TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en medicina



"El impacto del tratamiento con Obinutuzumab frente a Rituximab en la incidencia de la infección por COVID-19"

Ruber

HOSPITAL RUBER JUAN BRAVO

Grupo quirónsalud

Tutor metodológico: Emilia Condes Moreno

Tutor clínico: Dra. Aranzazu Alonso

Servicio: Hematología

Alumno: Paula Lorenzo Arias

Hospital: Complejo Hospitalario Universitario Ruber Juan Bravo

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis tutores clínico y metodológico su orientación, apoyo y dedicación durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

A mi familia y amigos, gracias por vuestro apoyo, paciencia y confianza a lo largo de esta etapa.

ÍNDICE

RESUMEN **4**

PALABRAS CLAVE **4**

ABSTRACT **5**

KEY WORDS **5**

INTRODUCCIÓN **6**

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS **8**

METODOLOGÍA **9**

DISEÑO DEL ESTUDIO **9**
ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO **9**
CRITERIOS DE INCLUSIÓN 9
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 9
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRA **9**
PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS **10**
VARIABLES **10**
ANÁLISIS ESTADÍSTICO **11**
ANÁLISIS DESCRIPTIVO 11
ANÁLISIS DE INCIDENCIA Y RIESGO 11
ANÁLISIS BIVARIADO Y COMPARATIVO 11
ANÁLISIS MULTIVARIANTE Y DE SUPERVIVENCIA 12

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES **12**

RESULTADOS **13**

DISCUSIÓN **16**

CONCLUSIÓN **18**

BIBLIOGRAFÍA **19**

ANEXOS **20**

RESUMEN

La terapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20, como rituximab y obinutuzumab, es fundamental en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos, aunque se asocia a inmunosupresión y mayor riesgo de infecciones. El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la incidencia y la gravedad de la infección por COVID-19 en pacientes tratados con obinutuzumab frente a rituximab.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico en una cohorte de 52 pacientes tratados en el Hospital Ruber Juan Bravo entre 2020 y 2023. Se analizaron variables demográficas y clínicas, así como la incidencia acumulada de infección y la necesidad de hospitalización.

La incidencia de COVID-19 fue similar en ambos grupos (61,5% en rituximab frente a 57,7% en obinutuzumab). Sin embargo, se observó una mayor gravedad en el grupo tratado con obinutuzumab, con un mayor porcentaje de pacientes que requirieron hospitalización, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

En conclusión, el tipo de tratamiento anti-CD20 no parece influir en la incidencia de infección por COVID-19, pero el uso de obinutuzumab podría asociarse a una mayor gravedad clínica en caso de infección.

PALABRAS CLAVE

Obinutuzumab, Rituximab, COVID-19, Inmunosupresión, Hospitalización.

ABSTRACT

Anti-CD20 monoclonal antibody therapy, such as rituximab and obinutuzumab, is essential in the treatment of lymphoproliferative disorders, although it is associated with immunosuppression and an increased risk of infections. The aim of this study was to evaluate and compare the incidence and severity of COVID-19 infection in patients treated with obinutuzumab versus rituximab.

An observational, retrospective, and analytical study was conducted in a cohort of 52 patients treated at Ruber Juan Bravo Hospital between 2020 and 2023. Demographic and clinical variables were analyzed, as well as cumulative incidence of infection and hospitalization rates.

The incidence of COVID-19 was similar in both groups (61.5% in the rituximab group versus 57.7% in the obinutuzumab group). However, greater severity was observed in the obinutuzumab group, with a higher proportion of patients requiring hospitalization, and this difference was statistically significant.

In conclusion, the type of anti-CD20 therapy does not appear to influence the incidence of COVID-19 infection, but treatment with obinutuzumab may be associated with greater clinical severity in case of infection.

These findings may have clinical implications for the management of immunocompromised patients in future viral outbreaks

KEY WORDS

Obinutuzumab, Rituximab, COVID-19, Immunosuppression, Hospitalization.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedades hematológicas malignas, como los síndromes linfoproliferativos, debido a su estado de inmunosupresión presentan un mayor riesgo de infecciones severas y prolongadas, por lo que ha sido una población especialmente vulnerable durante la pandemia del COVID-19, con una alta incidencia de la enfermedad causada por este virus.

Dentro de este grupo de pacientes, el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20 como rituximab y obinutuzumab es ampliamente utilizado por sus beneficios terapéuticos en linfomas de células B y leucemias linfocíticas crónicas. Sin embargo, estas terapias también generan una depleción significativa de linfocitos B, lo que deteriora la respuesta humoral y aumenta el riesgo de infecciones severas y persistentes producidas por el virus SARS-CoV-2. (1) (2).

