

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Estudio de Cohorte de pacientes con neoplasias malignas atendidos por infección respiratoria aguda (IRA) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) durante la pandemia por COVID-19 mayo 2020- agosto 2021

Juan David Rojas Perdomo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento Medicina Interna
Bogotá D.C, Colombia
2021

Estudio de Cohorte de pacientes con neoplasias malignas atendidos por infección respiratoria aguda (IRA) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) durante la pandemia por COVID-19 mayo 2020- agosto 2021

Juan David Rojas Perdomo

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:

Médico Internista

Director (a):

Doctora Carolina Wiesner

Codirector (a):

Doctora Sonia Isabel Cuervo Maldonado

Doctor Julio Cesar Gómez Rincón

Doctor Ricardo Sánchez

Anita María Montañez Ayala

Doctora Katherine García Guzmán

Línea de Investigación:

Epidemiología descriptiva y sistemas de vigilancia del cáncer

Grupo de Investigación:

GREICAH

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento Medicina Interna

Bogotá D.C, Colombia

2021

Dedicatoria

A Luciana, quien logra estremecerme de manera indescriptible y quien, aun no comprendiéndolo, ha otorgado nuestro tiempo para la consecución de este trabajo.

A mi familia, quienes a pesar de conocerme, me aman y confían en mí.

A mis docentes, por influir con sus virtudes y sabiduría en este paso de mi formación como persona y médico.

A nuestros pacientes y sus familias, tan duramente golpeados por la vida y ahora, por la pandemia.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Juan David Rojas Perdomo

Fecha **24/12/2021**

Agradecimientos

Doctora Sonia Isabel Cuervo, Infectóloga de la Universidad Nacional de Colombia, por su invaluable contribución y entrega a la consecución y desarrollo del proyecto.

A cada uno de nuestros pacientes, golpeados ya por el emperador de todos los males y ahora, luchando sin pausa por sobrevivir y superar la pandemia.

A Neicy Johanna Castiblanco, Bacterióloga e investigadora del Instituto Nacional de Cancerología, por su tiempo y disposición al realizar la monitoria y verificación de datos.

A la Dra. Carolina Wiesner, por su contribución y apoyo incondicional.

A la Dra. Carolina Granados, Médica quien con su tiempo y ayuda contribuyó de gran forma a la realización del presente trabajo.

.

Resumen

Estudio de Cohorte de pacientes con neoplasias malignas atendidos por infección respiratoria aguda (IRA) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) durante la pandemia por COVID-19 mayo 2020- agosto 2021

Introducción: Los pacientes con neoplasias malignas son una población de alto riesgo. Se describe una caracterización exhaustiva de pacientes con cáncer e infección respiratoria aguda (IRA) durante la pandemia por COVID-19 y se analizan factores de riesgo para ventilación mecánica invasiva y muerte en esta población.

Métodos: Estudio de cohorte ambispectivo, de 644 pacientes con IRA y cáncer desde Mayo de 2020 a Agosto de 2021. Se realizó seguimiento a 30 días del egreso hospitalario. Características clínicas, paraclínicas, imagenológicas e historia de cáncer fueron comparados entre sobrevivientes y no sobrevivientes, y entre positivos y negativos para COVID-19. Factores de riesgo para ventilación mecánica invasiva y muerte fueron identificados usando modelos de regresión logística univariable y multivariables.

Resultados: 644 pacientes con IRA y neoplasias malignas fueron abarcados (mediana edad 60 años (IQR 23);48.5% mujeres). 421 (65.3%) tenían tumores sólidos y 219 (34%) hematológicos. El más frecuente fue el cáncer de mama (67/421) seguido por colorrectal (46/421) y próstata (42/421) (15%, 10% y 9% respectivamente). 161 (25%) recibieron quimioterapia en los 30 días previos al diagnóstico de IRA. 30.4% de los pacientes ingresó a UCI y 93.8% requirió ventilación mecánica invasiva. La mortalidad global a 30 días fue del 50.4%, 53.7% en el grupo de infección por COVID 19. 60.17% directamente relacionado a IRA y 31.23% asociado a neoplasia maligna de base.

