

INFECCIÓN POR COVID-19 EN PACIENTES ONCOLÓGICOS Y ASOCIACIÓN CON EL TRATAMIENTO RECIBIDO

SANTIAGO E. MELENDI, SANDRA TORTELLO MARTINEZ, MARÍA LAURA TRIBIÑO, JULIÁN BARTOLOMÉ, FEDERICO CARMONA GÜMIL, EMILIO MONTES DE OCA, KARINA O'LEARY, GUSTAVO JANKILEVICH

Sección Oncología Clínica, Hospital de Agudos Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

Resumen La evidencia que relaciona la terapia oncológica con la incidencia por COVID-19 varía según el tipo de terapia administrada. La incidencia informada en pacientes que reciben tratamiento oncológico varía entre 1 y 4%. El objetivo del presente estudio fue determinar la incidencia por COVID-19 en pacientes oncológicos en tratamiento activo y evaluar si existe asociación con el esquema recibido. Se utilizó una cohorte retrospectiva que incluyó de forma consecutiva a los pacientes adultos que realizaron tratamiento ambulatorio desde marzo/2020 hasta abril/2021 en un Hospital Público de referencia. El evento principal fue el diagnóstico confirmado de COVID-19. La asociación con los tratamientos oncológicos fue evaluada mediante regresión logística multivariada ajustando por edad, sexo, localización del tumor, cobertura de salud y localidad de residencia. Se incluyeron 463 pacientes, mediana de edad 58 años (RIC = 47-66), 73.3% (n = 337) mujeres. La incidencia de COVID-19 fue 5.6% (n = 26) con una tasa de mortalidad del 12% (n = 3). El riesgo de infección fue mayor en los que estaban realizando tratamiento únicamente con anticuerpos monoclonales, 14.3% vs. 4.9% (OR-ajustado = 3.3, p = 0.03) y aquellos en tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunológicos, 23.1% vs. 5.1% (OR-ajustado = 5.8, p = 0.03). La quimioterapia citotóxica, sola o en combinación con anticuerpos monoclonales, no presentó mayor riesgo de infección. La edad, sexo, sitio tumoral, cobertura de salud y localidad de residencia no se asoció con la incidencia de COVID-19. En base a nuestros resultados, el tratamiento con anticuerpos monoclonales o inhibidores de puntos de control inmunológicos se asoció con mayor incidencia de infección por COVID-19.

Palabras clave: Infección por coronavirus, pacientes ambulatorios, antineoplásicos, quimioterapia, inmunoterapia

Abstract *COVID-19 infection in cancer patients and association with the antineoplastic treatment.*

Evidence linking anticancer therapy with the incidence of COVID-19 varies according to the type of therapy administered. The reported COVID-19 incidence in patients receiving antineoplastic treatment varies between 1 and 4%. The aim of this study was to determine the incidence of COVID-19 in cancer patients under active treatment and to assess whether there is an association with the received anticancer therapy. It was a retrospective cohort that consecutively included adult outpatients who underwent treatment in a referral center from March 2020 to April 2021. The primary endpoint was the confirmed diagnosis of COVID-19. The association with anticancer treatments was evaluated using multivariate logistic regression adjusting for age, sex, tumor site, health coverage status, and place of residence. The sample included 463 patients, the median age was 58 years (IQR = 47-66), 73.3% (n = 337) were women. The incidence of COVID-19 was 5.6% (n = 26) with a mortality rate of 12% (n = 3). The risk of infection was higher in patients undergoing treatment only with monoclonal antibodies, 14.3% vs. 4.9% (adjusted OR = 3.3, p = 0.03) and those in treatment with immunotherapy, 23.1% vs. 5.1% (adjusted OR = 5.8, p = 0.03). Cytotoxic chemotherapy, alone or in combination with monoclonal antibodies, did not present an increased risk of infection. Age, sex, tumor site, health coverage, and place of residence did not show association with the incidence of COVID-19. Based on our results, treatment with monoclonal antibodies or immunotherapy was associated with a higher rate of COVID-19 infection while chemotherapy did not modify the incidence of COVID-19.

