

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES INTERNADOS CON CÁNCER E INFECCIÓN POR COVID-19

MARCELO ZYLBERMAN, FERNANDO A. DÍAZ-COUSELO, CÉLICA IRRAZABAL, SANTIAGO FLAGEL, ROSARIO CUSTIDIANO, AGUSTINA RACCIOPPI, CARLA NICOLINI, PIERINA BACHETTI, JUAN RÉBORA, NATALIA MANZANO, MARGARITA TAVELLA, SANDRA VALLE, LAURA NORO, SEBASTIÁN HALAC, ERIC CASSAL, LISANDRO PAGANINI, MARINA AGUIRRE, MIGUEL DICTAR

Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

Resumen Los pacientes con cáncer y COVID-19 tienen más complicaciones que la población general. Comunicamos una cohorte de 74 pacientes con cáncer y COVID-19 internados en una institución oncológica. El 87.8% tenía diagnóstico de tumores sólidos y 12.2% oncohematológicos. Entre los tumores sólidos, el 61.5% presentó enfermedad metastásica. El 78.3% (N = 58) tenía infiltrados pulmonares al diagnóstico de COVID-19. La infección fue intrahospitalaria en 20 pacientes. Habían recibido tratamiento antineoplásico dentro de los 30 días anteriores al diagnóstico 39 pacientes (52.7%); uno se encontraba recibiendo radioterapia. Veinticuatro pacientes (32.4%) se derivaron a terapia intensiva (UTI) y 18 (75%) de ellos requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM). La mortalidad general durante la internación fue 32.4% (N = 24). La mortalidad en UTI fue 62.5% (N = 15). La mortalidad en ARM fue 72.2% (N = 13). La edad, recuento de neutrófilos, índice neutrófilo/linfocito, dímero D, ferritina, tabaquismo y haber adquirido la infección durante la internación resultaron estadísticamente significativos en el análisis univariado para mortalidad. No hallamos diferencias en mortalidad por estadio de enfermedad, en los pacientes con tumores sólidos, ni por haber recibido tratamiento antineoplásico dentro de los 30 días del diagnóstico de COVID-19. En el análisis multivariado con el modelo de regresión logística, solo la edad y el tabaquismo fueron predictores de mortalidad. Los *odds ratios* (IC 95) ajustados para la edad ≥ 65 años y el tabaquismo fueron 8.87 (1.35-58.02) y 8.64 (1.32-56.64), respectivamente. Este trabajo puede resultar de utilidad para instituciones polivalentes que asistan pacientes oncológicos durante la pandemia.

Palabras clave: COVID-19, cáncer, evolución, dímero D, ferritina, índice neutrófilo/linfocito

Abstract *Clinical outcomes in cancer patients hospitalized with COVID-19.* Cancer patients are exposed to more complications from COVID-19 than non-cancer patients. We report a cohort of 74 cancer patients (87.8% with solid neoplasia and 12.2% with hematological diseases) with COVID-19 infection admitted to a tertiary medical cancer center in Argentina. Pulmonary infiltrates were diagnosed at admission in 78.3% (N = 58) of the cases. COVID-19 infection was hospital-acquired in 20 (27.0%) patients. Thirty-nine patients (52.7%) received anticancer therapy within the 30 days prior to COVID-19 diagnosis; one was on radiation therapy. Twenty-four (32.4%) patients were admitted in the intensive care unit (ICU) and 18 (75.0%) required mechanical ventilation. All cause in-hospital mortality was 32.4% (N = 24) and ICU mortality was 62.5% (N = 15). Mortality under mechanical ventilation was 72.2% (N = 13). In the univariate analysis age, neutrophil count, neutrophil/lymphocyte index, D-dimer, ferritin, smoking, and nosocomial acquired infection were associated with in-hospital mortality. There were no statistically significant differences in mortality related to disease stage for solid tumors, neither cancer treatment within 30 days of COVID-19 diagnosis. Age and smoking were associated with mortality in the multivariate analysis. The adjusted odds ratios (95 CI) for age ≥ 65 years and smoking were 8.87 (1.35-58.02) and 8.64 (1.32 - 56.64), respectively. Our experience can be useful for other institutions that assist cancer patients during the pandemic.

