

ARTÍCULO ORIGINAL

COVID-19 EN PACIENTES CON CÁNCER:
REVISIÓN SISTEMÁTICA

Carlos A. Castañeda^{1,2,a}, Miluska Castillo^{1,b}, José Luis Rojas-Vilca^{1,3,c},
Hugo Fuentes^{1,d}, Henry L. Gómez^{1,d,e}

¹ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

² Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

³ Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

^a Oncólogo clínico, magister en Genética y Biología Celular y magister en Oncología Avanzada; ^b toxicóloga;

^c médico cirujano, magister en Epidemiología Clínica; ^d oncólogo clínico; ^e doctor en Medicina.

RESUMEN

Objetivo: El desarrollo de cuadros severos y la muerte por COVID-19 son más frecuentes en poblaciones con comorbilidades. Algunos estudios describen mayor frecuencia de cuadros severos en pacientes con cáncer. Esta revisión sistemática tiene por objetivo describir el riesgo de infección y de presentar un cuadro severo por COVID-19 en pacientes oncológicos. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática mediante una búsqueda de la literatura en PubMed y Scopus hasta mayo de 2020. Se amplió la inclusión de estudios con una búsqueda secundaria. **Resultados:** La búsqueda inicial identificó 2192 registros, de los que se incluyeron 17 publicaciones con al menos 10 pacientes oncológicos infectados. Además, se incluyeron cinco artículos de la búsqueda adicional de las referencias citadas en los 17 artículos. Diez publicaciones provenían de autores chinos. El análisis de la información indicó que la infección es más frecuente en pacientes con cáncer, y las frecuentes visitas terapéuticas al establecimiento de salud serían las causantes. La COVID-19 severa es más frecuente en pacientes con cáncer, y factores como la edad avanzada, comorbilidades asociadas, estadio avanzado y marcadores séricos de inflamación incrementan la severidad del cuadro. Estudios iniciales realizados en China encuentran que el uso de tratamiento antineoplásico sistémico podría también ser un factor predisponente. **Conclusiones:** El riesgo de infección y de desarrollar cuadro severo por COVID-19 es mayor en la población oncológica.

Palabras clave: Coronavirus; Cáncer; Factores de Riesgo (Fuente: DeCS BIREME).

COVID-19 IN CANCER PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Objective: Development of severe disease and death from COVID-19 is more frequent in patients with comorbidities. Some studies report an increased frequency of severe COVID-19 in cancer patients. This review aims to describe the risk of infection and developing severe COVID-19 in cancer patients. **Materials and methods:** A systematic review was carried out through an exhaustive search of literature in PubMed and Scopus until May 2020. A secondary search was performed to include more studies. **Results:** The initial search identified 2,192 records, which included 17 publications with at least 10 infected cancer patients. Also, 5 articles were added from the additional search of the references cited by those 17 publications. Ten publications were from Chinese authors. Data analysis showed that COVID-19 infection is more frequent in cancer patients, and frequent therapeutic visits to the healthcare facility may be the cause. The presence of neoplasia predisposed patients to develop severe disease. Advanced age, associated comorbidities, advanced malignancy, and the presence of serum inflammatory markers increased the risk of developing severe disease. Initial studies indicate that the use of systemic treatment may also be a predisposing factor. **Conclusions:** The risk of becoming infected by COVID-19 and developing severe disease is higher in the oncological population.

Keywords: Coronavirus; Cancer; Risk Factors (Source: MeSH NLM).

Citar como: Castañeda CA, Castillo M, Rojas JL, Fuentes H, Gómez HL. COVID-19 en pacientes con cáncer: revisión sistemática. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(4):611-9. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.5976>.

Correspondencia: Carlos A. Castañeda; Av. Angamos este 2520, Surquillo, Lima 11, Perú; carloscastanedaaltamirano@yahoo.com

Recibido: 11/06/2020
Aprobado: 12/08/2020
En línea: 12/10/2020

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una emergencia de salud pública de preocupación internacional. Los pacientes con un cuadro clínico severo-crítico de la enfermedad constituyen aproximadamente el 15% de los casos, los cuales requieren un manejo especializado por su elevada mortalidad^(1,2).

Existen diferencias epidemiológicas, clínicas y pronósticas entre las personas con cáncer y aquellas que no la tienen. Los pacientes con cáncer requieren visitas continuas a centros de salud y hospitalizaciones para someterse a procedimientos quirúrgicos o médicos relaciona-

dos con su enfermedad. Asimismo, tienen una serie de factores fisiopatológicos que previamente han sido relacionados al desarrollo de cuadros severos-críticos de la COVID-19 en la población general como edad avanzada, antecedente de tabaquismo, enfermedad cardiopulmonar, respiratoria o renal preexistente o lesiones tumorales que predisponen a infecciones respiratorias⁽³⁻⁸⁾.

Además, los pacientes con una neoplasia avanzada se consideran inmunosuprimidos por el efecto de la premedicación con corticoides, quimioterapia, inmunoterapia o terapia biológica (como inhibidores de quinasas o inhibidores PARP) a los que son sometidos⁽³⁻⁵⁾. Finalmente, la expectativa de supervivencia, menor en los pacientes con cáncer avanzado, puede reducir sus posibilidades de acceso a servicios de hospitalización o a la unidad de cuidados intensivos (UCI) en caso de desarrollar un cuadro severo-crítico.

A pesar del número creciente de publicaciones que describen los síntomas de la COVID-19 en distintas poblaciones, solo algunas evalúan su efecto en personas con cáncer. Esta información es necesaria para mejorar el enfoque y el tratamiento de los pacientes con cáncer durante la pandemia. El objetivo de la presente revisión sistemática es describir el riesgo de infección y de desarrollar un cuadro severo de COVID-19 en pacientes oncológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El informe de esta revisión sistemática se realizó conforme a las recomendaciones de los ítems de referencia para publicar Protocolos de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (PRISMA). El protocolo de estudio se registró en PROSPERO con el código CRD42020188164 (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=188164).