Key words: coronavirus infections, outpatients, antineoplastic agents, chemotherapy, immunotherapy

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La evidencia que relaciona la terapia oncológica con la incidencia por COVID-19 es mixta y varía según el tipo de terapia administrada.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- La incidencia de COVID-19 en pacientes con tratamiento oncológico activo fue del 5.6%.
- Se observó mayor incidencia de COVID-19 en aquellos tratados con anticuerpos monoclonales o inhibidores de puntos de control inmunológicos.
- La quimioterapia citotóxica no modificó la frecuencia de infección por COVID-19.

La pandemia por COVID-19 ha afectado a más de 200 países y su impacto global en los sistemas de salud aún sigue vigente. Desde el informe del primer caso en Argentina, en marzo de 2020, el número de infectados supera los 5 000 000 con más de 100 000 fallecidos^{1, 2}.

En el abordaje terapéutico de los pacientes oncológicos, el contexto de emergencia sanitaria representa una problemática particular en términos de ponderar el balance riesgo-beneficio de continuar el tratamiento oncológico con el potencial aumento del riesgo de infección por COVID-19³.

Los datos disponibles respecto del efecto de la pandemia en pacientes con cáncer, muestran una incidencia de infección por COVID-19 que varía entre 1 y 4%, con una mortalidad más elevada que en la población general, variable según el tipo de tumor, estadio y comorbilidades^{4, 5}.

La evidencia que relaciona la terapia antineoplásica con la incidencia por COVID-19 es mixta y varía según el tipo de tratamiento administrado⁶. No obstante, existe un creciente cuerpo de evidencia que sustenta la seguridad de continuar la infusión de los esquemas antineoplásicos durante la pandemia^{4, 7, 8}. Empero, la mayoría de los estudios publicados provienen de países desarrollados, siendo escasa la bibliografía latinoamericana.

El objetivo del presente estudio fue determinar la incidencia por COVID-19 en pacientes oncológicos en tratamiento activo y evaluar si existe asociación con el esquema recibido en un Centro de Infusión de un Hospital Público de la Ciudad de Buenos Aires.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva. Fueron incluidos de forma consecutiva todos los pacientes adultos (edad ≥ 18 años) que realizaron tratamiento ambulatorio para neoplasias sólidas en el Centro de Infusión de Oncología del Hospital General de Agudos Carlos G. Durand

(Ciudad Autónoma de Buenos Aires) desde marzo/2020 hasta abril/2021.

Las características basales sociodemográficas y clínicas fueron recolectadas en base a la historia clínica digital mediante extracción manual por los investigadores del estudio. El evento final primario fue el diagnóstico confirmado de COVID-19.

La descripción general de las variables cualitativas se realizó mediante proporciones. Las variables cuantitativas se expresaron como el valor de la mediana y rango.

Para el cálculo de incidencia acumulada se consideraron eventos incidentes de COVID-19 a los que poseían fecha de inicio de síntomas posterior al inicio del tratamiento antineoplásico. No se ha considerado como población en riesgo del evento (COVID-19) a los participantes que hubieran tenido COVID-19 previo a iniciar el tratamiento (casos prevalentes).

Para el análisis bivariado entre las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con la incidencia de COVID-19, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney o la prueba χ^2 , según correspondiese a la naturaleza de la variable. La asociación con los tratamientos oncológicos fue evaluada mediante regresión logística multivariada ajustando por edad, sexo, localización del tumor, cobertura de salud y localidad de residencia. Se utilizó el *software* estadístico STATA® 14.2 (College Station, TX, EE.UU.).

El presente estudio cumple con todos los requisitos éticos aplicables y cuenta con el aval de la Institución donde ha sido realizado. El requerimiento de consentimiento informado ha sido exceptuado dada la naturaleza retrospectiva del estudio, el uso exclusivo de datos secundarios derivados de la atención de rutina y la ausencia de riesgo para los participantes. La base de datos final ha sido anonimizada de forma de impedir la identificación de los individuos. Este reporte informa datos agrupados y no incluye ningún dato que permita identificar a los individuos.

Resultados

La muestra final incluyó a 463 pacientes. La mediana de edad fue de 58 años (RIC = 47-66) y el 73.3% (n = 337) fueron mujeres.