Key words: COVID-19, cancer, outcome, D-dimer, ferritin, neutrophil/lymphocyte index

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual:

- Los pacientes oncológicos con infección por COVID-19, tienen más complicaciones que la población general. Varias series intentaron hallar variables que permitan predecir la evolución. La edad y el tabaquismo son uniformemente reconocidas, pero el tipo y estadio de la enfermedad, su tratamiento activo y los parámetros inflamatorios no han resultado consistentes.

Contribución del artículo al conocimiento actual:

- Se revisa la evolución clínica de 74 pacientes internados con cáncer y COVID-19. La mortalidad fue 32.4%; no hubo diferencias por tipo o estadio de enfermedad, ni por haber recibido tratamiento antineoplásico. Varios parámetros inflamatorios resultaron significativos en el análisis univariado, pero solo la edad y el tabaquismo lo fueron en el análisis multivariado.

A fines de 2019 un nuevo coronavirus fue identificado como la causa de un brote de neumonitis viral en Wuhan, China. El virus causante de la enfermedad COVID-19 fue denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) y se diseminó rápidamente, siendo declarada pandemia por la OMS a comienzos del 2020¹.

En la población de Wuhan, Yu y col. observaron que la tasa de infección por COVID-19 entre los pacientes con cáncer fue 0.79%, duplicando al 0.39% de la población general². Otro estudio, que incluyó 59 989 pacientes, halló una tasa de infección por COVID-19 en aquellos con cáncer de 0.68%³.

Los pacientes con cáncer y COVID-19 tienen un mayor riesgo de hospitalización, internación en unidades de terapia intensiva (UTI) y necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) que la población general⁴. En una cohorte de 1590 casos de COVID-19, se observó que quienes padecían cáncer, el requerimiento de UTI y de ARM fue entre 3 y 5 veces mayor⁵. En un estudio realizado en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* en pacientes con cáncer, el 38.8% de ellos desarrolló enfermedad grave o crítica⁶.

En este trabajo se describen las características clínicas y la evolución de una cohorte de pacientes internados con cáncer e infección por COVID-19. Se evalúan los factores asociados a mortalidad.

Materiales y métodos

Se revisaron los datos obtenidos de manera prospectiva de los pacientes con antecedentes de enfermedad oncológica (tumores sólidos u oncohematológicos) internados en el Instituto Alexander Fleming con diagnóstico de COVID-19 entre mayo y noviembre de 2020. En todos los casos el diagnóstico

se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (rt-PCR; *Film Array y/o Gene Finder*).

Se registraron las siguientes variables: edad, género, comorbilidades, enfermedad oncológica subyacente, estadio, tratamiento oncológico en los 30 días previos al diagnóstico, presencia de infiltrados pulmonares en los estudios radiológicos al momento de diagnóstico de la infección, duración de la internación, días de aislamiento durante la internación, requerimiento de glucocorticoides, UTI y ARM, y la mortalidad hospitalaria por cualquier causa. Se registraron los resultados de laboratorio al momento del diagnóstico (dentro de las 48 h del ingreso).

La infección fue categorizada como intrahospitalaria si el diagnóstico se realizó luego de 48 h del ingreso.

En el caso de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 intrahospitalario, la duración de la internación se contabilizó a partir de la fecha del diagnóstico.

Los resultados de las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartil (RIC). La comparación entre grupos de las variables categóricas se realizó mediante la prueba de Chi² o la prueba exacta de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menores a 5. La comparación entre las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de Wilcoxon.

Se realizó un modelo de regresión logística con muerte al egreso hospitalario como variable dependiente y las variables que fueron estadísticamente significativas. En relación a las dos variables que comprenden el recuento de neutrófilos (recuento de neutrófilos e índice neutrófilo/linfocito -INL-), dado que son variables cuyos resultados se encuentran relacionados entre sí, en el análisis multivariado se incluyó el INL dado que hay trabajos que demostraron su relación con mal pronóstico. La comprobación del supuesto de linealidad entre las variables independiente cuantitativas del modelo de regresión logística con el logaritmo natural del *odds* de la variable dependiente se realizó mediante la regresión de polinomios fraccionales^{7, 8}. En el caso de la concentración de dímero D, que no cumplió con el supuesto de linealidad se calculó el punto de corte según el método de Youden, a partir de la variable transformada que mejor ajustaba en la regresión de los polinomios fraccionales, empleándose como variable categórica para facilitar la comprensión de los resultados. Se definió como estadísticamente significativo y p-valor a dos colas < 0.05.