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda de la literatura en PubMed y Scopus hasta el 20 de mayo de 2020. Dos autores elaboraron las estrategias de búsqueda (CAC, MC) según las recomendaciones del *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas*. Se emplearon términos de búsqueda del vocabulario controlado para MEDLINE (MeSH), enlazados a términos de texto libre para cada uno de los conceptos seleccionados mediante operadores booleanos. No se emplearon filtros de fecha ni restricciones del formato del documento en la búsqueda. Se hicieron demostraciones de las estrategias de búsqueda con la herramienta de búsqueda avanzada en cada base de datos antes de aprobar en consenso la versión final de las estrategias de búsqueda. La estrategia de búsqueda completa está disponible en Material suplementario. Se eliminaron los artículos duplicados, con el programa EndNote (versión X7.3.1; Thomson Reuters, Nueva York, Estados Unidos).

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio: El impacto de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer requiere ser evaluado para mejorar el tratamiento de los pacientes durante la pandemia.

Principales hallazgos: Los pacientes con cáncer tienen una mayor prevalencia de contraer COVID-19 y un mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa. Se han descrito factores clínicos que predicen cuadros severos.

Implicancias: Un mayor conocimiento del impacto de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer producirá un mejor enfoque y tratamiento de los pacientes.

Criterios de elegibilidad

A fin de reunir la mayor evidencia disponible, en esta revisión sistemática se incluyeron estudios de corte transversal, de cohorte y series de casos. Los artículos originales, que incluyeron al menos diez pacientes oncológicos con COVID-19, debían evaluar a) el riesgo de contagio y la sintomatología; b) el riesgo de tener una enfermedad severa, y c) los factores asociados a la enfermedad severa en pacientes oncológicos. Se incluyeron publicaciones sometidas a revisión por pares. Dada la urgencia en el proceso de publicación, se aceptaron tanto artículos publicados en su versión final como artículos en estado de edición luego de la revisión por pares (*in press*). Se excluyeron los artículos a los que no se pudo acceder al texto completo. No hubo restricciones de fecha de publicación y se incluyeron artículos en idioma inglés.

Selección de estudios y extracción de datos

Se revisaron, Microsoft Excel, los títulos y resúmenes identificados en las búsquedas electrónicas en la base de datos para su posible inclusión. La revisión fue realizada por dos autores de forma independiente (CAC, MC). Se recuperó el texto completo en los casos en los que no se pudo tomar una decisión de posible exclusión o inclusión en la evaluación del título y resumen.

Se recuperaron los textos completos de los artículos, y dos autores evaluaron independientemente los textos completos de los artículos para verificar la elegibilidad y completar las listas de verificación de criterios de inclusión y exclusión (CAC, MC). Los desacuerdos fueron discutidos hasta llegar a un consenso y cuando este no fue posible, un tercer autor decidió la inclusión final (HLG).

Se utilizó el programa Microsoft Excel para extraer, almacenar y analizar datos. Se extrajeron medias, rangos y porcentajes de la tasa de infección, de las características clínicas de los pacientes, como edad, sexo, ubicación del tumor, mortalidad, eventos severos, y los resultados de inte-

rés informados. En los casos en los que algún investigador estuvo en desacuerdo, se volvió a revisar el texto completo del artículo para verificar el dato extraído o corregir errores.

Síntesis de resultados

Los principales resultados fueron la prevalencia de infección, la enfermedad severa y los factores asociados con la severidad. Este fue un estudio de síntesis sin meta-análisis ⁽⁹⁾.

Se realizó una síntesis narrativa formal de los datos recopilados. No se realizó un análisis estadístico formal. La síntesis se centró principalmente en el análisis cualitativo de las manifestaciones clínicas notificadas, separadas por país de origen. Se discutieron las limitaciones de los estudios incluidos. Los resultados de ciertos estudios incluidos se priorizaron en las conclusiones solo cuando satisficieron criterios como la relevancia de la evidencia y el tamaño de la muestra. Asimismo, esta revisión no requirió la aprobación de un comité de ética.

Evaluación de la calidad de los estudios

Dos autores (CAC, MC) emplearon independientemente las herramientas de evaluación de calidad de estudio de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos ([https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assess-](https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assess-ment-tools)

ment-tools), según el diseño de cada estudio. Las herramientas contienen un listado de preguntas, con cinco respuestas posibles en cada una: «sí», «no», «no se puede determinar», «no aplicable» y «no determinado». Los desacuerdos se resolvieron mediante una revisión de consenso.

RESULTADOS

Características de los estudios incluidos

La búsqueda inicial identificó 2192 resultados. Se eliminaron 503 resultados duplicados. Después de filtrar por títulos y resúmenes, evaluamos 123 artículos en texto completo. Se encontraron 23 registros que incluían artículos originales que trataban casos de, al menos, diez pacientes con cáncer. Se revisaron estos artículos en su totalidad y se seleccionaron 17 que brindaban información específica relacionada con los objetivos de esta revisión. Además, se hizo una búsqueda secundaria a partir de los 302 documentos citados en los 17 estudios incluidos inicialmente, de los cuales se incluyeron cinco estudios adicionales. Finalmente, se incluyeron 22 artículos, la mayoría de los estudios fueron retrospectivos (n = 15) (Figura 1). Se incluyeron 11 estudios de cohortes, seis de corte transversal y cinco de casos y controles.