La Tabla 1 muestra las características basales de la población de estudio según el diagnóstico de COVID-19. La incidencia de COVID-19 fue 5.6% (n = 26), con una tasa de mortalidad del 12% (n = 3). En el análisis bivariado, no se encontró asociación entre la incidencia de COVID-19 con el sexo, edad, localidad de residencia, cobertura de salud y sitio tumoral. Hubo mayor proporción de tratamientos con anticuerpos monoclonales (mAB) e inhibidores de puntos de control inmunológicos (IO) en los pacientes que presentaron COVID-19 (Tabla 1).

La Tabla 2 muestra el tipo de QMT recibida. Los esquemas más frecuentes fueron basados en platinos (ej.: cisplatino, carboplatino, oxaliplatino) y en taxanos (ej.: paclitaxel, docetaxel), seguidos por los análogos de pirimidinas (ej.: 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina). No se observaron diferencias entre esquemas de QMT según diagnóstico de COVID-19 (Tabla 2). En cuanto a los mAB, el 11.7% (n = 54) recibió terapia anti-HER2 (ej.: trastuzumab con o sin pertuzumab); el 6.5% (n = 30) recibió terapia con anticuerpos antiangiogénicos (ej.:

TABLA 1.– Características de los pacientes realizando tratamiento en el Centro de Infusión según diagnóstico confirmado de COVID-19. Hospital Durand, 03/2020 al 04/2021

	Total n = 463 (%)	No COVID-19 n = 437 (%)	COVID-19 n = 26 (%)	p
Sexo femenino	337 (73.3)	319 (73.5)	18 (69.2)	0.63
Edad, años, mediana (RIC)	58 (47-66)	58 (46-66)	61 (49-68)	0.25
Lugar de residencia				0.75
CABA	249 (54.4)	234 (54.2)	15 (57.7)	
GBA Norte	34 (7.4)	33 (7.6)	1 (3.8)	
GBA Oeste	75 (16.4)	69 (16.0)	6 (23.1)	
GBA Sur	59 (12.9)	57 (13.2)	2 (7.7)	
Interior	41 (9.0)	39 (9.0)	2 (7.7)	
Cobertura de Salud				0.65
Sin obra social	266 (60.9)	251 (61.1)	15 (57.7)	
PAMI	113 (25.9)	107 (26.0)	6 (23.1)	
Obra social/Prepaga	58 (13.3)	53 (12.9)	5 (19.2)	
Sitio tumoral				0.082
Mama	197 (42.7)	182 (41.8)	15 (57.7)	
Genital femenino - No mama	63 (13.7)	63 (14.5)	0 (0.0)	
Colorrectal	47 (10.2)	46 (10.6)	1 (3.8)	
Próstata	33 (7.2)	31 (7.1)	2 (7.7)	
NTG	25 (5.4)	25 (5.7)	0 (0.0)	
Genitourinario - No próstata	21 (4.6)	21 (4.8)	0 (0.0)	
Pulmón	19 (4.1)	17 (3.9)	2 (7.7)	
Otros	56 (12.1)	50 (11.5)	6 (23.1)	
Tratamiento				
Quimioterapia citotóxica (QMT)	266 (57.5)	255 (58.4)	11 (42.3)	0.11
Anticuerpos monoclonales (mAB)	35 (7.6)	30 (6.9)	5 (19.2)	0.020
QMT + mAB	55 (11.9)	53 (12.1)	2 (7.7)	0.50
Inmunoterapia (IO)	13 (2.8)	10 (2.3)	3 (11.5)	0.006
Otros	94 (20.3)	89 (20.4)	5 (19.2)	0.89

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; GBA: Gran Buenos Aires; PAMI: Programa de Atención Médica Integral; NTG: Neoplasia Trofoblástica Gestacional

Los datos se presentan como mediana (RIC) para medidas continuas y n (%) para medidas categóricas. Los valores de p se calcularon mediante la prueba U de Mann-Whitney o la prueba χ^2 , según correspondiera

TABLA 2.– Tipo de quimioterapia recibida en el Centro de Infusión según diagnóstico confirmado de COVID-19. Hospital Durand, 03/2020 al 04/2021