El análisis estadístico se realizó con el programa R v.4.0.3 a través del entorno de desarrollo integrado RStudio^{9, 10}. Se emplearon los paquetes *mfp* y *pROC*^{11, 12}.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Médico Especializado Alexander Fleming.

Resultados

Durante el período analizado se internaron 77 pacientes con cáncer y COVID-19. Dos se internaron al octavo y décimo día del diagnóstico de COVID-19 por lo que no fueron incluidos en el análisis, dado que sus datos basales de laboratorio no reflejan el momento del diagnóstico de la enfermedad. Ninguno de los dos casos falleció ni requirió unidad de cuidados intensivos. Un paciente en cuidados de fin de vida fue diagnosticado con COVID-19 el mismo día de su defunción, sin haberse realizado estudios complementarios. Se analizaron los datos de los 74 casos restantes.

Treinta y ocho (51.4%) pacientes fueron de género femenino. La mediana de la edad fue 60.5 años (RIC: 51.5-69.7). Sesenta y cinco (87.8%) tenían diagnóstico de tumores sólidos y 9 (12.2%) de enfermedad oncohematológica. Dentro de la población de pacientes con tumores sólidos, 40 (61.5%) tenían metástasis a distancia, 14 (21.5%) enfermedad localmente avanzada y 11 (16.9%) tumor localizado.

Las características demográficas y las comorbilidades de la cohorte se encuentran en la Tabla 1. La infección fue intrahospitalaria en 20 casos (27%). Tenían infiltrados pulmonares en los estudios radiológicos al momento del diagnóstico 58 (78.4%) pacientes.

Las variables de laboratorio al momento del diagnóstico del COVID-19 se resumen en la Tabla 2.

La evolución de los pacientes se encuentra en la Tabla 3. Veinticuatro (32.4%) se derivaron a UTI y, de ellos, 18 (75%) requirieron ARM.

La mortalidad general durante la internación fue 32.4% (24). La mortalidad en UTI fue 62.5% (15). La mortalidad en ARM fue 72.2% (13). No hubo fallecidos entre los pacientes con enfermedades oncohematológicas.

En la Tabla 4 se encuentra la comparación de las variables medidas al diagnóstico de COVID-19 entre los grupos de pacientes vivos y muertos al egreso.

En aquellos con tumores sólidos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad según el estadio de la enfermedad. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre quienes habían recibido o no tratamiento antineoplásico.

Los *odds ratios* obtenidos con el modelo de regresión logística de las variables asociadas a mortalidad se describen en la Tabla 5. En el análisis univariado se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, tabaquismo, recuento de neutrófilos, INL, la concentración plasmática de dímero D y ferritina, y haber adquirido la infección durante la internación.

En el análisis multivariado fueron estadísticamente significativos la edad mayor a 65 años y el tabaquismo. Los *odds ratio* ajustados fueron 8.9 (1.4-58.0) para la edad mayor a 65 años y 9.7 (IC95: 1.9-50.4) para el tabaquismo.

Discusión

El impacto del COVID-19 en la población con cáncer tiene múltiples aristas. Expone al paciente a mayores complicaciones y resulta en postergaciones de tratamientos¹³.

Los trabajos que evaluaron la evolución de COVID-19 en pacientes con cáncer incluyeron una población heterogénea (cáncer activo, una cohorte con rt-PCR positiva y diagnóstico de cáncer, y otros elaborados a partir de registros multinacionales)¹⁴.

La mortalidad por cualquier causa en nuestra cohorte fue 32.4%. En un análisis a partir del Sistema Integrado

de Salud Argentina (SISA), que incluyó 207 079 casos de COVID-19, de los cuales 4436 (2.1%) tenían antecedentes de cáncer, y se internaron 2551, la mortalidad entre los pacientes oncológicos fue 21.9%¹⁵.