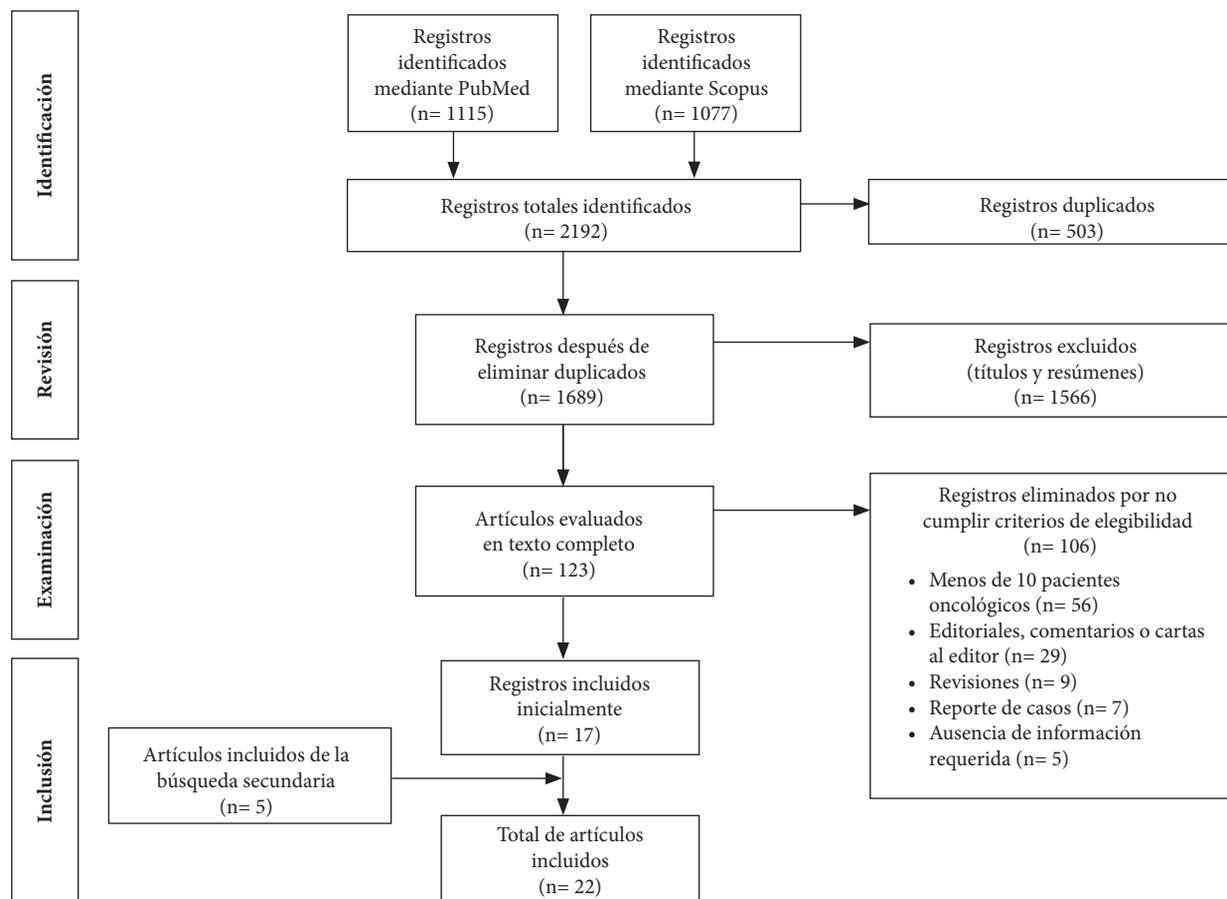


Figura 1. Flujograma de selección de artículos.

En general, la calidad de los estudios se consideró de mediana a baja, debido al pequeño número de participantes, la no justificación del tamaño de muestra, información deficiente de las características de los participantes o población heterogénea, y en varios estudios se brindó insuficiente información sobre el tiempo de seguimiento de los pacientes.

La mayoría de los artículos provienen de autores de China (10/21), Estados Unidos (4/21) e Italia (3/21). Un estudio incluyó la colaboración de centros de tres países: Canadá, España y Estados Unidos⁽¹⁰⁾. Fueron 1933 pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2 incluidos en las series encontradas; el 53% eran varones (información obtenida de 14 estudios) y el promedio de edad en las series con adultos fue de 57,5 años (información obtenida de 13 estudios) (Tabla 1).

Riesgo de contagio y hallazgos clínicos

Yu *et al.* identificaron doce casos (siete de ellos con cáncer de pulmón [CP]) con infección entre los 1524 pacientes con cáncer que acudieron al Departamento de Radiación y Oncología Médica del Hospital Zhongnan, con una prevalencia mayor que la reportada para la población en general de la ciudad de Wuhan en el mismo periodo de tiempo (0,79% vs. 0,37%). En la evaluación de los 228 pacientes con CP se estimó que los pacientes mayores de 60 años tenían una mayor incidencia de COVID-19 que los de menor edad (4,3% frente a 1,8%)⁽¹¹⁾. Cuatro series adicionales en China^(4,7,8,12) y una serie en Italia encontraron también que el CP es el más frecuente⁽⁶⁾. En forma similar, De Rojas *et al.* identificaron que la tasa de infección en pacientes oncológicos pediátricos (1,3%) es mayor que la de los niños sin cáncer (0,8%) en Madrid⁽¹³⁾. Boulad *et al.* encontraron una tasa de infección del 2,5% en los 120 pacientes pediátricos oncológicos sin síntomas de infección COVID-19 en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York⁽¹⁴⁾.

Zhang *et al.* encontraron que en el 28,6% de los pacientes oncológicos se sospechó como fuente de contagio a un centro de salud chino⁽¹²⁾. En forma similar, Mehta *et al.* describieron que el 61% de los 61 fallecidos en su serie hospitalaria en Nueva York habían asistido a ambientes del sistema de salud en el último mes⁽⁵⁾.