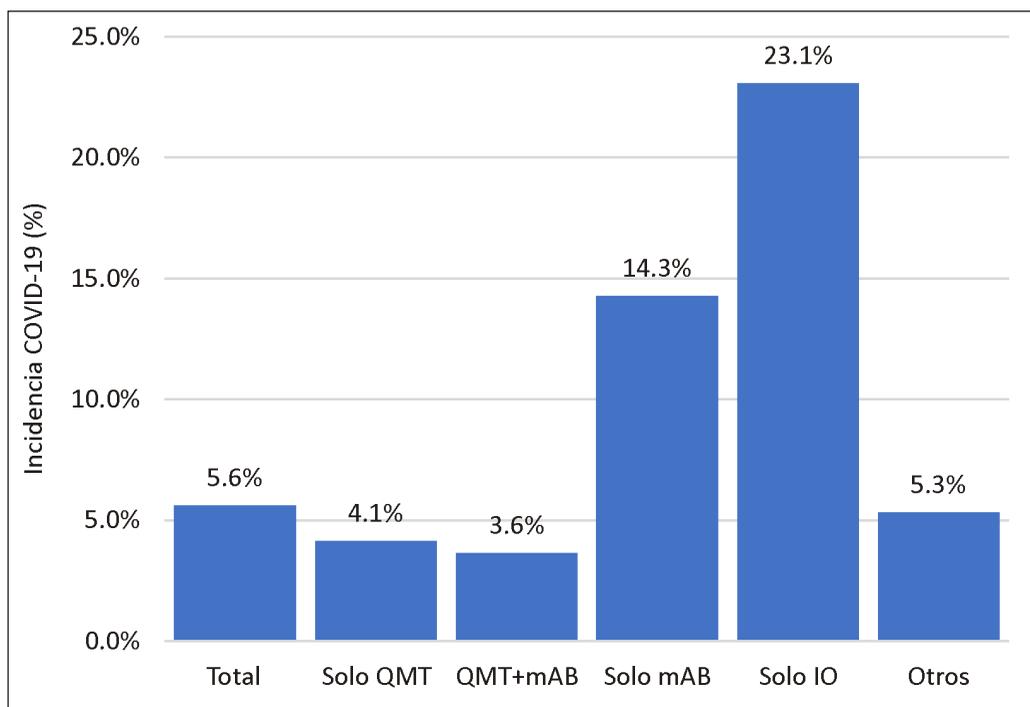
	Total n = 463 (%)	No COVID-19 n = 437 (%)	COVID-19 n = 26 (%)	p
Antraciclinas	34 (7.3)	32 (7.3)	2 (7.7)	0.94
Taxanos	135 (29.2)	129 (29.5)	6 (23.1)	0.48
Platinos	155 (33.5)	149 (34.1)	6 (23.1)	0.25
Análogos Pirimidinas	94 (20.3)	89 (20.4)	5 (19.2)	0.89
Otras	62 (13.4)	61 (14.0)	1 (3.8)	0.14

Los valores de p se calcularon mediante la prueba χ^2 .

bevacizumab) y el 1.3% (n = 6) recibió terapia dirigida contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (ej.: cetuximab). De los individuos realizando únicamente tratamiento con mAB, la mayoría (71.4%, n = 25) eran pacientes con cáncer de mama en tratamiento anti-HER2. No se observaron diferencias entre el tipo de mAB recibido según diagnóstico de COVID-19. Todos los tratamientos de IO (2.8%, n = 13) correspondieron a pembrolizumab.

La Figura 1 muestra la incidencia de COVID-19 según el tratamiento recibido. En el análisis multivariado (Tabla 3), la asociación de la infección por COVID-19 y el tratamiento con mAB e IO se mantuvo al ajustar por sexo, edad, localidad de residencia, cobertura de salud y sitio tumoral. Cabe destacar que los pacientes que realizaban quimioterapia citotóxica, ya sea sola o en combinación con mAB, no presentaron mayor incidencia de COVID-19.