En el *UK Coronavirus Cancer Monitoring Project (UK CCMP)*, que incluyó 800 pacientes con cáncer activo, la mortalidad fue 28.3%¹⁶. En la serie del Hospital *Gustav Roussy*, que incluyó pacientes con cáncer ambulatorios e internados, la mortalidad fue 17.4%¹⁷. En un metanálisis de 15 estudios la mortalidad fue 22.4%¹⁸.

Los resultados de los estudios de cohortes retrospectivas que comparan mortalidad en pacientes con y sin neoplasias son controvertidos. En la cohorte de 9275 pacientes en la región italiana del Véneto con SARS-CoV-2 confirmados, la mortalidad fue mayor en quienes tenían antecedentes oncológicos (14.7%) en comparación con aquellos que no los tenían (4.5%)¹⁹. En un estudio en la provincia de Hubei, China, los pacientes con cáncer tuvieron mayor mortalidad (OR: 2.34; IC95: 1.15-4.77)⁴, y un resultado similar se observó en un estudio realizado en Nueva York (OR 2.45; IC95: 1.71-3.49)²⁰. En el reporte de 44 672 casos confirmados del *Chinese Center for Disease Control and Prevention*, la tasa de letalidad global (2.3%) fue más baja que en la población con cáncer (5.6%)²¹. Por el contrario, en un estudio realizado por Brar y col. no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los pacientes con y sin cáncer (24.8% vs. 21.4%)²². Los autores atribuyen esta diferencia a que los pacientes incluidos difieren en la cantidad de comorbilidades o distinta distribución de las edades²².

El 32.4% de nuestros pacientes ingresaron a UTI. Requirió ARM el 75% de ellos. El ingreso a UTI comunicado en la serie del Hospital *Gustav Roussy* fue 9%¹⁷. En el Reino Unido fue 7%¹⁶. En el trabajo de Kuderer y col., que incluyó pacientes de Canadá, EEUU y España, fue 14%, con un requerimiento de ARM de 12%²³. En el estudio TERAVOLT, que solo incluyó neoplasias torácicas, fue 9%²⁴.

La mortalidad en UTI publicada es muy variable, desde 16%²⁵ hasta 78%²⁶, ambos estudios realizados en Wuhan. Entre 5700 pacientes de los hospitales de Nueva York fue 24.5%, pero cuando analizan individuos en ARM, la mortalidad alcanzó el 88.1%²⁷. En aquellos con cáncer, la mortalidad en UTI fue 38% y, entre los que requirieron ARM, 43%²³. La mortalidad de nuestros pacientes ingresados a UTI fue 62.5% y 72.2% de los pacientes en ARM. La mortalidad en UTI fue disminuyendo a lo largo del 2020 en Europa y Estados Unidos²⁸.

El 27% de nuestra serie adquirió la infección durante la internación. La frecuencia de infección intranosocomial comunicada fue cercana al 12%^{25, 29}. En una serie de 252 pacientes con cáncer, el 18.7% fueron infecciones nosocomiales³⁰.

Si bien los resultados no son uniformes, los factores asociados a peor pronóstico en la población con cáncer

TABLA 1.- Características demográficas (N: 74)

Característica	Frecuencia (%) N: 74
Edad	
• ≥ 65 años	32 (43.2)
Género	
• Femenino	38 (51.4)
Diagnóstico oncológico	
• Pulmón	13 (17.6)
• Colon	8 (10.8)
• Mama	7 (9.5)
• Cabeza y cuello	6 (8.1)
• Vejiga	5 (6.8)
• Linfoma no Hodgkin	4 (5.4)
• Sarcoma	4 (5.4)
• Mieloma múltiple	3 (4.1)
• Páncreas	3 (4.1)
• Próstata	3 (4.1)
• Cuello uterino	2 (2.7)
• Colangiocarcinoma	2 (2.7)
• Germinal	2 (2.7)
• Melanoma	2 (2.7)
• Esófago	1 (1.4)
• Estomago	1 (1.4)
• Recto	1 (1.4)
• Mama + mieloma múltiple ^a	1 (1.4)
• Ovario	1 (1.4)
• Pulmón + riñón	1 (1.4)
• Riñón	1 (1.4)
• Sistema nervioso central	1 (1.4)
• Mielofibrosis	1 (1.4)
• Leucemia mieloide aguda	1 (1.4)
Comorbilidades	
• Hipertensión arterial	30 (40.5)
• Tabaquismo	21 (28.4)
• Hipercolesterolemia	18 (24.3)
• Cardiopatías	12 (16.2)
• Diabetes	10 (13.5)
• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7 (9.5)
• Obesidad	4 (5.4)
• Insuficiencia renal	4 (5.4)
• Enfermedades autoinmunes	2 (2.7)
• Asma	2 (2.7)
En tratamiento	40 (54.1)
• Quimioterapia	23 (31.1)
• Terapia dirigida	6 (8.1)
• Hormonoterapia	4 (5.4)
• Terapia dirigida + quimioterapia	3 (4.1)
• Protocolo de investigación	2 (2.7)
• Radioterapia	1 (1.4)
• Terapia dirigida + hormonoterapia	1 (1.4)
Sin tratamiento ^b	34 (45.9)

