección persistente de COVID-19 añadida a las anteriores consideraciones clínicas es que dicha condición clínica de COVID-19 persistente se considera como criterio de exclusión para participar en EECC de terapias nuevas, obligando a retrasar su administración e impactando de manera negativa en el pronóstico de estos pacientes[52].

Por todo lo expuesto, la prevención de la COVID-19 en pacientes inmunodeprimidos debería ser un objetivo clave en las políticas de prevención en la era pospandémica. Durante la etapa ómicron, la combinación tixagevimab-cilgavimab fue el único tratamiento profiláctico distinto de la vacunación, autorizado para la preexposición de COVID-19, que mostró eficacia durante un periodo frente a ciertas variantes ómicron en pacientes inmunocomprometidos[53,54]. En España, la experiencia con tixagevimab-cilgavimab en pacientes con ausencia de respuesta humoral tras las sucesivas dosis de la vacuna, demostró ser segura y efectiva, en la consecución de una tasa de anticuerpos protectores aceptable[55]. La aprobación temprana de dicho tratamiento en otros países permitió evaluar su utilidad durante la fase ómicron. Un metaanálisis de 18 estudios con 25.345 sujetos inmunocomprometidos tratados con estos fármacos, 5.438 de ellos siendo pacientes oncohematológicos, reportó una reducción de la tasa de hospitalización, de UCI y de mortalidad en un 66,19%, 82,13% y 92,39%, respectivamente[56]. Además, otro estudio publicado en Francia incluyendo a 322 pacientes que recibieron tixagevimab-cilgavimab demostró su efectividad frente a ómicron, pero no frente a las variantes BQ.1.1 y XBB[57]. En línea con estos resultados, la Comisión de Salud Pública aprobó la recomendación de uso de tixagevimab-cilgavimab en personas con alto grado de inmunosupresión y en otras personas que no podían vacunarse frente a COVID-19. Sin embargo, la aparición posterior de nuevas variantes frente a las que tixagevimab-cilgavimab no presenta actividad neutralizante, interrumpió la recomendación de su uso en marzo de 2023[58,59]. Por todo esto, aunque las vacunas frente a la SARS-CoV-2 son muy eficaces, sigue siendo necesario usar estrategias adicionales de profilaxis con inmunización pasiva en personas inmunocomprometidas que no responden suficientemente a la vacunación, junto con las ya clásicas medidas no farmacológicas (mascarillas, ventilación, etc.).

Una limitación importante de esta revisión es su periodo de análisis desde abril de 2022 a abril de 2023, lo que podría omitir datos aún no publicados. Otra es la importancia de no considerar a pacientes con VIH independientemente. Sin embargo, los datos disponibles para este estudio con los criterios señalados no nos permitieron incluir resultados específicos para pacientes con VIH debido a la variabilidad clínica entre ellos. La inclusión de estudios exclusivamente españoles resulta en la admisión de cinco estudios, lo cual puede limitar la generalización de conclusiones por la cantidad limitada de datos analizados. Sin embargo, la focalización en la población española puede considerarse una ventaja para proporcionar información relevante y específica que contribuya a la estrategia sanitaria real en España. Además, este estudio se centra en la variante ómicron de COVID-19, por lo que los resultados no pueden extrapolarse directamente para futuras variantes, aunque sean válidas las conclusiones generales. En descargo a estas limitaciones, los datos recopilados muestran de manera insoslayable que la población de inmunocomprometidos españoles será una de las últimas en verse adecuadamente protegida de la emergencia de este nuevo virus.

Esta revisión destaca que, aunque la infección por la variante ómicron de COVID-19 parece menos grave en la población general, sigue siendo preocupante para los pacientes inmunocomprometidos. Las tasas de hospitalización, ingresos en UCI y mortalidad siguen siendo altas en este grupo, lo que subraya la importancia de medidas profilácticas dirigidas específicamente a ellos. Es necesario mantener la recopilación de evidencias y continuar la vigilancia clínico-epidemiológica, profundizando en la identificación de factores pronósticos asociados a la carga de enfermedad COVID-19 en pacientes inmunocomprometidos. Aunque la fase aguda de la pandemia ha terminado, el riesgo de COVID-19 para los inmunodeprimidos sigue siendo alto.

Consideraciones éticas

No aplica

Financiación

Esta publicación ha sido financiada por AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A. Los autores no recibirán honorarios por su participación y autoría.

Conflicto de intereses

Raúl Ortiz-de-Lejarazu ha recibido compensación económica por actividades académicas, ponencias o informes científicos de Abbott, AstraZeneca, bioMerieux, CSL, GSK, Moderna, MSD, Novavax, Pfizer, Roche y Sanofi.