En este contexto, obinutuzumab ha demostrado ser más eficaz ya que tiene una mayor capacidad para eliminar células B del organismo en comparación con rituximab, pero estudios recientes sugieren que podría asociarse con resultados adversos más graves en el manejo de COVID-19. Por ejemplo, un estudio retrospectivo reportó que los pacientes tratados con obinutuzumab tienen mayores tasas de hospitalización (55.6% frente al 20.8%, $p = 0.005$), de infecciones prolongadas por SARS-CoV-2 (38.9% frente al 2.9%, $p < 0.001$) y de cuadros severos por COVID-19 (33.3% frente al 4.7%, $p < 0.001$) en comparación con aquellos tratados con rituximab. (2)

Adicionalmente, investigaciones multicéntricas han revelado que pacientes tratados con obinutuzumab tienen un riesgo 2.08 veces mayor de desarrollar COVID-19 severo o crítico en comparación con rituximab, incluso después de ajustar por comorbilidades y otros factores. Este riesgo incrementado podría estar relacionado con el mayor nivel de citotoxicidad mediada por anticuerpos y muerte celular inducida por obinutuzumab, lo que exacerba la inmunosupresión en estos pacientes. (3)

El impacto clínico de estas diferencias es notable. Durante la pandemia de COVID-19 se observó que pacientes tratados con obinutuzumab requerían soporte respiratorio en una proporción mayor (35% frente al 23.6%, $p = 0.037$), incluyendo ventilación mecánica e ingreso a unidades de cuidados intensivos (UCI). (3). Esto plantea importantes interrogantes sobre el manejo de pacientes inmunodeprimidos durante brotes virales y la necesidad de plantear estrategias que reduzcan el impacto adverso de las terapias anti-CD20 en la infección por SARS-CoV-2.

El presente estudio tiene como objetivo principal evaluar la incidencia de infección por COVID-19 en pacientes tratados con obinutuzumab en comparación con rituximab. Esto permitirá establecer un marco de referencia para futuras recomendaciones terapéuticas y posibles intervenciones preventivas. Además, busca aportar información sobre la necesidad de ajustar las pautas actuales de tratamiento para disminuir el riesgo de complicaciones en pacientes oncohematológicos en

pandemias. (1) (2) (3)

Finalmente, la identificación de diferencias significativas en la severidad de COVID-19 entre obinutuzumab y rituximab podría orientar hacia un manejo más seguro y efectivo de esta población vulnerable durante futuras emergencias de salud pública. (1) (2) (3)

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Los pacientes tratados con Obinutuzumab presentan una mayor incidencia de infección por el virus SARS- CoV-2 en comparación con los tratados con rituximab.

Objetivos

Objetivo principal:

- Evaluar el impacto del tratamiento con obinutuzumab frente a rituximab en la incidencia de infección por COVID-19 en pacientes con síndromes linfoproliferativos.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la severidad de los pacientes en tratamiento con obinutuzumab frente a rituximab en la infección por COVID-19, viendo la frecuencia de ingreso y los síntomas.
- Analizar si la edad influye en el riesgo de infección por COVID-19 en ambos grupos.
- Analizar si las comorbilidades influyen en el riesgo de infección por COVID-19 en ambos grupos
- Analizar si la línea de tratamiento influye en el riesgo de infección por COVID-19 en ambos grupos.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, descriptivo-analítico y retrospectivo. Se realizará un estudio de cohortes, con 2 dos cohortes:

1. Pacientes tratados con Obinutuzumab.
2. Pacientes tratados con Rituximab.

Cada cohorte se sigue a lo largo del tiempo para observar y comparar la incidencia de infección por COVID-19 en ambos grupos.

Ámbito y Población de estudio

Pacientes con linfoma del servicio de hematología del Complejo Hospitalario Universitario Ruber Juan Bravo que están en tratamiento con Obinutuzumab o rituximab desde el año 2020 hasta 2023

Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años
- Diagnóstico hematológico de linfomas B o síndromes linfoproliferativos B. Se incluyeron estas entidades por compartir indicación de tratamiento anti-CD20 y un perfil de inmunosupresión comparable. No obstante, se reconoce que el tipo de patología de base podría condicionar tanto la susceptibilidad a la infección como su gravedad, por lo que este criterio puede introducir confusión y posible sesgo, aspecto que se tendrá en cuenta en la interpretación de los resultados.
-
- Servicio de hematología del Complejo Hospitalario Universitario Ruber Juan Bravo
- Que acudieron a consulta desde 2020 hasta 2023
- Que se encuentren en tratamiento con obinutuzumab o rituximab

Criterios de exclusión

- Comorbilidades graves no evaluadas en la escala de Charlson

Cálculo del Tamaño muestra

Un estudio realizado con anterioridad, entre enero 1, 2022 y diciembre 31, 2022, establece que el 88,9% de los pacientes tratados con obinutuzumab y el 57,5% de los tratados con rituximab padecen de COVID-19.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó la calculadora online GRANMO para la estimación de dos proporciones independientes, considerando la comparación entre dos grupos de tamaño igual, con el fin de evitar un desequilibrio excesivo y garantizar una mayor homogeneidad entre las

muestras.