^aCategorizado como tumor sólido; ^bsiete pacientes se encontraban en plan de iniciar un nuevo tratamiento al momento del diagnóstico

TABLA 2.- Estudios complementarios al diagnóstico

Estudio complementario	Mediana (RIC)	Valores de referencia
Recuento de leucocitos/mm ³	6250 (4600-9800)	4800-10 800
Recuento de linfocitos/mm ³	868 (540-1472)	1200-2160
Recuento de neutrófilos/mm ³	4464 (3402-7832)	2160-7020
Índice neutrófilo/linfocito	5.14 (2.23-10.25)	—
Dímero D (ng/ml)	1890.3 (808.9-4293.4)	≤ 500
Ferritina (ng/ml)	815.2 (325.6-1539.8)	4.63-204

RIC: rango intercuartilo

TABLA 3.- Evolución de los pacientes

Criterio de valoración	Frecuencia (%)
Requerimiento de glucocorticoides	47 (63.5)
Requerimiento de UTI, n (%)	24 (32.4)
Mortalidad general durante internación, n (%)	24 (32.4)
Mortalidad en UTI, n (%)	15 (62.5)
Requerimiento de ARM ^a , n (%)	18 (75.0)
Mortalidad en ARM n (%)	13 (72.2)
Días de internación, mediana (RIC) ^b	14.5 (8.2- 25.2)
Días de internación en aislamiento, mediana (RIC) ^c	11.5 (7.0-19.0)
Días de UTI, mediana (RIC)	12.5 (4.7- 24.0)

UTI: unidad de terapia intensiva; ARM: asistencia respiratoria mecánica; RIC: rango intercuartilo
^aCalculado sobre la cantidad de pacientes que ingresaron a UTI (n: 24); ^bdías desde el diagnóstico del COVID-19 hasta el egreso hospitalario; ^cdías desde el inicio del aislamiento hasta la finalización del aislamiento o el egreso hospitalario (lo que hubiera sucedido primero)

son la edad^{16, 18, 19, 23}, el tabaquismo^{17, 23, 24}, la presencia de comorbilidades^{16, 23}, el sexo^{16, 18, 19, 23}, la enfermedad oncológica subyacente⁶, la extensión de la enfermedad¹⁷ y estar recibiendo tratamiento antineoplásico²³. También se mencionan como factores de riesgo, parámetros inflamatorios de laboratorio como la proteína C reactiva sérica, la ferritina y dímero D plasmáticos¹⁷ y el recuento de neutrófilos⁶.

En nuestra cohorte, en el análisis univariado, la edad mayor a 65 años, el tabaquismo, la infección por COVID-19 intrahospitalaria, el recuento de neutrófilos, el INL, y la concentración plasmática de dímero D y ferritina se asociaron con mayor mortalidad (Tabla 5).

Luego del análisis multivariado, la edad mayor a 65 años y el tabaquismo fueron las únicas variables asociadas con mayor mortalidad (Tabla 5).

La edad es la variable que se asocia con mayor mortalidad de manera consistente en todos los trabajos, sea en población general como en pacientes oncológicos.