Conclusiones: Los pacientes con neoplasias malignas e IRA quienes fueron admitidos al hospital tiene una alta tasa de mortalidad no relacionado a la identificación de SARS-CoV2 como agente causal.

Palabras clave: COVID-19, neumonía, infección respiratoria aguda, Síndrome de distrés respiratorio, choque séptico, neoplasias malignas, estudio cohorte

Abstract

Study cohort of patients with malignant neoplasms treated for Acute Respiratory Infection in the Instituto Nacional de Cancerologia (INC) during the COVID-19 pandemic from May 2020 to August 2021

Introduction: Patients with malignant neoplasms are a high-risk population. A comprehensive characterization of cancer patients with acute respiratory infection (ARI) during the COVID-19 pandemic is described and risk factors for invasive mechanical ventilation and death in this population are analyzed.

Methods: Ambispective cohort study of 644 patients with ARI and cancer, from May 2020 to August 2021. Follow-up was carried out 30 days after hospital discharge. Clinical, paraclinical, imaging characteristics and history of cancer were compared between survivors and non-survivors, and between positive and negative COVID-19 cases. Risk factors for invasive mechanical ventilation and death were identified using univariate and multivariate logistic regression models.

Results: 644 patients with ARI and malignant neoplasms were included (median age: 60 years (IQR 23); 48.5% women). 421 (65.3%) had solid tumors and 219 (34%) hematological ones. The most frequent was breast cancer (67/421) followed by colorectal (46/421) and prostate (42/421) (15%, 10% and 9% respectively). 161 (25%) received chemotherapy in the 30 days prior to ARI diagnosis. 30.4% of the patients were admitted to the ICU and 93.8% required invasive mechanical ventilation. Overall 30-day mortality was 50.4%, 53.7% in the COVID-19 infection group. 60.17% directly related to ARI and 31.23% associated with the underlying malignancy.

Conclusions: Patients with malignant neoplasms and ARI admitted to the hospital had a high mortality rate not related to the identification of SARS-CoV2 as a causal agent.

Keywords: COVID-19, pneumonia, acute respiratory infection, respiratory distress syndrome, septic shock, Malignant Neoplasms, Cohort studies

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de tablas	XV
Lista de figuras	XVI
Lista de abreviaturas	XVII
Introducción	1
1. Planteamiento del problema y Justificación	3
1.1 Planteamiento del problema.....	3
1.2 Justificación.....	4
2. Marco teórico y estado del arte	6
2.1 Marco teórico	6
2.2 Estado del arte	8
3. Objetivos	10
3.1 Objetivo general	10
3.2 Objetivos específicos	10
4. Materiales y métodos	11
4.1 Metodología	11
4.1.1 Diseño del estudio	11
4.1.2 Sujetos de estudio	11
4.1.3 Criterios de inclusión	11
4.1.4 Criterios de exclusión.....	11
4.1.5 Muestra	12
4.1.6 Hipótesis estadística.....	12
4.1.7 Descripción de las intervenciones.....	13
4.1.8 Procedimientos del estudio.....	13
4.2 Plan de análisis por cada objetivo específico	14
4.3 Consideraciones éticas	17
5. Resultados y discusión	18
5.1 Resultados	18
5.2 Discusión	32
6. Conclusiones y recomendaciones	40

6.1	Conclusiones.....	40
6.2	Recomendaciones.....	41
7.	Financiación y declaración de conflictos de interés	42
A.	Anexo: Definición de variables	43
	Bibliografía	55

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Características demográficas, clínicas e imagenológicas de pacientes con cáncer e IRA -----	19
Tabla 2. Características demográficas, clínicas e imagenológicas de pacientes con cáncer e IRA según positividad para COVID-19-----	20
Tabla 3. Historia de cáncer en pacientes con IRA -----	21
Tabla 4. Historia de cáncer en pacientes con IRA según positividad para COVID-19 -----	21
Tabla 5. Tratamiento y complicaciones de IRA en pacientes con cáncer -----	24
Tabla 6. Tratamiento y complicaciones de pacientes con IRA y cáncer según positividad para COVID-19 -----	25
Tabla 7. Requerimiento de hospitalización en pacientes con IRA -----	27
Tabla 8. Requerimiento de asistencia ventilatoria en pacientes con IRA -----	28
Tabla 9. Requerimiento de asistencia ventilatoria en pacientes con IRA -----	29
Tabla 10. Mortalidad hospitalaria pacientes con IRA; Modelo Weibull -----	30
Tabla 11. Estancia hospitalaria en pacientes con IRA -----	31