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y una potencia estadística del 80% en un contraste bilateral, se estimó el número necesario de sujetos para detectar diferencias estadísticamente significativas entre ambas proporciones. No obstante, finalmente se incluyeron 52 pacientes (26 en cada grupo) por limitaciones temporales y de disponibilidad de casos.

Aunque el tamaño muestral finalmente analizado fue inferior al inicialmente estimado, se optó por mantener grupos del mismo tamaño (26 pacientes por cohorte) para preservar la comparabilidad entre ellos. Esta decisión mejora la homogeneidad de la muestra, pero reduce la potencia estadística del estudio y aumenta el riesgo de error tipo II, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.

Procedimiento y Recogida de datos

Los datos han sido recogidos por el alumno supervisado por el tutor. La recogida se ha realizado de forma seudonimizada a partir de las historias clínicas. Para la seudonimización se han creado dos bases de datos que solamente compartirán un código de asignación para cada paciente. Una contendrá dicho código y los datos identificativos, a esta solo podrá acceder el tutor clínico. La otra base de datos solo contendrá, el código de asignación y los datos clínicos relevantes para la investigación. Esta última es la que ha sido utilizada por el estudiante para el TFG. El uso de datos se realizará conforme a la legislación de la UE sobre datos personales. Las bases de datos se mantendrán sometidas a los controles de los sistemas del Hospital y no se incluirá en dispositivos externos

Variables

Las variables recogidas fueron seleccionadas en relación con los objetivos del estudio, permitiendo dar respuesta tanto al objetivo principal (incidencia de infección por COVID-19) como a los objetivos secundarios (gravedad, hospitalización, factores asociados).

Las variables se obtuvieron retrospectivamente a partir de la historia clínica electrónica, recopilando información registrada a lo largo del periodo de estudio (2020-2023).

Tabla de variables en anexo III.

Las variables categóricas dicotómicas (como la presencia de COVID-19, la necesidad de hospitalización o el ingreso en UCI) se recogieron a partir de la información disponible en la historia clínica. Sin embargo, la ausencia de registro no garantiza necesariamente la ausencia del evento, ya que este podría haber ocurrido fuera del Hospital Ruber Juan Bravo o no constar en la documentación clínica revisada. Este aspecto constituye una posible fuente de sesgo de información y debe tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes, y las variables cuantitativas mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según su distribución.

La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante el test de Shapiro-Wilk.

Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para variables cuantitativas, se empleó la t de Student o la prueba de Mann-Whitney según la distribución de los datos.

Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. El análisis se realizó con el software JAMOVI (versión 2.6.2.0)

Análisis descriptivo

Se llevó a cabo un análisis descriptivo inicial para caracterizar la muestra de estudio:

- Variables cualitativas: (Sexo, Diagnóstico, Tratamiento, Presencia de COVID-19, Hospitalización, UCI) se presentan mediante frecuencias absolutas (n) y frecuencias relativas (%).
- Variables cuantitativas: (Edad, Índice de Charlson, Niveles de IgG/IgA/IgM, Dosis y Tiempo de seguimiento) se describen mediante medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico). Previo al análisis, se evaluó la normalidad de estas variables mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Análisis de incidencia y riesgo

Para evaluar el impacto de los tratamientos en la infección por SARS-CoV-2, se realizaron los siguientes cálculos:

- Incidencia acumulada: Calculada como el cociente entre el número de casos confirmados y el total de pacientes en cada cohorte (Obinutuzumab vs. Rituximab), expresado en porcentaje.
- Tasa de incidencia: Calculada dividiendo el número de casos por la suma del tiempo de seguimiento en personas-mes/año.
- Riesgo Relativo (RR): Se calculó el RR para comparar la probabilidad de infección entre ambos grupos, proporcionando su Intervalo de Confianza al 95% (IC95%). Se consideró evidencia de diferencia de riesgo si el intervalo no incluía el valor 1.

Análisis bivariado y comparativo

Para la comparación de variables entre la cohorte de Obinutuzumab y Rituximab:

- Para la comparación de proporciones (variables categóricas como la tasa de hospitalización), se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. En aquellos casos donde las frecuencias esperadas fueron bajas (inferiores a 5), se aplicó la Prueba Exacta de Fisher.
- Para la comparación de medias de variables cuantitativas entre ambos grupos, se utilizó la t de Student (en variables con distribución normal) o la U de Mann-Whitney (en variables que no seguían una distribución normal).

Análisis multivariante y de supervivencia

Con el fin de ajustar los resultados por posibles factores de confusión:

1. Regresión Logística Binaria: Se empleó un modelo multivariante para identificar factores asociados a la incidencia y gravedad (hospitalización) del COVID-19. Las variables independientes incluyeron tipo de tratamiento, edad, Índice de Charlson y estado inmunológico (IgG). Los resultados se expresan como Odds Ratio (OR) con su IC95%.
2. Análisis de supervivencia: Se estimó el tiempo hasta la infección por COVID-19 mediante curvas de Kaplan-Meier, comparando ambas cohortes mediante la prueba de Log-Rank. Asimismo, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para calcular el Hazard Ratio (HR) ajustado por comorbilidades y edad.