Borja Quiroga es vocal de la SEN y ha recibido pagos por ponencias y financiación para asistir a cursos y congresos por parte de Vifor-Pharma, Astellas, Amgen, Bial, Ferrer, Novartis, AstraZeneca, Sandoz, Laboratorios Bial, Esteve, Sanofi-Genzyme y Otsuka en los últimos 36 meses.

Alberto López García ha recibido pagos por ponencias y financiación para asistir a cursos y congresos por parte de Janssen, Abbvie, Abbot, Roche, Astrazeneca y Beigene en los últimos 36 meses. Ha recibido pagos por asesoría para Janssen, Astrazeneca y Beigene.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. María Fernández-Prada, del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Vital Álvarez Buylla (Asturias) y a la Dra. Patricia Aparicio-Domingo de AstraZeneca por su contribución al estudio y lectura crítica del mismo, no incluidas en autoría por limitación editorial y a Ana Corcuera Sánchez de AstraZeneca y a Inmaculada Molina, Gloria González, Maite Artés y María Ruart de Adelphi Targis, SL por su contribución a la recogida e interpretación de datos, así como la preparación de este manuscrito.

Apéndices. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.04.009.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020; 2021 [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020
2. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Map; 2023 [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en: https://coronavirus.jhu.edu/map.html
3. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad de España. Actualización n. 672. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19); 2023 [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion_672_COVID-19.pdf
4. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at

increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. Lancet Glob Heal. 2020;8:e1003–17, http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30264-3.
5. MacKenna B, Kennedy NA, Mehrkar A, Rowan A, Galloway J, Matthewman J, et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with immune-mediated inflammatory diseases and immune-modifying therapies: a nationwide cohort study in the OpenSAFELY platform. Lancet Rheumatol. 2022;4:e490–506, http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00098-4.
6. Wang Y, Feng R, Xu J, Shi L, Feng H, Yang H. An updated meta-analysis on the association between HIV infection and COVID-19 mortality. AIDS. 2021;35:1875–8, http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000002968.
7. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. J Infect. 2021;82:329–38, http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.022.
8. Shoham S, Batista C, Ben Amor Y, Ergonul O, Hassanain M, Hotez P, et al. Vaccines and therapeutics for immunocompromised patients with COVID-19. EClinicalMedicine. 2023;59:101965, http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101965.
9. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante España 2022; 2022 [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en: https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/DONACION-Y-TRASPLANTE-GENERAL-2022.pdf
10. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de actividad de trasplante de progenitores hematopoyéticos España 2022; 2022 [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en: https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Memoria-TPH-2022-1.pdf
11. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Red Española de registros de Cáncer (REDECAN). Las cifras del cáncer en España 2023; 2023 [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
12. Gao S-J, Guo H, Luo G. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2, a global urgent public health alert! J Med Virol. 2022;94:1255–6, http://dx.doi.org/10.1002/jmv.27491.
13. World Health Organization (WHO). Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern; 2021 [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en: https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern
14. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad de España. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España; 2023 [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20230522.pdf
15. Garrett N, Tapley A, Andriesen J, Seocharan I, Fisher LH, Bunts L, et al. High Rate of Asymptomatic Carriage Associated with Variant Strain Omicron. MedRxiv. 2022, http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.20.21268130, 2021.12.20.21268130.
16. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. Lancet. 2022;399:1618–24, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0.
17. Ssentongo P, Ssentongo AE, Voleti N, Groff D, Sun A, Ba DM, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness against infection, symptomatic and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2022;22:439, http://dx.doi.org/10.1186/s12879-022-07418-y.
18. Nevejan L, Ombelet S, Laenen L, Keyaerts E, Demuyser T, Seyler L, et al. Severity of COVID-19 among Hospitalized Patients: Omicron Remains a Severe Threat for Immunocompromised Hosts. Viruses. 2022;14:2736, http://dx.doi.org/10.3390/v14122736.
19. Turtle L, Thorpe M, Drake TM, Swets M, Palmieri C, Russell CD, et al. Outcome of COVID-19 in hospitalised immunocompromised patients: An analysis of the WHO ISARIC CCP-UK prospective cohort study. PLoS Med. 2023;20:e1004086, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1004086.
20. Equipo COVID-19, RENAVE, CNE, CNM (ISCIII). Informe núm. 180. Situación de COVID-19 en España a 16 de junio de 2023; 2023 [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202023/Informe%20n%C2%BA%20180%20Situaci%C3%B3n%20actual%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2016%20de%20junio%20de%202023.pdf
21. PROSPERO. International prospective register of systematic reviews. Systematic review of the literature on the burden of COVID-19 in immunocompromised patients in Spain; 2023 [consultado 11 Jul 2023]. Disponible en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=425793.
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71, http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71.
23. Ministerio de Sanidad. Datos abiertos de capacidad asistencial; 2023 [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/capacidadAsistencial.htm
24. Pace R, Pluye P, Bartlett G, Macaulay AC, Salsberg J, Jagosh J, et al. Testing the reliability and efficiency of the pilot Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) for systematic mixed studies review. Int J Nurs Stud. 2012;49:47–53, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2011.07.002.
25. Piñana JL, Vazquez L, Calabuig M, López-Corral L, Martin-Martin G, Villalon L, et al. One-year breakthrough SARS-CoV-2 infection and correlates of protection in fully vaccinated hematological patients. Blood Cancer J. 2023;13:8, http://dx.doi.org/10.1038/s41408-022-00778-3.
26. Barrios Y, Alava-Cruz C, Marrero-Miranda D, Matheu V. Early riser specific immune cell response by delayed-type hypersensitivity in a kidney transplant patient vaccinated against COVID-19. BMJ Case Rep. 2022;15:e250509, http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2022-250509.
27. Piñana JL, Martino R, Vazquez L, López-Corral L, Pérez A, Chorão P, et al. SARS-CoV-2-reactive antibody waning, booster effect and breakthrough SARS-CoV-2 infection in hematopoietic stem cell transplant and cell therapy recipients at one year after vaccination. Bone Marrow Transplant. 2023;58:567–80, http://dx.doi.org/10.1038/s41409-023-01946-0.
28. Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, Gansevoort RT, Leyva A, Rojas J, et al. Long-Term Dynamic Humoral Response to SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Patients on Peritoneal Dialysis. Vaccines. 2022;10:1738, http://dx.doi.org/10.3390/vaccines10101738.
29. Alonso M, Villanego F, Vigara LA, Rodríguez ME, Eady M, García A, et al. Experiencia en vida real con terapias frente a COVID-19 leve-moderada en trasplantados renales: ¿cómo tratar a partir de ahora a los pacientes con enfermedad renal crónica? Nefrología. 2023;44:313-458, http://dx.doi.org/10.1016/J.NEFRO. 2023.06.007.
30. Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, De Sequera P. Lessons from SENCOVAC: a prospective study evaluating the response to SARS-CoV-2 vaccination in the CKD spectrum. Nefrologia (Engl Ed). 2022;43:676–87, http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2022.12.006.
31. Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, Mantecon CJJ, Perez VOG, Bordils A, et al. Humoral response after the fourth dose of the SARS-CoV-2 vaccine in the CKD spectrum: a prespecified analysis of the SENCOVAC study. Nephrol Dial Transplant. 2023;38:969–81, http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfac307.
32. Sharifian-Dorche M, Sahraian MA, Fadda G, Osherov M, Sharifian-Dorche A, Karaminia M, et al. COVID-19 and disease-modifying therapies in patients with demyelinating diseases of the central nervous system: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. 2021;50:102800, http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.102800.
33. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. Ann Rheum Dis. 2021;80:930–42, http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219498.
34. Einbinder Y, Perl J, Nacasch N, Bnaya A, Shavit L, Erez D, et al. Humoral Response and SARS-CoV-2 Infection Risk following the Third and Fourth Doses of the BNT162b2 Vaccine in Dialysis Patients. Am J Nephrol. 2022;53:586–90, http://dx.doi.org/10.1159/000525309.
35. Wallace M, Moulia D, Blain AE, Ricketts EK, Minhaj FS, Link-Gelles R, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine in Adults Aged ≥18 Years and Considerations for Extended Intervals for Administration of Primary Series Doses of mRNA COVID-19 Vaccines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71:416–21, http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7111a4.
36. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383:2603–15, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMOA2034577/SUPPL_FILE/NEJMOA2034577_PROTOCOL.
37. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2020;384:403–16, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389.
38. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. JAMA. 2021;325:2204–6, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.7489.
39. Barrière J, Chamorey E, Adjtoutah Z, Castelnau O, Mahamat A, Marco S, et al. Impaired immunogenicity of BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients treated for solid tumors. Ann Oncol. 2021;32:1053–5, http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.019.
40. Salmanton-García J, Marchesi F, Glenthøj A, Bilgin YM, Van Praet J, Dávila-Valls J, et al. Improved Clinical Outcome of COVID-19 in Hematologic Malignancy Patients Receiving a Fourth Dose of Anti-SARS-CoV-2 Vaccine: An EPICOVIDEHA Report. Hemasphere. 2022;6:e789, http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000789.
41. Cazorla JM, Villanego F, Aguilera A, Garcia T, Orellana C, Trujillo T, et al. Humoral Response After Five Successive Doses of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine in Kidney Transplant Patients. Transplantation. 2023;107:e188–9, http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000004628.
42. Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Frankland TB, Xie F, et al. Analysis of mRNA COVID-19 Vaccine Uptake among Immunocompromised Individuals in a Large US Health System. JAMA Netw Open. 2023;6:e2251833, http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.51833.
43. Quiroga B, Ortiz A, Cabezas-Reina CJ, Ruiz Fuentes MC, López Jiménez V, Zárraga Larrondo S, et al. Evolving spectrum but persistent high mortality of COVID-19 among patients on kidney replacement therapy in the vaccine era: the Spanish COVID-19 KRT Registry. Clin Kidney J. 2022;15:1685–97, http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfac135.
44. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1526–33, http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00950208.
45. Körber N, Holzmann-Littig C, Wilkens G, Liao BH, Werz ML, Platen L, et al. Comparable cellular and humoral immunity upon homologous and heterologous