Lista de figuras

Figura 1. Requerimiento de hospitalización pacientes con IRA	22
Figura 2. Requerimiento ventilación mecánica invasiva pacientes con IRA.....	26
Figura 3. Mortalidad intrahospitalaria pacientes con IRA	26
Figura 4. Trasgresión al supuesto de homocedasticidad.	30

Lista de abreviaturas

Abreviatura

SARS-CoV-2

COVID-19

IRA

IRAG

INC

TAC

UCI

Término

Severe respiratory acute síndrome 2

Coronavirus Disease 2019

Infección respiratoria aguda

IRA Grave

Instituto Nacional de Cancerología

Tomografía axial computarizada

Unidad de cuidado intensivo

Introducción

Tras su descripción inicial y en menos de tres meses, el nuevo Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Grave 2 (severe respiratory acute syndrome 2, SARS-CoV-2) identificado como causante de la enfermedad denominada COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)[1][2] ha sido catalogado como pandemia. Para el 07 de Abril del 2020, la rápida difusión del virus había causado 1 363 365 casos, con 76 419 muertes asociadas a nivel mundial[3]. La mayoría de los pacientes presentan un síndrome clínico similar a la influenza[4] (cuyos síntomas incluían fiebre, tos, astenia, adinamia y dificultad para respirar[1][4][5]), abarcando gran número de posibles agentes etiológicos que varían según la región geográfica y época del año.

Antes del inicio de la pandemia de covid-19 y en relación con las pandemias producidas por otros virus respiratorios había poca información sobre cómo se comportaban estos agentes infecciosos en pacientes con neoplasias malignas en las cohortes previamente evaluadas[6][7] y para los primeros meses de 2020 no se conocía cuáles variables estaban asociadas al incremento en el riesgo de desenlaces adversos y mortalidad.

Con estos antecedentes, se hizo imperativo determinar las características sociodemográficas, clínicas, imagenológicas y de laboratorio en una cohorte analítica de pacientes con neoplasias malignas atendidos por infección respiratoria aguda (IRA) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) durante la pandemia por COVID-19; y de manera concurrente, analizar y evaluar la determinación de factores asociados a un grupo de desenlaces clínicos adversos como requerimiento de apoyo ventilatorio y mortalidad.

Por esta razón se diseñó este estudio observacional, analítico, de corte ambispectivo en el que se realizó una caracterización exhaustiva de pacientes con cáncer e infección respiratoria aguda atendidos durante la pandemia por COVID 19. A partir de una muestra

no probabilística de la población, esperando probabilidades de eventos de hospitalización y apoyo ventilatorio de 10% (según lo previamente reportado) [1][2][4] y considerando valores de significación del 5% para las hipótesis estadísticas, se calculó un tamaño de muestra de 250 o más pacientes estimando HRs significativos con valores mayores de 1.5. A través de análisis multivariados para desarrollo de modelos predictivos se seleccionó el conjunto de variables que mejor predijo desenlaces.

Los resultados obtenidos amplían el horizonte del conocimiento en cuanto a la historia natural, las características clínicas y paraclínicas, y los factores de riesgo asociados a desenlaces adversos en pacientes con IRA y cáncer, en una realidad adaptada a nuestra población Colombiana.

Anexo: Definición de variables

1. Planteamiento del problema y Justificación

1.1 Planteamiento del problema

En diciembre de 2019, un brote de casos de neumonía grave de etiología no conocida fue reportado por la entidad sanitaria de Wuhan en la provincia de Hubei, China. El 7 de enero, se documentó el agente etiológico: el nuevo Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Grave 2 (severe respiratory acute syndrome 2, SARS-CoV-2) como causante de la enfermedad denominada COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)[1][2].