Dado el tamaño muestral finalmente disponible y el número limitado de eventos observados, no se realizó análisis multivariante ni análisis de supervivencia, ya que no se consideró metodológicamente adecuado construir modelos robustos para responder a los objetivos del estudio.

En consecuencia, los resultados presentados corresponden a un análisis descriptivo y bivariado orientado a responder al objetivo principal y al objetivo secundario relacionado con la gravedad de la infección.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El proyecto se realizó tras obtener la aprobación de la COMISIÓN/CEIm (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) del HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE, al que se solicitó la exención del consentimiento informado por tratarse de un estudio observacional, retrospectivo y de riesgo nulo para los sujetos.

El proyecto se desarrolló respetando las normativas en materia de bioética según la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont, el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El proyecto se llevó a cabo conforme a la legislación de la Unión Europea sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía

de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007 y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (véase Anexo I, donde se adjunta el compromiso del estudiante y del tutor).

RESULTADOS

Características de la muestra

	Rituximab (n: 26)	**Obinutuzumab** (n: 26)	**p-valor**
Edad (media ± DE)	68,5 ± 10,2	66,3 ± 11,5	0,478
Sexo (% mujeres)	46,2%	53,8%	0,582
Índice de Charlson (mediana)	4	4	0,890
Diagnóstico principal			0,650
LLC	38,5%	30,8%	
LNH folicular	46,2%	53,8%	
Otros	15,4%	14,4%	

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas de la muestra total y comparativa según el tratamiento anti-CD20 recibido (Rituximab vs. Obinutuzumab).

n: número de pacientes; DE: Desviación Estándar; LLC: Leucemia Linfática Crónica; LNH: Linfoma No Hodgkin.

La muestra final consistió en 52 pacientes, con una edad media de 69,1 años (rango 44-84). El 55,7% eran varones. El diagnóstico más frecuente fue el Linfoma No Hodgkin Folicular. No se observaron diferencias significativas en la edad o comorbilidades (Índice de Charlson medio de 4,5) entre los grupos de tratamiento al inicio del estudio. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p > 0,05$).

Incidencia de COVID-19

Durante el periodo de seguimiento comprendido entre 2020 y 2023, la incidencia acumulada de infección por SARS-CoV-2 fue del 61,54% (n=16/26) en el grupo de rituximab y del 57,69% (n=15/26) en

el grupo de obinutuzumab. Adicionalmente, se calculó la tasa de incidencia como el número de casos dividido entre el tiempo total de seguimiento acumulado. La tasa de incidencia fue de 39,24 casos por 100 persona-años en el grupo de rituximab y de 51,43 casos por 100 persona-años en el grupo de obinutuzumab. No se observaron diferencias relevantes entre ambos grupos en términos de tasa de incidencia. El Riesgo Relativo (RR) fue de 0,93 (IC95% 0,61-1,42), sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de infección entre ambos fármacos (p > 0,05).

	COVID-19		**TOTAL**
	Sí	No	
Rituximab	16 (61,5%)	10 (38,5%)	26
Obinutuzumab	15 (57,7%)	11 (42,3%)	26
Total	31 (59,6%)	21 (40,4%)	52

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de incidencia de infección por SARS-CoV-2 en pacientes tratados con Rituximab y Obinutuzumab.

Resultado estadístico: Chi-cuadrado: 0,080; p = 0,777. Riesgo Relativo (RR): 0,93 (IC95% 0,61-1,43).

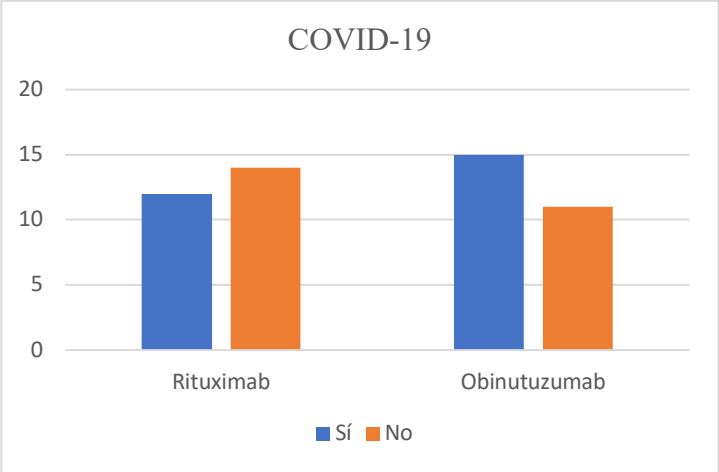


Gráfico 1: Distribución porcentual de la incidencia de COVID-19 según el grupo de tratamiento.