COVID-19 vaccination regimens in kidney transplant recipients. Front Immunol. 2023;14:1–19, http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1172477.
46. Salmanton-García J, Marchesi F, Gomes da Silva M, Farina F, Dávila-Valls J, Bilgin YM, et al. Nirmatrelvir/ritonavir in COVID-19 patients with haematological malignancies: a report from the EPICOVIDEHA registry. EClinicalMedicine. 2023;58:1–19, http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101939.
47. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica o resumen de las características del Paxlovid; 2023 [consultado 21 Jul 2023].Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221625001/FT_1221625001.html
48. Salmanton-García J, Marchesi F, Koehler P, Weinbergerová B, Čolović N, Falces-Romero I, et al. Molnupiravir compared to nirmatrelvir/ritonavir for COVID-19 in high-risk patients with haematological malignancy in Europe. A matched-paired analysis from the EPICOVIDEHA registry. Int J Antimicrob Agents. 2023;62:106952, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106952.
49. Corey L, Beyrer C, Cohen MS, Michael NL, Bedford T, Rolland M. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. N Engl J Med. 2021;385:562–6, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsb2104756.
50. Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. N Engl J Med. 2023;388:389–91, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2214302.
51. Garcia-Vidal C, Iglesias-Caballero M, Puerta-Alcalde P, Mas V, Cuesta-Chasco G, Garcia-Pouton N, et al. Emergence of Progressive Mutations in SARS-CoV-2 From a Hematologic Patient With Prolonged Viral Replication. Front Microbiol. 2022;13:826883, http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2022.826883.
52. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. EClinicalMedicine. 2022;53:1–19, http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101624.
53. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of COVID-19. N Engl J Med. 2022;386:2188–200, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116620.
54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Prospecto Evusheld 150 mg +150 mg solucion inyectable [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1221651001/P_1221651001.html
55. Fernández-Prada M, Pérez-Martín JJ, Cienfuegos-González P. Seguridad e inmunogenicidad de cilgavimab-tixagevimab para la profilaxis preexposición frente a la COVID-19 en pacientes inmunodeprimidos. Med Clin (Barc). 2023;160:458–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2023.01.005.
56. Suribhatla R, Starkey T, Ionescu MC, Pagliuca A, Richter A, Lee LYW. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of tixagevimab/cilgavimab for prophylaxis of COVID-19 in immunocompromised patients. Br J Haematol. 2023;201:813–23, http://dx.doi.org/10.1111/bjh.18782.
57. Bertrand D, Laurent C, Lemée V, Lebourg L, Hanoy M, Le Roy F, et al. Efficacy of Txagevimab/Cilgavimab Prophylaxis and Vaccination on Omicron Variants (BA.1, BA.2, BA.5, BQ.1.1) in Kidney Transplant Recipients. Clin J Am Soc Nephrol. 2023;18:1343–5, http://dx.doi.org/10.2215/cjn.0000000000000241.
58. Comisión de Salud Pública. Recomendaciones de utilización de Evusheld para la prevención de COVID-19; 2022 [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en:.
59. Comisión de Salud Pública, Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Cambio en las recomendaciones de utilización de Evusheld® (cilgavimab/tixagevimab) para la prevención de COVID-19; 2023 [consultado 21 Jul 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/covid19/Historico_COVID-19/docs/Recomendaciones_uso_Evusheld.pdf