Los hallazgos más frecuentes asociados a la COVID-19 en pacientes con cáncer fueron fiebre (82,1%), tos seca (81,0%), fatiga (64,3%) y disnea (50,0%), junto con linfopenia (82,1%), alto nivel de proteína C reactiva (82,1%), alto nivel de lactato deshidrogenasa (DHL) (50,0%), anemia (75,0%), hipoalbuminemia (89,3%) y leucopenia (32,1%) según lo reportan inicialmente Zhang *et al.* Los hallazgos tomográficos más comunes fueron compromiso bilateral (78,6%), opacidad del vidrio esmerilado (75,0%), consolidación irregular (46,3%) y anomalías intersticiales como aspecto reticular, tiras fibrosas y engrosamiento septal interlobular (14,3%)⁽¹²⁾. Estos hallazgos fueron confirmados por otros estudios en neoplasias sólidas^(6,7,15-17) y hematológicas⁽¹⁸⁾. Pan *et al.* evaluaron los sín-

tomas gástricos de 13 pacientes oncológicos con COVID-19 (de un total de 204 pacientes con COVID-19) y encontró que 8 (61,5%) desarrollaron síntomas digestivos (y cuatro de ellos tuvieron síntomas críticos). No hubo diferencia en la frecuencia de síntomas gastrointestinales entre los pacientes oncológicos y los no oncológicos con comorbilidades (38,5%; $p = 0,410$)⁽¹⁹⁾.

Riesgo de enfermedad severa

Liang *et al.* reportaron que los 18 pacientes con cáncer de su serie tenían más polipnea (47% vs. 23%), iniciaron con lesiones pulmonares por COVID-19 más severos en tomografía (94% vs. 71%) y riesgo de eventos severos (porcentaje de pacientes ingresados en la UCI que requieren ventilación invasiva o muerte) en comparación con los pacientes sin cáncer (39% vs 8%, $p < 0,001$). Además, los pacientes con cáncer se deterioraron más rápidamente que aquellos sin cáncer (tiempo medio para eventos severos 13 días frente a 43 días, $p < 0,001$)⁽⁸⁾. Dos series realizadas en China con pacientes oncológicos confirman mayores tiempos de hospitalización, deterioro más rápido, y altas tasas de cuadro severo y mortalidad^(4,12). La serie de Dai *et al.*, con 105 pacientes con cáncer y 536 controles (por edad) sin cáncer pero con COVID-19 evaluados en 14 hospitales en China, reportó que la predisposición a una evolución desfavorable no se presenta en los casos sin metástasis⁽⁴⁾.

Yang *et al.* encontraron que el 55,8% de pacientes tuvo complicaciones como lesión hepática, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, lesión miocárdica, insuficiencia renal y síndrome de disfunción orgánica múltiple y el 21,2% fallecieron en su serie de 52 pacientes con cáncer y COVID-19⁽⁷⁾. He *et al.* encontraron una mayor frecuencia de desarrollar una COVID-19 severa (69%) y fallecer (62%) en los 13 pacientes con neoplasia hematológica atendidos en el Instituto de Hematología en Wuhan, en comparación con los pacientes hospitalizados sin cáncer⁽¹⁸⁾. El reporte del Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades con información de comorbilidades para 20 812 casos de COVID-19 (proveniente de una serie con 44 672 casos totales) describió que la tasa de fallecidos fue de 5,6% en los pacientes con cáncer (mayor al 2,3% de la tasa de la población general)⁽¹⁾.

Grasselli *et al.* reportaron una serie retrospectiva de 1591 pacientes con COVID-19 (de un total de 17 713 casos positivos para infección) que ingresaron a la UCI en la región de Lombardía (Italia) e indicaron que el 8% (81 de 1043 casos con información de comorbilidades) tuvo antecedente de cáncer en remisión o activo⁽²⁰⁾. Adicionalmente, Onder *et al.* indicaron en otra serie Italiana que el 20,3% de 355 pacientes fallecidos por COVID-19 tuvo cáncer⁽²¹⁾, mientras que Stoppa *et al.* informaron que 9 de los 25 pacientes de su serie en Italia fallecieron⁽⁶⁾.

Mehta *et al.* reportaron una serie de 218 pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2 evaluados en los Cen-