Nuestro hallazgo es consistente con otras publicaciones. En los estudios COVID-19 Cancer Consortium (CCC19)²³, UK CCMP¹⁶, en la cohorte del Hospital Gustav Roussy¹⁷, y el metanálisis realizado por Zhang y col.¹⁸ la edad se asoció con mayor riesgo de mortalidad.

La asociación entre tabaquismo y mortalidad también fue consistente en la población de pacientes oncológicos^{23, 24}. En el estudio del Hospital Gustav Roussy, el tabaquismo se asoció con mayor mortalidad en el análisis univariado, no así en el multivariado¹⁷.

Pocos trabajos evalúan la asociación entre infección por COVID-19 intrahospitalario y mortalidad. En un estudio multicéntrico en Canadá que incluyó 252 pacientes con cáncer, la mortalidad fue mayor en el grupo que desarrolló infección intrahospitalaria³⁰. En nuestra cohorte, en el análisis univariado, la infección intrahospitalaria se asoció con mayor mortalidad. Sin embargo, luego del análisis multivariado no fue estadísticamente significativa.

TABLA 4.– Comparación según el estado al egreso hospitalario

Variable	Estado al alta		p-valor ^d
	Muerto (n: 24)	Vivo (n: 50)	
Edad ≥ 65 años, n (%)	18 (56.3)	14 (43.8)	0.0004
Género femenino, n (%)	11 (28.9)	27 (71.0)	0.6821
Tumor sólido, n (%)	24 (36.9)	41 (63.1)	^b
En tratamiento oncológico, n (%)	14 (35.0)	26 (65.0)	0.7928
Exámenes de laboratorio, mediana (RIC)			
Recuento de leucocitos/mm ³	8250 (5350-9800)	5900 (4300-7675)	0.0638
Recuento de linfocitos/mm ³	688.0 (515.5-1566.0)	966.0 (572.2-1471.5)	0.5099
Recuento de neutrófilos/mm ³	6237 (3814- 10 171)	4226 (3286-6616)	0.0429
Índice neutrófilo/linfocito	7.17 (4.58-15.56)	4.81 (2.21-8.94)	0.0487
Dímero D en ng/ml	2267.7 (1894.3- 4399.4)	1434.2 (622.6-3571.0)	0.0201
> 1700 ng/ml, n (%)	20 (47.62) ^c	22 (52.38) ^c	0.0007
Ferritina en ng/ml	1188.2 (589.9- 2590.4)	688.9 (256.2-1246.0)	0.0323
Comorbilidades			
Tabaquismo, n (%)	15 (71.4)	6 (28.6)	< 0.0001
Hipertensión arterial, n (%)	11 (36.7)	19 (63.3)	0.6968
Hipercolesterolemia, n (%)	9 (50.0)	9 (50.0)	0.1234
Obesidad, n (%)	1 (25.0)	3 (75.0)	1
Insuficiencia renal, n (%)	3 (75.0)	1 (25.0)	0.0972
EPOC, n (%)	4 (57.1)	3 (42.9)	0.2041
Diabetes (tipo 1 y tipo 2), n (%)	4 (40.0)	6 (60.0)	0.7186
Asma, n (%)	1 (50.0)	1 (50.0)	0.5465
Cardiopatías, n (%)	4 (33.3)	8 (66.7)	1
Infiltrados pulmonares, n (%)	21 (36.2)	37 (63.8)	0.3082
Infección intrahospitalaria, n (%)	11 (55.0)	9 (45.0)	0.0248
Diagnóstico de cáncer de pulmón ^a , n (%)	7 (50.0)	7 (50.0)	0.4054
Estadio localmente avanzado + metastásicos ^a , n (%)	22 (40.7)	32 (59.3)	0.1908

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

^aSobre los 65 individuos con tumores sólidos, ^bno se puede calcular un p-valor debido a la ausencia de eventos (muerte) entre los pacientes oncohematológicos, ^cdatos faltantes en dos pacientes dentro del grupo fallecidos y un paciente dentro del grupo de vivos. ^dPrueba de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas, prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas

TABLA 5.– Resultados del modelo de regresión logística

Variable	Univariado		Multivariado	
	OR (IC95)	p-valor ^c	OR (IC95) ajustado ^d	p-valor ^c
Edad ≥ 65 años	7.71 (2.54-23.43)	0.0003	8.87 (1.35-58.02)	0.0228
Tabaquismo	12.22 (3.73-40.08)	<0.0001	8.64 (1.32-56.64)	0.0246
Intrahospitalario	3.85 (1.31-11.34)	0.0143	1.50 (0.23 9.80)	0.6706
Neutrófilos ^a	1.15 (1.02-1.30)	0.0185	–	–
INL ^b	1.10 (1.01-1.19)	0.0214	1.06 (0.95-1.17)	0.3120
DD > 1700 ng/ml	12.27 (2.58-58.33)	0.0016	10.52 (0.93-118.89)	0.0571
Ferritina ^a	1.95 (1.11-3.42)	0.0193	1.68 (0.67-4.18)	0.2649

INL: índice neutrófilo/linfocito; DD: dímero D; OR: odds ratio; IC95: intervalo de confianza 95%

^aPor cada 1000 unidades de incremento, ^bpor cada unidad de incremento, ^cTest de Wald, ^dajustado por edad ≥ 65 años, tabaquismo, intrahospitalario, INL, DD > 1700 ng/ml y ferritina

La asociación entre el INL y mayor morbimortalidad se ha informado en la población general³¹. Jee y col. comunicaron un recuento mayor de neutrófilos en los pacientes con cáncer que desarrollaron COVID-19 grave o crítico⁶. En el análisis univariado, encontramos asociación entre un mayor recuento de neutrófilos y el valor del INL con mayor mortalidad. La asociación de INL no fue estadísticamente significativa luego del análisis multivariado.

Valores elevados de parámetros que reflejan inflamación, como la concentración plasmática de ferritina y dímero D, se han asociado con mayor mortalidad. En la cohorte analizada en el Hospital *Gustav Roussy*, los pacientes con valores de dímero D > 3 µg/l tuvieron mayor mortalidad¹⁷; en el trabajo del *MSKCC*⁶, desarrollaron COVID-19 grave o crítico aquellos que tenían mayores concentraciones de dímero D. En nuestro trabajo, si bien esta variable fue significativa en el análisis univariado, no lo fue luego del ajuste multivariado.

A diferencia de otros estudios no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de comorbilidades^{16, 23}, la actividad tumoral²³ y la mortalidad. Al igual que otros autores, no observamos diferencia en la mortalidad entre los que se encontraban recibiendo tratamiento antineoplásico comparados con quienes no lo estaban recibiendo^{16, 23}.

Tampoco hallamos diferencia en mortalidad entre aquellos con tumores sólidos con enfermedad localizada o metastásica, al igual que lo publicado en el Reino Unido¹⁶.

En nuestra cohorte, la población de pacientes oncohematológicos representó el 12.2%. Ninguno de los pacientes oncohematológicos falleció. En la serie del *MSKCC* la enfermedad oncohematológica se asoció a enfermedad grave o crítica en el análisis multivariado⁶. El 10.8% de los pacientes oncohematológicos tenían leucemia mieloide aguda, y el 87.5% de ellos desarrollaron enfermedad crítica⁶. En nuestra cohorte uno solo tenía leucemia aguda en remisión.

Los resultados de nuestro trabajo pueden estar sesgados. Se trata de una población de pacientes oncológicos, la mayoría de ellos con tumores sólidos en estadio avanzado en una institución monovalente. Esto podría explicar la mayor frecuencia de admisión en UTI, infección nosocomial y mortalidad.