Gravedad y Hospitalización

Se observaron diferencias en la severidad clínica. De los pacientes infectados, el 73,3% (n=11/15) del grupo Obinutuzumab requirió hospitalización, frente al 37,5% (n=6/16) en el grupo Rituximab. El análisis bivariado mostró una asociación significativa entre el uso de Obinutuzumab y la necesidad de ingreso hospitalario (p = 0,042). La tasa de ingreso en UCI fue baja en ambos grupos, sin diferencias significativas.

	Hospitalización		p-valor
	Sí	No	0,042*
Rituximab	6 (37,5%)	10 (62,5%)	
ObinuTuzumab	11 (73,3%)	4 (26,7%)	

Tabla 3. Relación entre el tipo de anticuerpo anti-CD20 y la severidad de la infección medida por la tasa de hospitalización.

p-valor obtenido mediante el test exacto de Fisher. El asterisco (*) indica significación estadística ($p < 0,05$).*

Al analizar la magnitud del efecto mediante el Riesgo Relativo (RR), se observó que los pacientes tratados con Obinutuzumab presentan un riesgo significativamente mayor de hospitalización en comparación con los tratados con Rituximab (RR = [1,62]; IC 95%: [1,05] – [2,48]).

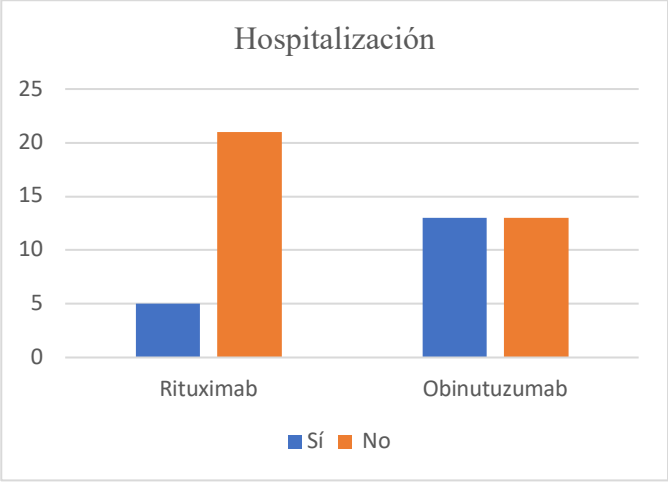


Gráfico 2: Comparativa de la necesidad de ingreso hospitalario por COVID-19 entre los grupos de estudio.

Análisis de factores confusores

Se analizó si el Índice de comorbilidad de Charlson influyó en la hospitalización. Como se observa en el Gráfico 3, la mediana y la dispersión del índice son similares entre los pacientes hospitalizados y los no hospitalizados, sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). En el diagrama de cajas y bigotes, la caja representa el rango intercuartílico, la línea central la mediana y los bigotes la variabilidad de los datos. Por tanto, el gráfico apoya que la carga basal de comorbilidad fue comparable entre ambos grupos y que, en esta muestra, no parece explicar por sí sola las diferencias de hospitalización observadas.

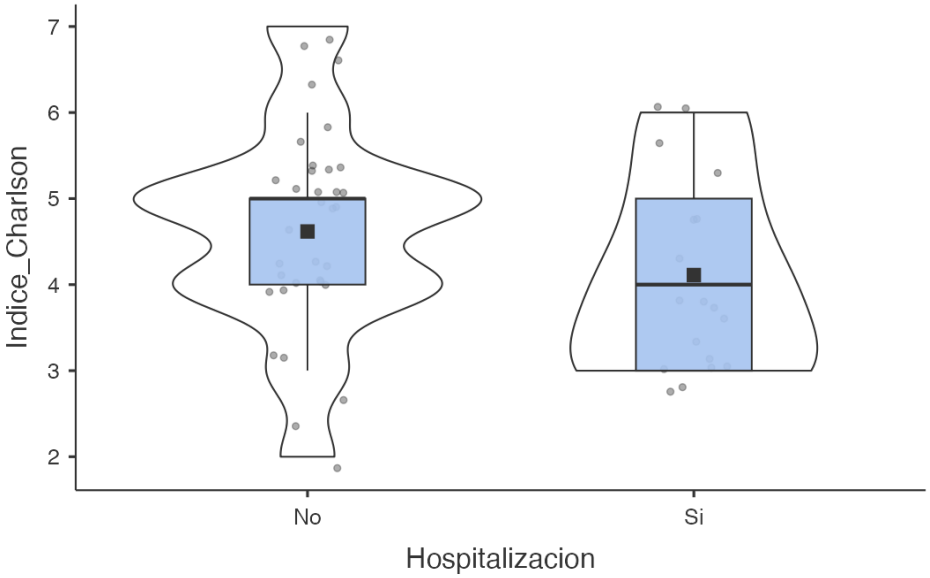


Gráfico3. Distribución de la puntuación en el Índice de comorbilidad de Charlson comparando pacientes hospitalizados frente a no hospitalizados, Se muestra la mediana, rango intercuartílico y valores extremos. $p > 0,05$.