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con cáncer y COVID-19

Estudio	Ciudad, país	Tipo de estudio	Diseño de estudio	Población de estudio ^a	Pacientes con cáncer y COVID-19 n (%)	Varones n (%)	Mediana de edad (rango)	Estadio clínico o estado de actividad	Método diagnóstico	Cuadro severo por COVID-19 n (%)	Tipo de cáncer (%)	Mortalidad n (%)
Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades ⁽¹⁾	Varias, China	Retrospectivo	Corte transversal	20 812 ^b	107 (0,5)	ND	ND	ND	RT-PCR	ND	ND	6 (5,6)
Liang <i>et al.</i> ⁽⁸⁾	Varias, China	Prospectivo	Corte transversal	1590 ^b	18 (1,1)	12 (66,7)	63 (47-87)	ND	RT-PCR	9 (50)	CP (27,8), colorrectal (22,2), CM (16,7), vejiga (11,1)	ND
Guan <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾	Varias, China	Prospectivo	Corte transversal	1099 ^b	10 (0,9)	ND	ND	ND	RT-PCR	3 (30)	ND	ND
Dai <i>et al.</i> ⁽⁴⁾	Varias, China	Prospectivo	Cohorte	641 ^b	105 (16,4)	57 (54,3)	64	IV en 16,2%	RT-PCR	36 (34,3)	CP (20,1), gastrointestinal (12,4), CM (10,5), tiroides (10,5) y otros	12 (11,4)
Pan <i>et al.</i> ⁽¹⁹⁾	Varias, China	Prospectivo	Corte transversal	204 ^b	13 (6,4)	ND	ND	ND	RT-PCR	4/8 (50)	ND	ND
Wang <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾	Wuhan, China	Retrospectivo	Cohorte	138 ^b	10 (7,2)	ND	ND	ND	RT-PCR	4 (40)	ND	ND
Yang <i>et al.</i> ⁽⁷⁾	Wuhan, China	Retrospectivo	Cohorte	52 ^{bc}	52 (100,0)	28 (53,8)	63 (34-98)	ND	RT-PCR	19 (36,5)	CP (19,2), colorrectal (25), CM (17,3) y otros	11 (21,2)
Zhang <i>et al.</i> ⁽¹²⁾	Wuhan, China	Retrospectivo	Cohorte	28 ^{bc}	28 (100,0)	17 (60,7)	65 (56-70)	IV en 35,7 %	RT-PCR	15 (53,6)	CP (25,0), esófago (14,3), CM (10,7) y otros	8 (28,6)
Yu <i>et al.</i> ⁽¹¹⁾	Wuhan, China	Retrospectivo	Serie de casos	1524 ^c	12 (0,8)	10 (83,3)	66 (48-78)	ND	TC y RT-PCR	3 (25)	CP (58,3), colon-rectal (16,7) y otros	3 (25,0)
He <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	Wuhan, China	Prospectivo	Cohorte	128 ^c	13 (10,2)	7 (53,8)	35 (23-53)	Diagnóstico reciente	TC y RT-PCR	9 (69,2)	Leucemia linfoblástica aguda (38,5), leucemia mieloide aguda (30,8) y otros	8 (61,5)
Grasselli <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾	Varias, Italia	Retrospectivo	Serie de casos	1043 ^b	81 (7,8)	ND	81,5% entre 60 y 80 años	ND	RT-PCR	ND	ND	ND
Onder <i>et al.</i> ⁽²¹⁾	Varias, Italia	Retrospectivo	Corte transversal	355 ^b	72 (20,3)	ND	79,5 ^d (DE 8,1)	ND	RT-PCR	ND	ND	72 (20,3)
Stroppa <i>et al.</i> ⁽⁶⁾	Plasencia, Italia	Prospectivo	Cohorte	25 ^{bc}	25 (100,0)	20 (80)	71,6 ^d (10,1)	IV en 76%	RT-PCR	12 (48)	CP (32), gastrointestinal (24), genitourinario (24) y otros	4 (16)
Vuagnat <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	París, Francia	Prospectivo	Serie de casos	59 ^{bc}	59 (100,0)	ND	58 (48-68)	IV en 63%	TC y RT-PCR	6 (10,2)	CM (100)	4 (6,8)
Martín-Moro <i>et al.</i> ⁽²²⁾	Madrid, España	Retrospectivo	Cohorte	34 ^{bc}	34 (100,0)	19 (55,9)	72,5 (35-94)	ND	TC y RT-PCR	ND	Leucemia aguda (20,6), discrasia de células plasmáticas (20,6) y otros	11 (32,4)
De Rojas <i>et al.</i> ⁽¹³⁾	Madrid, España	Retrospectivo	Serie de casos	15 ^{bc}	15 (100,0)	14 (93,3)	11 (0,6-18,6)	RC en 60%	RT-PCR	0 (0)	Leucemia linfocítica aguda (46,7), tumores sólidos (26,6) y otros	0 (0)
Mehta <i>et al.</i> ⁽⁵⁾	Nueva York, EE. UU.	Retrospectivo	Cohorte	218 ^{bc}	218 (100,0)	127 (58)	69 (10-92)	IV en 19,7%	RT-PCR	68 (31,2)	Neoplasias hematológicas (24,8), genitourinario (21,1), CM (12,8), colorrectal (9,6) y otros	61 (28)
Luo <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾	Nueva York, EE. UU.	Retrospectivo	Cohorte	69 ^{bc}	69 (100,0)	33 (48)	69 (31-91)	ND	RT-PCR	24/65 (36,9)	CP (100)	16/67 (23,8)
Kalinsky <i>et al.</i> ⁽¹⁵⁾	Nueva York, EE. UU.	Retrospectivo	Serie de casos	27 ^{bc}	27 (100,0)	1 (3,7)	56 (32-87)	I-II en 63%, III en 18,5% y IV en 19%	RT-PCR	0 (0)	CM (100)	1 (3,7)
Kuderer <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	Varias, EE. UU., Canadá y España	Retrospectivo	Cohorte	928 ^{bc}	928 (100,0)	468 (50,4)	66 (57-76)	Enfermedad estable en 32%	RT-PCR	132 (14,2)	Neoplasias hematológicas (22), CM (20,6), próstata (16,4) y otros	121 (13)
Boulad <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾	Nueva York, EE. UU.	Retrospectivo	Corte transversal	178 ^c	20 (11,2)	17 (85)	11,1 ^d (DE 8,5)	ND	RT-PCR	0 (0)	ND	0 (0)
Nikpouraghdam <i>et al.</i> ⁽²⁸⁾	Teherán, Irán	Retrospectivo	Cohorte	2964 ^b	17 (0,6)	ND	ND	ND	TC y RT-PCR	ND	ND	1 (5,9)

^a Obtenido de los casos con información de comorbilidades; ^b población con COVID-19; ^c población con cáncer; ^d promedio. ND: no disponible; DE: desviación estándar; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; TC: tomografía computarizada; RC: remisión completa; CP: cáncer de pulmón; CM: cáncer de mama.

tros Médicos de Red Montefiore en Nueva York, y encontraron que el 28% falleció (37% de los 54 casos de neoplasia hematológica, 25% de los 164 casos de neoplasias sólidas, y 55% de los 11 con CP). La mortalidad en los pacientes con cáncer fue mayor que para los controles sin cáncer que acudieron a los centros de salud y que la población general de Nueva York (ajustados por edad) ⁽⁵⁾.