En resumen, presentamos una experiencia que puede resultar de utilidad para otros grupos o instituciones polivalentes donde se presenten pacientes oncológicos durante la pandemia.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA* 2020; 323: 709-10.
- Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1108-10.
- Aschele C, Negru ME, Pastorino A, et al. Incidence of SARS-CoV-2 infection among patients undergoing active antitumor treatment in Italy. *JAMA Oncol* 2021; 7: 304-6.
- Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* 2020; 10: 783-91.
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21: 335-7.
- Jee J, Foote MB, Lumish M, et al. Chemotherapy and COVID-19 outcomes in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3538-46.
- Sauerbrei W, Meier-Hirmerb C, Benner A, Royston P. Multivariable regression model building by using fractional polynomials: Description of SAS, STATA and R programs. *Comput Sta Data Anal* 2006, 50: 3464 - 85.
- Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression. Chapter 4. Model-Building Strategies and Methods for Logistic Regression, 3rd ed, John Wiley & Sons, 2013.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, 2020, Vienna, Austria. En: <https://www.R-project.org/>; consultado marzo 2021.
- RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA, USA, 2020. En: <http://www.rstudio.com/>; consultado marzo 2021.
- Ambler G y modificado por Benner A. mfp: Multivariable Fractional Polynomials. R package version 1.5.2. 2015. En : <https://CRAN.R-project.org/package=mfp>; consultado marzo 2021.
- Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 2011; 12: 77.
- Al-Quteimat O, Amer AM. The impact of the covid-19 pandemic on cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2020; 43: 452-5.
- Moujaess E, Kourie HR, Ghosn M. Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: A systematic review of current evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 150: 102972.
- Schönfeld D, Arias S, Bossio JC, Fernández H, Gozal D, Pérez-Chada D. Clinical presentation and outcomes of the first patients with COVID-19 in Argentina: Results of 207 079 cases from a national database. *PLoS One* 2021; 16: e0246793.
- Lee L, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1919-26.
- Albiges L, Foulon S, Bayle A, et al. Determinants of the outcomes of patients with cancer infected with SARS-CoV-2: results from the Gustave Roussy cohort. *Nature Cancer* 2020; 1: 965-75.
- Zhang H, Han H, He T, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19-infected cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 371-80.
- Rugge M, Zorzi M, Guzzinati S. SARS-CoV-2 infection in the Italian Veneto region: adverse outcomes in patients with cancer. *Nature Cancer* 2020; 1: 784-8.
- Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov* 2020; 10: 935-41.

21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
22. Brar G, Pinheiro LC, Shusterman M, et al. COVID-19 severity and outcomes in patients with cancer: a matched cohort study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3914-24.
23. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1907-18.
24. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 914-22.
25. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-9.
26. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
27. Richardson S. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with covid-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323: 2052-9.
28. Boudourakis L, Uppal A. Decreased COVID-19 mortality-a cause for optimism. *JAMA Int Med* 2021; 181: 478-9.
29. Carter B, Collins JT, Barlow-Pay F, et al. Nosocomial COVID-19 infection: examining the risk of mortality. The COPE-Nosocomial Study (COVID in Older PEople). *J Hosp Infect* 2020; 106: 376-84.
30. Elkrief A, Desilets A, Papneja N, et al. High mortality among hospital-acquired COVID-19 infection in patients with cancer: A multicentre observational cohort study. *Eur J Cancer* 2020; 139: 181-7.
31. Basbusi L, Lapidus M, Martingano I, Puga M, Pollan J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 (Supl. III): 31-6.

A partir de mediados del siglo pasado, la fisiología había comenzado un indiscutible proceso de transformación. Houssay se refería al respecto: “Esta ciencia había sufrido una gran crisis de crecimiento dando lugar a numerosas ramas, que luego se separaron de la fisiología, como lo son la bioquímica, biofísica, nutrición, patología y farmacología”. Las ramas a las que hacía mención Houssay tenían espacio en el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), por él fundado y mediante el cual generaba las condiciones necesarias para los jóvenes investigadores –como, por ejemplo, su brillante discípulo Luis Federico Leloir– pudieran trazar nuevos rumbos para la ciencia argentina. (...)

Hasta el final de sus días –falleció el 21 de septiembre de 1971– no dejó de recorrer laboratorios, ni de recibir en su despacho a colegas y discípulos, fiel a las líneas que había escrito como un hito más en su camino: “Quiero dedicarme al desarrollo del país donde nací, me formé, tengo amigos, nacieron mis hijos, luché, aprendí y enseñé”.

Mirando al pasado, nos damos cuenta de que la obra de Bernardo A. Houssay legitimó a la sociedad argentina ensanchando las fronteras del conocimiento. Pero es necesario también darse cuenta que esa tarea de legitimación no ha concluido, que en realidad, comienza con cada generación.

Eduardo H. Charreau

En: Tres Premios Nobel argentinos (Editorial) *Medicina (B Aires)* 2005; 65: 541-4