Fig. 1.– Incidencia de COVID-19 en pacientes oncológicos según tratamiento realizado en el Centro de Infusión. Hospital Durand, 03/2020 al 04/2021



QMT: quimioterapia; mAB: anticuerpo monoclonal; IO: inmunoterapia

TABLA 3.– Modelo de regresión logística multivariada evaluando el riesgo de infección por COVID-19 en pacientes oncológicos realizando tratamiento en el Centro de Infusión. Hospital Durand, 03/2020 al 04/2021

Tratamiento	OR ajustado*	valor p	IC 95%
Solo quimioterapia (QMT)	0.57	0.17	(0.3-1.3)
QMT + anticuerpos monoclonales	0.73	0.681	(0.2-3.3)
Solo anticuerpos monoclonales	3.27	0.032	(1.1-9.6)
Inmunoterapia	5.76	0.032	(1.2-28.5)
Otros	0.76	0.609	(0.3-2.2)

*Co-variables: edad, sexo, sitio del tumor, cobertura de salud y localidad de residencia

Discusión

El presente trabajo retrospectivo incluyó a pacientes con diagnóstico de tumores sólidos que realizaron tratamiento de forma ambulatoria en el Centro de Infusión de Oncología de un Hospital Público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se evaluó la incidencia de COVID-19 y su asociación con los tratamientos recibidos.

En nuestra cohorte, aproximadamente 6% de los pacientes en tratamiento activo desarrolló infección por COVID-19, consistente con la tasa comunicada en otros estudios⁹. De este modo, la gran mayoría de los tratados en el Centro de Infusión durante la pandemia transcurrieron el periodo de estudio sin desarrollar infección por COVID-19.

En el análisis multivariado, observamos mayor incidencia de COVID-19 en los grupos de pacientes que realizaban tratamiento con mAB o IO. Si bien se han descrito asociaciones similares en la bibliografía, aún no se ha determinado si existe un rol fisiopatológico de estos tratamientos en el riesgo de infección por COVID-19.

En nuestro estudio, la incidencia de COVID-19 fue 3 veces mayor en pacientes que realizaban tratamiento solo con mAB. Sin embargo, los que recibían tratamiento combinado con mAB y quimioterapia citotóxica (QMT), no tuvieron mayor riesgo de infección.

A nuestro mayor conocimiento, no existen estudios a gran escala que demuestren asociación entre los mAB y el riesgo de infección por COVID-19. Se encuentra en curso el estudio prospectivo *National Cancer Institute COVID-19 in Cancer Patients Study (NCCAPS)*, el cual planea reclutar 2000 pacientes para determinar la historia natural de la infección en esta población y establecer asociaciones con el tratamiento antineoplásico, entre otras¹⁰.

En contraste con nuestros resultados, un estudio que analizó a más de 3000 mujeres que recibieron tratamiento para el cáncer de mama en la ciudad de Nueva York durante el apogeo de la pandemia de COVID-19, encontró que las mujeres tratadas con hormonoterapia y/o terapia dirigida anti-HER2 no tuvieron más probabilidades de infectarse con COVID-19, si bien cabe destacar que es para un único sitio tumoral y no reporta de forma individual los datos para terapia anti-HER2¹¹.

Una posible interpretación a nuestro resultado es el patrón de comportamiento o pautas de cuidado diferencial entre los pacientes que hacían QMT respecto a los que concurrían al centro de infusión solo para recibir mAB (ej.: menor percepción del riesgo por los pacientes y su entorno familiar al no realizar QMT).

La QMT comprende un grupo diverso de fármacos con diversos mecanismos de acción, lo cual hace difícil obtener conclusiones inequívocas respecto a su rol en el riesgo de infección. Sin embargo, numerosos estudios han evaluado esta asociación y existe evidencia creciente que establece la falta de asociación entre QMT y mayor riesgo

de infección o de mortalidad por COVID-19, respaldando la seguridad de continuar la infusión de estos tratamientos en el contexto de pandemia⁷⁻⁹.

El caso de la IO se plantea un desafío teórico particular. Por un lado, estos fármacos pueden potenciar el control inmunológico de las infecciones virales a través de sus mecanismos inmunoestimulantes; por otro lado, podrían contribuir a la fase hiperinflamatoria del COVID-19, empeorando sus resultados clínicos¹². En nuestro estudio, la frecuencia de COVID-19 fue 5 veces mayor en los pacientes que realizaban IO. Cabe destacar que en nuestra población no hubo pacientes realizando IO en combinación con QMT lo cual impide evaluar la asociación en este grupo combinado.