La COVID-19 se ha caracterizado por la rápida transmisión humano-humano a través de gotas y contacto con secreciones respiratorias[1][2] y el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la declaró pandemia. Experiencias de pandemias previas, como influenza en 2009, y epidemias como SARS en 2002, han permitido esclarecer que gran parte de la morbimortalidad asociada ha sido desencadenada por la presencia de co-infecciones (bacterianas en su casi totalidad)[8][9].

La mayoría de los pacientes cursan con un síndrome clínico similar a la influenza[4] cuyos síntomas pueden incluir fiebre, tos, astenia, adinamia y dificultad para respirar[1][4][5]. En Colombia, con objeto de vigilancia en Salud Pública, el síndrome clínico descrito se ha definido previamente bajo el evento Infección respiratoria Aguda[10](leve, moderada, grave(IRAG)) abarcando gran número de agentes etiológicos que varían según la región geográfica y época del año.

Estimaciones recientes, establecen que hasta el 41.3% de los casos podrían corresponder a adquisición intra-hospitalaria[1], colocando en gran riesgo a aquellos

pacientes con factores de vulnerabilidad que requieren atención y monitoreo intrahospitalaria frecuente, entre ellos, los pacientes con neoplasias malignas [11].

Y es que a la fecha, los análisis realizados no han permitido definir si en el caso de COVID 19, la patología oncológica incrementa el riesgo de desenlaces adversos-dado la escasa frecuencia de presentación en las cohortes evaluadas[6][7] por lo que, han sido catalogados como población de alto riesgo con base en consenso de expertos y datos extrapolables desde estudios en menores de 18 años[5][6][12]. De igual forma, la presencia de co-infección se ha documentado en menos del 2%de los casos[1].

Lo anterior pone de manifiesto una clara limitación del conocimiento sobre IRA y COVID-19 en pacientes con neoplasias malignas, por lo que en el presente estudio se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuáles son las características sociodemográficas, clínicas, imagenológicas y de laboratorio en pacientes con cáncer y sospecha de infección por COVID-19 en Colombia atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología durante la pandemia? ¿Cuál es la frecuencia de infección por COVID-19 en este grupo de pacientes? ¿Cuál es la frecuencia de desenlaces clínicos adversos y qué factores se asocian con estos desenlaces?

1.2 Justificación

La pandemia por COVID-19 ha puesto en alerta a la población mundial. Para el 07 de abril del 2020, la rápida difusión del virus había causado 1.363.365 casos, con 76 419 muertes asociadas[3]. En Colombia, al momento de la escritura del protocolo de investigación (Abril de 2020) se habían detectado 1579 casos (49% en Bogotá DC) con 50 muertes reportadas [13].

La prevalencia de neoplasia maligna dentro del total de pacientes infectados ha oscilado entre 0,7 y 10% [1][4][6][7]. Análogamente, en China, la incidencia acumulada ha oscilado entre 0,3 y 0,8%. Dado la escasa frecuencia de presentación en las cohortes evaluadas [6][7], no se ha esclarecido si en el caso de COVID 19, la patología oncológica incrementa el riesgo de desenlaces adversos y mortalidad. De igual forma, ésta última

ha sido atribuida al desarrollo de disfunción orgánica, identificándose a la fecha una baja frecuencia de coinfección contrastando con pandemias previas[11][14].

Debido a la amplia variabilidad de la epidemiología descrita, la escasez de estudios de COVID 19 en pacientes con cáncer, así como del perfil de “coinfecciones” y la alta morbimortalidad que representan la infección respiratoria aguda en pacientes con neoplasias malignas, es explícita la necesidad de ampliar el escenario investigativo desarrollando estudios en Colombia que permitan la caracterización epidemiológica de éstas infecciones y su comportamiento en un escenario único, como el de la pandemia actual.