Factores asociados a COVID-19 severo en cáncer

En diferentes series retrospectivas en China se reportó inicialmente distintos factores clínicos, de laboratorios y de tratamiento asociados a una evolución desfavorable (Tabla 2). Yang *et al.* encontraron que el uso de inmunosupresores como corticoides ($p = 0,001$), cuadros de descompensación hemodinámica como, síndrome respiratorio agudo severo

($p < 0,001$), lesión miocárdica ($p = 0,04$) y choque ($p = 0,02$); así como marcadores séricos de inflamación extensa, como linfopenia, niveles mayores de IL-6, dímero D, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina y lactato deshidrogenasa (DHL) ($p < 0,05$) se asociaron a enfermedad severa en su serie de 52 pacientes con cáncer y COVID-19 ⁽⁷⁾.

El trabajo multicéntrico de Dai *et al.* indicó que las neoplasias con tasas mayores de muerte fueron las hematológicas (33,3%) seguidas de CP (18,2%). La presencia de cáncer metastásico (en especial las neoplasias con metástasis pulmonares) se asoció a mayores tasas de cuadro severo y muerte (*odds ratio* [OR]= 5,58, intervalo de confianza [IC] 95%: 1,71-18,23). El uso de inmunoterapia PD-1 (seis de 105 casos, 5,7%) y la cirugía (ocho casos, 7,6%) dentro de los 40 días de la infección se asociaron a cuadro severo o muerte.

Tabla 2. Factores asociados a la evolución desfavorable de pacientes con cáncer y COVID-19

Estudio	Factores asociados a cuadro severo y muerte				
	Factores clínicos	Tipo de cáncer	Factores de laboratorio	Tratamientos concurrentes	Tratamientos antineoplásicos
Dai <i>et al.</i> ⁽⁴⁾	Metástasis pulmonar ^a	CP ^{a,b}	NR	NR	Inmunoterapia PD-1 ^{a,b} y cirugía dentro de los 40 días de la infección ^a
Yang <i>et al.</i> ⁽⁷⁾	Síndrome de dificultad respiratoria agudo severo ^a , lesión miocárdica ^a y choque ^a	NR	Linfopenia ^a , ↑IL-6 ^a , ↑dímero D ^a , ↑PCR ^a , ↑procalcitonina ^a y ↑DHL ^a	Corticoides ^a , inmunoglobulina ^a	NR
Zhang <i>et al.</i> ⁽¹²⁾	Mayor edad ^a , sexo masculino ^a , consolidación irregular en TC ^a	NR	NR	NR	Tratamiento antitumoral (quimioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia) dentro de los 14 días ^a
He <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	Síndrome de dificultad respiratoria agudo ^b	Cáncer hematológico ^a	↑Dímero-D ^b	NR	NR
Mehta <i>et al.</i> ⁽⁵⁾	Mayor edad ^b , enfermedad cardíaca ^b y enfermedad pulmonar crónica concomitante, necesidad de manejo en UCI ^b , neoplasia activa ^b y metástasis (en tumores sólidos) ^b	NR	↑Dímero D ^b , ↑DHL ^b y ↑lactato ^b , ↑recuento de neutrófilos ^b , ↑recuento de glóbulos blancos ^b , ↓hemoglobina ^b	NR	NR
Kuderer <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	Mayor edad ^b , sexo masculino ^b , antecedente de tabaquismo ^b , mayor número de comorbilidades ^b y ↑ECOG ^b , neoplasia activa ^b	NR	NR	NR	NR
Stroppa <i>et al.</i> ⁽⁶⁾	Mayor edad ^b y sexo femenino ^b	CM ^b , genitourinario ^b y hematológico ^b	↑PCR ^b	NR	NR
Moro <i>et al.</i> ⁽²²⁾	↑ECOG ^b y neoplasia activa ^b	NR	↑Procalcitonina ^b , ↓recuento de plaquetas ^b	NR	NR
Vuagnat <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	Mayor edad ^{a,b} e hipertensión ^{a,b}	NR	NR	NR	NR

^a Factor asociado a cuadro severo por COVID-19; ^b factor asociado a la muerte; ↑: mayor; ↓: menor.

CM: cáncer de mama; CP: cáncer de pulmón; ECOG: escala de calidad de vida del paciente; IL-6: interleuquina 6; PCR: proteína C reactiva; DHL: lactato deshidrogenasa; TC: tomografía computarizada; UCI: unidad de cuidados intensivos; NR: no reportado.

Los niveles de inmunosupresión no predijeron una evolución desfavorable ⁽⁴⁾.

Dos series retrospectivas en China describieron que los pacientes oncológicos con edad avanzada y los que reciben tratamientos antineoplásicos en las semanas cercanas a la infección por SARS-CoV-2 tienen mayor riesgo de cuadros severos ^(8,12). Liang *et al.* reportaron que los pacientes sometidos a quimioterapia o cirugía en el mes previo al diagnóstico de infección tuvieron un riesgo mayor (tres [75%] de cuatro pacientes) de eventos clínicamente severos que aquellos que no recibieron quimioterapia ni cirugía (seis [43%] de 14 pacientes) ($p = 0,0026$) ⁽⁸⁾. En forma similar, Zhan *et al.* encontraron que el riesgo de desarrollar cuadros severos aumentó significativamente si se realizó dentro de los 14 días el último tratamiento antitumoral (quimioterapia [tres casos], terapia dirigida [dos casos] e inmunoterapia [un caso]) ($p = 0,037$) ⁽¹²⁾.