No se realizó análisis multivariante ni análisis de supervivencia en el apartado de resultados por la limitación del tamaño muestral y del número de eventos disponibles para construir modelos ajustados fiables.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que no existen diferencias significativas en la incidencia de infección por COVID-19 entre pacientes tratados con obinutuzumab y rituximab, lo que sugiere que el tipo de anticuerpo anti-CD20 no influye de manera relevante en el riesgo de adquisición de la infección (2) (3). Este hallazgo es consistente con estudios previos en los que, a pesar del grado de inmunosupresión asociado a estos tratamientos, no se observaron diferencias claras en la incidencia de infección entre ambos fármacos (1) (11).

Sin embargo, sí se observó una mayor gravedad clínica en el grupo tratado con obinutuzumab, reflejada en una mayor tasa de hospitalización. Por tanto, los resultados de este estudio no confirman la hipótesis inicial en relación con la incidencia, pero sí sugieren una mayor gravedad clínica asociada al obinutuzumab.

Estos hallazgos son consistentes con la literatura disponible. Shu et al. (2) describieron que los pacientes tratados con obinutuzumab presentan peores resultados clínicos en comparación con rituximab, incluyendo mayores tasas de hospitalización, infecciones prolongadas y formas más graves de COVID-19. De manera similar, Shafat et al. (3), en un estudio multicéntrico internacional,

observaron un mayor riesgo de enfermedad grave o crítica en pacientes expuestos a obinutuzumab. Nuestros resultados refuerzan esta evidencia, a pesar del menor tamaño muestral.

Desde un punto de vista fisiopatológico, esta diferencia podría explicarse por el mecanismo de acción de obinutuzumab, que induce una depleción más profunda y prolongada de linfocitos B en comparación con rituximab (5) (7). Esta mayor inmunosupresión podría comprometer de forma más intensa la respuesta humoral frente al SARS-CoV-2, favoreciendo no solo una evolución clínica más grave, sino también una mayor persistencia viral. En este sentido, diversos estudios han descrito infecciones prolongadas y eliminación viral retardada en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con anticuerpos anti-CD20 (11) (12) (13).

Asimismo, la depleción de células B condiciona una respuesta subóptima a la vacunación frente a SARS-CoV-2, lo que podría contribuir a una mayor vulnerabilidad clínica en estos pacientes (14) (15). Este aspecto, no evaluado en nuestro estudio, podría actuar como un factor confusor relevante y explicar en parte las diferencias observadas en la gravedad de la infección.

Por otro lado, la ausencia de diferencias en la incidencia de infección sugiere que el riesgo de exposición y adquisición del virus podría depender en mayor medida de factores externos o epidemiológicos, más que del tipo específico de tratamiento anti-CD20 (1) (4). Este hallazgo es relevante, ya que indica que el impacto diferencial entre ambos fármacos se manifiesta principalmente en la evolución clínica y no en la susceptibilidad inicial a la infección.

No obstante, este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral fue inferior al estimado inicialmente, lo que reduce la potencia estadística y limita la capacidad para detectar diferencias significativas, aumentando el riesgo de error tipo II. En segundo lugar, el diseño retrospectivo puede introducir sesgos de información y selección. Además, la inclusión de diferentes patologías hematológicas puede actuar como factor de confusión, al influir tanto en el riesgo de infección como en su gravedad. Tampoco fue posible ajustar por variables relevantes como estado vacunal, variantes virales o tratamientos concomitantes, factores que han demostrado influir significativamente en la evolución de la infección (15) (16).

A pesar de estas limitaciones, el estudio aporta información clínicamente relevante en un contexto de práctica real, sugiriendo que los pacientes tratados con obinutuzumab podrían requerir un seguimiento más estrecho y medidas preventivas más intensivas ante infecciones respiratorias (1) (2) (16) (17). Estos hallazgos son coherentes con estudios recientes que apuntan a un perfil de mayor inmunosupresión y riesgo infeccioso en pacientes tratados con este fármaco.

En conjunto, estos resultados apoyan la necesidad de estudios prospectivos, multicéntricos y con mayor tamaño muestral que permitan confirmar estos hallazgos, así como evaluar el impacto de variables clave como la vacunación o la profilaxis antiviral, con el objetivo de establecer estrategias terapéuticas más seguras en pacientes con enfermedades hematológicas.