Para reducir el riesgo de exponer a los pacientes en el Centro de Infusión se tomaron medidas de seguridad: se pospusieron las consultas si se consideraba que era seguro hacerlo teniendo en cuenta la situación y diagnóstico específico del paciente; disminución del número de personas en el consultorio y restricción del ingreso de familiares a la sala de infusión; ventilación adecuada, distancia social, uso de barbijos/tapabocas; alerta temprana frente a síntomas sospechosos con realización de PCR para COVID-19 en nuestra misma institución; control de temperatura previo al ingreso de cualquier persona al Servicio.

El conjunto de medidas implementadas en el Centro de Infusión, junto con las medidas de salud pública implementadas por las autoridades sanitarias y los cuidados tomados por los pacientes, probablemente han sido determinantes en la baja tasa de infección observada en la cohorte. Es interesante resaltar que, al momento de la finalización del reclutamiento del estudio, la vacunación para COVID-19 aún no estaba difundida en la población de estudio. Conforme avanza la cobertura de vacunación, es esperable observar una evolución favorable de la situación epidemiológica en general y en el grupo de pacientes en tratamiento oncológico activo en particular.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primero, la población que concurre al Centro de Infusión realiza tratamientos por vía endovenosa, subcutánea e intramuscular. Por lo tanto, los resultados no son extensivos a los que realizan tratamientos por vía oral, quienes representan un grupo importante en tratamiento activo. Segundo, la naturaleza retrospectiva del estudio hace posible el subreporte de los casos de COVID-19 que no hayan sido relevados en la historia clínica. Sin embargo, dada la importancia que ha adquirido la pandemia en la atención médica, se ha verificado un alto grado de pesquisa y registro de todos los eventos relacionados al COVID-19 en la atención del paciente, limitando el número de casos que pudieran haber sido pasados por alto. Finalmente, el número de casos incidentes de COVID-19 es bajo, lo cual limita el poder estadístico para realizar análisis de subgrupos al interior de cada categoría de agentes anti-

neoplásicos. Un estudio con mayor número de infectados desde múltiples instituciones sería de gran valor para confirmar o no dicha observación.

Como conclusión de nuestro estudio, el tratamiento con mAB o IO inmunológicos se asoció con mayor incidencia de infección por COVID-19 mientras que la quimioterapia no modificó la frecuencia de infección por COVID-19. La gran mayoría de los pacientes que concurrieron al Centro de Infusión transcurrieron sin desarrollar COVID-19, respaldando la seguridad de continuar los tratamientos oncológicos en observancia de las medidas pertinentes de prevención.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Gemelli NA. Management of COVID-19 Outbreak in Argentina: The beginning. *Disaster Med Public Health Prep* 2020; 14: 815-7.
- Ministerio de Salud de la Argentina. Sala de Situación COVID-2019. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>; consultado agosto 2021
- Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020; 31: 1320-35.
- Berghoff AS, Gansterer M, Bathke AC, et al. SARS-CoV-2 Testing in Patients with Cancer Treated at a Tertiary Care Hospital During the COVID-19 Pandemic. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3547-54.
- Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One* 2020; 15: e0241955.
- Jee J, Foote MB, Lumish M, et al. Chemotherapy and COVID-19 outcomes in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3538-46.
- Lee LY, Cazier J-B, 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.
- Angelis V, Tippu Z, Joshi K, et al. Defining the true impact of coronavirus disease 2019 in the at-risk population of patients with cancer. *Eur J Cancer* 2020; 136:99-106.
- van Marcke C, Honoré N, van der Elst A, et al. Safety of systemic anti-cancer treatment in oncology patients with non-severe COVID-19: a cohort study. *BMC Cancer* 2021; 21: 578.
- Korde LA, Best AF, Gnjjatic S, et al. Initial reporting from the prospective National Cancer Institute (NCI) COVID-19 in Cancer Patients Study (NCCAPS). *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl 15; abstr 6565).
- Budhathoki N, Kucharczyk J, D'Abreo N, et al. Risk for SARS-CoV-2 infection in patients with breast cancer treated with chemotherapy, biologic therapy or active surveillance: Patient outcomes from multicenter institution in New York. *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl 15; abstr 1513).
- Burgaletto C, Brunetti O, Munafò A, et al. Lights and shadows on managing immune checkpoint inhibitors in oncology during the COVID-19 era. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1906.