Dos series en Europa confirman que la edad avanzada predice una mayor mortalidad ^(6,17). Stoppa *et al.* también encontraron que el sexo femenino ($p = 0,04$), algunas localizaciones del tumor primario como genitourinario y hematológico ($p = 0,02$) y la elevación de la PCR ($p = 0,047$) se asociaron a una mayor mortalidad en su serie de 25 pacientes con cáncer y COVID-19 en el norte de Italia (Hospital General de Plasencia) ⁽⁶⁾. La serie de Vuagnat *et al.* en París incluyó 59 pacientes con cáncer de mama y encontraron que también la hipertensión arterial ($p < 0,05$) se asoció a los cuadros severos de infección. No hubo relación entre la extensión de lesiones pulmonares por COVID-19 y la extensión de los campos de la radioterapia previa o de su secuela pulmonar ⁽¹⁷⁾. Martín-Moro *et al.* encontraron que un pobre estado de actividad en la escala de calidad de vida del paciente (ECOG) ($p = 0,016$), neoplasia activa ($p = 0,021$), plaquetopenia/anemia ($p = 0,016$) y elevación de procalcitonina ($p = 0,016$) se asociaban a muerte en su serie de 34 casos de neoplasia hematológica en Madrid ⁽²²⁾.

Mehta *et al.* encontraron, en 218 casos en Nueva York, que los factores asociados a un mayor riesgo de muerte fueron la edad (>65 años) ($p = 0,0006$), enfermedad cardíaca ($p = 0,012$) y enfermedad pulmonar crónica concomitante ($p = 0,0003$), necesidad de manejo en UCI ($p < 0,001$) y marcadores séricos de inflamación extensa como dímero D ($p = 0,002$), DHL ($p = 0,01$) y lactato ($p = 0,001$). Ni la quimioterapia, inmunoterapia ni la radioterapia se asociaron a un mayor riesgo de muerte ⁽⁵⁾. Una serie de 69 pacientes con CP y COVID-19 evaluados en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York no halló asociación entre el uso de inmunoterapia y cuadro severo o muerte por COVID-19. Se plantea que la asociación encontrada en otros estudios entre inmunoterapia y cuadro severo se debería a la mayor frecuencia de uso de esta terapia en pacientes con antecedentes de tabaquismo (que sería la causante de mayor riesgo de infección severa) ⁽¹⁶⁾.

Finalmente, el Consorcio de Cáncer y COVID-19 publicó una serie de 928 casos de pacientes adultos con cáncer activo o con neoplasia previa, procedentes de Estados Unidos,

Canadá y España y con síndrome respiratorio agudo severo por COVID-19. El 13% falleció, y confirma la asociación descrita en los estudios previos con edad avanzada (OR= 1,84; IC 95%: 1,53-2,21), actividad del cáncer (OR= 5,2; IC 95%: 2,77-9,77), mayor número de comorbilidades (OR= 4,5; IC 95%: 1,33-15,28), pobre estado *performance* (OR= 3,89; IC 95%: 2,11-7,18); y además los factores sexo masculino (OR= 1,63; IC 95%: 1,07-2,48) y estado de fumador (OR= 1,6; IC 95%: 1,03-2,47). No se encontró asociación con raza, obesidad, tipo de cáncer ni al tratamiento realizado en las cuatro semanas previas a la infección ⁽¹⁰⁾.

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática identificó 22 estudios que evalúan la prevalencia y el riesgo de complicaciones por COVID-19 en pacientes con cáncer. Diferentes series retrospectivas encuentran que el riesgo de infección por SARS-CoV-2 es más alto en los pacientes oncológicos. Sin embargo, hay que recalcar que las pruebas de detección de infección se realizaron, en la mayoría de los casos, solo en los pacientes con síntomas sospechosos de infección (Tabla 1). Esta mayor prevalencia concuerda con los resultados de los meta-análisis realizados por Tian *et al.* (2,3%) ⁽²³⁾, Elgohary (2,1%) ⁽²⁴⁾ y Desai *et al.* (2%) ⁽²⁵⁾.

Las frecuentes visitas a los establecimientos de salud (con menor protección que la utilizada por el personal de salud) podrían explicar la mayor prevalencia de infección en el paciente oncológico. Además, se encuentra una alta concentración de los pacientes con CP en las series oncológicas, y este hecho podría deberse al sesgo que ocasiona la superposición de síntomas respiratorios de ambas entidades que incrementa el número de pruebas de despistaje en esta población ^(3,12). Los síntomas descritos en las series retrospectivas evaluadas son similares a los descritos en la población no neoplásica ^(1,2).

Diferentes series que evalúan el efecto de la COVID-19 en pacientes con cáncer reportan que las complicaciones y las muertes son más frecuentes en esta población (Tabla 1) ^(8,11). No obstante, tres series en población general oriental con infección que incluyeron una pequeña población oncológica no encuentran que la presencia de cáncer como comorbilidad se asocia a una peor evolución ⁽²⁶⁻²⁸⁾. En forma similar, los meta-análisis realizados por Tian *et al.* y el que realizó Elgohary *et al.* revelan que los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad severa/crítica. Este efecto puede deberse a un sistema inmune alterado que produce una respuesta inmune no regulada con inflamación extensa y elevación de citoquinas ^(23,24).

Diferentes factores clínicos han sido asociados con el desarrollo de cuadros severos, y estudios realizados en China identificaron como factores a la edad, comorbilidades y en-

fermedad maligna avanzada, así como a la administración cercana de tratamiento citotóxico e inmunoterapia. Estos hallazgos, a pesar del pequeño tamaño de las series, produjeron que la mayoría de las instituciones de salud en el mundo limitaran la administración de terapia sistémica. Es probable que la selección de pacientes según criterios de priorización y de escalamiento del uso de terapia sistémica inmunosupresora (suspensión de terapias paliativas, reducciones de dosis y amplio uso de factores estimulantes de colonias) produjeran que las series posteriores provenientes de Europa y Estados Unidos encuentren diferencias del efecto del tratamiento sistémico en la evolución desfavorable⁽³⁾ (Tabla 2).