CONCLUSIÓN

- No existen diferencias significativas en la incidencia acumulada de COVID-19 entre pacientes tratados con Obinutuzumab y Rituximab.
- El tratamiento con Obinutuzumab se asocia a una mayor tasa de hospitalización por COVID-19 en comparación con Rituximab.
- El estado inmunológico basal y las comorbilidades (Índice de Charlson) actúan como factores contribuyentes en la severidad, pero el tipo de tratamiento anti-CD20 es un determinante clave en la evolución clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franceschini E, Mariachiara Pellegrino, Todisco V, Dolci G, Bettelli F, Meschiari M, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection with multiple clinical relapses in two patients with follicular lymphoma treated with bendamustine and obinutuzumab or rituximab. Infection. octubre de 2023;51(5):1577-81.
2. Shu W, Yang Q, Le J, Cai Q, Dai H, Luo L, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with obinutuzumab compared with patients with rituximab: a retrospective cohort study. Virol J. 9 de septiembre de 2024;21(1):212.
3. Shafat T, Grupel D, Porges T, Abuhasira R, Belkin A, Deri O, et al. An international multicenter study comparing COVID -19 omicron outcomes in patients with hematological malignancies treated with obinutuzumab versus rituximab. Cancer Med. febrero de 2024;13(3):e6997.
4. Los-Arcos I, Aguilar-Company J, Ruiz-Camps I. Riesgo de infección asociada a nuevas terapias para el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos. Med Clin (Barc). 2020;154(3):101-107. doi:10.1016/j.medcli.2019.07.026..
5. Shimony S, Bar-Sever E, Berger T, Itchaki G, Gurion R, Yeshurun M, et al. Late onset neutropenia after rituximab and obinutuzumab treatment – characteristics of a class-effect toxicity. Leuk Lymphoma. 15 de octubre de 2021;62(12):2921-7.
6. Moreno-MartÃ E. Cost-utility analysis of venetoclax in combination with obinutuzumab as first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia in Spain. Farm Hosp. 2022;46.
7. Berger T, Shochat T, Aumann S, Nachmias B, Goldschmidt N, Horesh N, et al. Rituximab versus obinutuzumab-based first-line chemoimmunotherapy for follicular lymphoma—a real-world multicenter retrospective cohort study. Ann Hematol. agosto de 2023;102(8):2127-36.
8. España. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado (BOE), núm. 274, de 15 de noviembre de 2002. Disponible en: http://www.boe.es/boe/dias/2002/11/15/pdfs/A40126-40132.pdf
9. España. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado (BOE), núm. 159, de 4 de julio de 2007]. Disponible en: https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf
10. España. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Boletín Oficial del Estado (BOE), núm. 294, de 6 de diciembre de 2018. Disponible en: https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3
11. Kinoshita K, Suzuki T, Matsuda K, Yamamoto K, Takahashi S, Sato Y, et al. Chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody impact on persistent SARS-CoV-2 infection in patients with

hematologic malignancies. BMC Infect Dis. 2025;25:11844.

12. Maruyama S, Tashiro Y, Kato H, Nakashima K, Miyamoto T, Yoshida M, et al. Risk factors for prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in patients with hematological malignancies. J Infect Chemother. 2024;30(7):1234-40.
13. Martínez-Chinchilla C, Fernández-Ruiz M, Carretero O, Sancho-López A, Aguado JM. Persistence of SARS-CoV-2 infection in patients with B-cell lymphoma treated with anti-CD20 monoclonal antibodies. Hematol Oncol. 2022;40(3):456-60.
14. Houot R, Levy R, Cartron G, Armand P. Could anti-CD20 therapy jeopardise the efficacy of a SARS-CoV-2 vaccine? Eur J Cancer. 2020;136:4-6.
15. Keshavarz S, Nazemi S, Ghasemi S, Ghazanfari T. Immune response to COVID-19 vaccination in patients with hematologic malignancies: a review. Chonnam Med J. 2023;59(1):24-31.
16. Hong H, Kim SH, Lee JH, Kim YJ, Park JS, Cho SY, et al. Clinical outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with hematologic malignancies: impact of anti-CD20 therapy and vaccination. Infect Chemother. 2024;56(1):46-55.
17. Li X, Zhang Y, Liu Q, Wang J, Chen H, Zhao L, et al. Safety assessment of obinutuzumab: real-world adverse event analysis based on pharmacovigilance data. Front Pharmacol. 2025;16:1251359.

ANEXOS

1. Anexo I: Compromiso del tutor y del estudiante
   - El estudiante y su tutor se comprometen a conocer y cumplir la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal en concreto, declaran haber leído y comprendido Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27/04/2016, así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
   - En el caso de que los datos objeto de tratamiento sean pseudonimizados
     - Estudiante y tutor, se comprometen a guardar la debida confidencialidad de estos, así como a no realizar ninguna actividad de reidentificación de los mismos, salvo que se aprecie la existencia de un peligro real y concreto para la seguridad o salud de una persona o grupo de personas, o una amenaza grave para sus derechos o sea necesaria para garantizar una adecuada asistencia sanitaria.
     - El estudiante se compromete a una vez realizada la recogida de datos, realizar el análisis

estadístico sin datos personales en la base de datos.