El presente estudio tiene entre sus principales fortalezas el haber realizado una revisión exhaustiva de literatura en dos bases de datos científicas y la descripción de los hallazgos en orden coherente con los objetivos. A pesar de que no se emplearon otras bases de datos, se amplió la revisión con una búsqueda secundaria, acortando el tiempo de búsqueda y permitiendo incluir estudios de otras bases de datos, dado el estado progresivo de la pandemia de COVID-19 y la necesidad de evidencia oportuna. Una de las limitaciones es el pequeño número de artículos encontrados y el corto seguimiento de los estudios por la necesidad de generar conocimiento. Otra limitación del estudio fue la calidad de los estudios, con sesgos en el tamaño de muestra, y en varios estudios no se informaron datos como la edad, tipos de cáncer y el estadio clínico. Las versiones *in press*, incluidas en esta revisión, pueden

presentar modificaciones en la versión final del artículo. En los siguientes meses probablemente se publicarán series con mayor tamaño de muestra, poblaciones más homogéneas y diseños que produzcan conclusiones más robustas, sin embargo, los resultados de esta revisión brindan información que el personal de salud puede aplicar en el manejo actual de pacientes con cáncer.

Esta revisión proporciona evidencia de que el riesgo de infección y el riesgo de desarrollar cuadro severo por COVID-19 son mayores en la población oncológica, según la información recopilada de los estudios publicados. La edad avanzada, las comorbilidades asociadas, el mal estado general, una enfermedad maligna avanzada (o activa) y los marcadores séricos de inflamación se han asociado a una mayor mortalidad de personas con cáncer. Series de casos procedentes de China reportan que la administración de terapia sistémica en las semanas próximas a la infección por SARS-CoV-2 también se asocia a cuadro severo.

Contribuciones de los autores: CAC y MC concibieron y diseñaron el artículo. CAC, MC y HLG recopilaron y evaluaron los datos. Todos los autores analizaron e interpretaron los datos, redactaron el artículo y aprobaron la versión final.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Material suplementario: Disponible en la versión electrónica de la RPMESP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China. *China CDC Wkly.* 2020;2(8):113-122. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
2. Ma C, Gu J, Hou P, Zhang L, Bai Y, Guo Z, *et al.* Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2020;1-13. [Epub ahead of print]. doi: 10.1101/2020.03.17.20037572.
3. United Kingdom National Health Service. Clinical guide for the management of non-coronavirus patients requiring acute treatment: Cancer [Internet] NHS England: London; 2020. [citado el 07 de junio de 2020]. Disponible en <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf>.
4. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, *et al.* Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-COV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10:1-9. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
5. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, *et al.* Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.
6. Stroppa EM, Toscani I, Citterio C, Anselmi E, Zaffignani E, Codeluppi M, *et al.* Coronavirus disease-2019 in cancer patients. A report of the first 25 cancer patients in a western country (Italy). *Futur Oncol.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.2217/fo-2020-0369.
7. Yang F, Shi S, Zhu J, Shi J, Dai K, Chen X. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/jmv.25972.
8. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
9. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, *et al.* Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ.* 2020;368:1-6. doi: 10.1136/bmj.l6890.
10. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, *et al.* Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020;6736(20):1-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
11. 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; [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0980.
12. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, *et al.* Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296.
13. de Rojas T, Pérez-Martínez A, Cela E, Baragaño M, Galán V, Mata C, *et al.* COVID-19 infection in children and adolescents with cancer in Madrid. *Pediatr Blood Cancer.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/pbc.28397.
14. Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, Mauguen A, Kung AL. COVID-19 in Children With Cancer in New York City. *JAMA Oncol.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2028.

15. Kalinsky K, Accordini MK, Hosi K, Hawley JE, Trivedi MS, Crew KD, *et al.* Characteristics and outcomes of patients with breast cancer diagnosed with SARS-Cov-2 infection at an academic center in New York City. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;(89):2-5. doi: 10.1007/s10549-020-05667-6.
16. Luo J, Rizvi H, Egger JV, Preeshagul IR, Wolchok JD, Hellmann MD. Impact of PD-1 blockade on severity of COVID-19 in patients with lung cancers. *Cancer Discov.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0596.
17. Vuagnat P, Frelaut M, Ramtohl T, Basse C, Diakite S, Noret A, *et al.* COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area. 2020;22(55):1-10. doi: 10.1186/s13058-020-01293-8.
18. He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, *et al.* COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41375-020-0836-7.
19. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, *et al.* Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China. *Am J Gastroenterol.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
20. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
21. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-6. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
22. Martín-Moro F, Marquet J, Piris M, Michael BM, Sáez AJ, Corona M, *et al.* Survival study of hospitalized patients with concurrent Covid-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2020;19:1-5. doi: 10.1111/bjh.16801.
23. Tian Y, Qiu X, Wang C, Zhao J, Jiang X, Niu W, *et al.* Cancer associates with risk and severe events of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/ijc.33213.
24. Elgohary G. The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.hemonc.2020.07.005.
25. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and cancer: lessons from a pooled meta-analysis. *JCO Glob Oncol.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1200/GO.20.00097.
26. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
27. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
28. Nikpouraghdam M, Farahani AJ, Alishiri G, Heydari S, Ebrahimnia M, Samadinia H, *et al.* Epidemiological Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients in IRAN: A single Center Study. *J Clin Virol.* 2020;127:19-20. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104378.