- El estudiante se obliga a mantener absoluta confidencialidad y reserva sobre cualquier dato que pudiera conocer con ocasión de la realización del trabajo, especialmente los de carácter personal, que no podrá copiar o utilizar con fin distinto al que esté determinado, ni tampoco ceder a otros ni siquiera a efectos de conservación. Esta obligación subsistirá una vez cumplido el periodo de tiempo para el que se le haya autorizado el acceso.
- El estudiante declara haber leído y se compromete a conocer y cumplir la "Política de seguridad de la información en el ámbito de la Administración Electrónica y de los sistemas de información de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid", publicado en la Orden 491/2013, de 27 de junio y todas las políticas, normas y procedimientos de la CSCM y/o el Hospital que emanen del citado código

2. Anexo II: Resolución positiva del CEIm

Hospital Universitario de Getafe
SaludMadrid

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que ha sido revisada la documentación presentada por la Investigadora Principal Dña. Paula Lorenzo Arias, alumna de la Facultad de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, en la que se incluyen los cambios solicitados en el informe favorable condicionado, emitido por el CEIm de este Hospital, en la reunión que tuvo lugar el día jueves, 27 de febrero de 2025 (A02/25), en relación a la evaluación del Trabajo fin de Grado titulado: **"El impacto del tratamiento con Obinutuzumab frente a Rituximab en la incidencia de la infección por COVID-19".**

- **Protocolo:** *Versión, 26/02/2026*

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Paula Lorenzo Arias, alumna del Grado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora Principal y cuya tutora es la Dra. Aranzazu Alonso, del Hospital Universitario Ruber Juan Bravo.

3. Anexo III: Tabla de variables

Categoría		**Variable**	**Tipo**	**Unidades/ Valores posibles**	**Dependiente/ Independiente**	**Modificadora/ Confusión**
		COVID-19	Categórica binaria	Sí/No	Dependiente	
		Numero de episodios de COVID-19	Cuantitativa discreta	Número de casos confirmados (PCR/antígenos)	Dependiente	
		Tiempo de seguimiento	Cuantitativa	Meses	Dependiente	
		Tipo de tratamiento	Categórica	Obinutuzumab/Rituximab	Independiente	Modificadora
Secundaria	Severidad de la infección por COVID (Solo el episodio más grave)	Hospitalización	Categórica binaria	Si/No	Dependiente	
		UCI	Categórica binaria	Sí/No	Dependiente	
	Vacunación	Número de dosis recibidas	Cuantitativa discreta	1, 2, 3, etc.	Independiente	Modificadora
	Factores de riesgo	Edad	Cuantitativa continua	Años	Independiente	Confusión
		Sexo	Categórica	Hombre/Mujer	Independiente	Confusión
		Comormibilades	Categórica ordinal	Índice de Charlson	Independiente	Confusión

		Línea de tratamiento	Categórica ordinal	Primera, segunda, etc.	Independiente	Confusión
Clasificación		Diagnóstico hematológico	Categórica	Tipo de linfoma/LLC	Independiente	Modificadora
	Estado inmunológico	Niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM)	Cuantitativa continua	mg/dL	Independiente	Modificadora
		Niveles de neutrófilos	Cuantitativa continua	células/μL	Independiente	Modificadora

Anexo IV: DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE CHATGPT Y HERRAMIENTAS DE IA

Yo Paula Lorenzo Arias, estudiante del Grado en Medicina, y autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado: "El impacto del tratamiento con Obinutuzumab frente a Rituximab en la incidencia de la infección por COVID-19",

declaro que:

1. Uso no permitido:
   - No he utilizado ChatGPT ni otras herramientas de inteligencia artificial para elaborar de forma automática el contenido principal del Trabajo Fin de Grado.
   - El diseño metodológico, así como la redacción científica del trabajo, son fruto de mi propio esfuerzo académico.

¿Qué se considera contenido generado automáticamente?

Se entiende por contenido generado automáticamente aquel que ha sido producido íntegramente por herramientas de inteligencia artificial (como ChatGPT, Gemini, Copilot, etc.) sin intervención crítica, revisión ni redacción propia por parte del estudiante. Esto incluye textos que han sido copiados directamente desde estas herramientas sin haber sido adaptados, interpretados o integrados de forma reflexiva en el trabajo académico.

2. Uso permitido:
   - Reconozco que he podido emplear ChatGPT y/o herramientas similares exclusivamente como apoyo en:
     - Mejora de la redacción y claridad del texto.
     - Resolución de dudas conceptuales o terminológicas.
3. Responsabilidad académica:
   - Soy plenamente responsable de todo el contenido de este Trabajo Fin de Grado.

- Garantizo que las ideas, aquí presentados reflejan mi propio trabajo, y que cualquier recurso bibliográfico utilizado ha sido adecuadamente citado siguiendo las normas de la universidad.