Por tanto, se hace imprescindible identificar, en un estadio temprano de infección, a los pacientes más vulnerables y con mayor riesgo de desenlaces adversos en una realidad ajustada a nuestra población. Los resultados del presente estudio, permitirán generar recomendaciones clínicas y de salud pública a una población definida que de manera costo efectiva, intervengan éstos factores y mitiguen los resultados desfavorables.

2. Marco teórico y estado del arte

2.1 Marco teórico

En el mundo, se estiman 11 millones de casos nuevos de cáncer cada año; el 80% en países en vía de desarrollo[15]. Para el 2020 en Colombia, la incidencia de cáncer estimada por el observatorio global de cáncer fue 184,7 y 182,6 casos por 100000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente[16][17] contrastando con China, donde la incidencia estimada al 2015 es 285,83 por 100 000 habitantes[12].

El SARS-CoV2, agente etiológico del COVID-19 se ha caracterizado por la rápida transmisión humano-humano a través de gotas y del contacto con secreciones respiratorias [1][2]. El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró al COVID-19 como pandemia. Hasta 41.3% de los casos podrían corresponder a adquisición intrahospitalaria [1], colocando en gran riesgo a aquellos pacientes con factores de vulnerabilidad que requieren atención y monitoria intrahospitalaria frecuente, entre ellos, los pacientes con neoplasias malignas[11].

La mayoría de los pacientes cursan con un síndrome clínico similar a la influenza[4] cuyos síntomas pueden incluir fiebre, tos, astenia, adinamia y dificultad para respirar[1][4][5]. La presentación clínica varía desde pacientes con pocos síntomas (80%) a pacientes con presentaciones más graves que requieren oxigenoterapia (14%) e incluso estancia en unidad de cuidados intensivos (5%), de éstos últimos, la mayoría requiriendo ventilación mecánica (50%)[1][2][5][7]. Dentro de este espectro clínico de presentación, se han determinado seis categorías clínicas de acuerdo con la gravedad:[5]

Enfermedad no complicada: Síntomas locales en vías respiratorias altas y puede cursar con síntomas inespecíficos.

Neumonía leve: Confirmada con radiografía de tórax y sin signos de gravedad. Saturación arterial de oxígeno (SaO₂) aire ambiente >93%.

Neumonía grave: Sospecha de infección respiratoria, falla de 1 órgano, SaO₂ aire ambiente <90% o frecuencia respiratoria > 30 resp/min

Síndrome de dificultad respiratoria severa (SDRA): Hallazgos clínicos, radiográficos (infiltrados bilaterales) y déficit de oxigenación definido por PAFI (presión arterial de oxígeno dividido la fracción inspirada de oxígeno)

Sepsis: Definida como disfunción orgánica y que puede ser identificada como un cambio agudo en la escala SOFA >2 puntos. Quick SOFA (qSOFA) con al menos 2 variables clínicas.

Shock séptico: Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM >65 mmHg y lactato >2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.

En Colombia, con objeto de vigilancia en Salud Pública, el síndrome clínico descrito se ha definido previamente bajo el evento Infección respiratoria Aguda[10] (leve, moderada, grave(IRAG)) abarcando gran número de agentes etiológicos que varían según la región geográfica y época del año. En el caso de IRA asociada a SARS-CoV2, se ha contextualizado con base en la definición nacional para el evento IRA leve a moderado por nuevo virus (Código 346) e IRA grave inusitado (Código 348; ver Instituto Nacional de Salud (INS)) asociados al criterio epidemiológico[10], a pesar del avance a la fase de mitigación[5]. Durante la última actualización, todos los casos catalogados como IRA grave (IRAG -Cod. 345; ver INS) deben ser sometidos a realización de panel viral como estrategia de vigilancia basada en laboratorio[10].

2.2 Estado del arte

El incremento acelerado de la morbimortalidad en periodos cortos de tiempo ha sido expuesto a través de las cuatro pandemias por influenza que ha afrontado la humanidad en el último siglo. Desde la “gripe española” (1918-1919) por H1N1, la “gripe asiática” (1957-1958) por H2N2, la “gripe de Hong Kong” (1968-1969) por H3N2 hasta la pandemia por virus influenza A(H1N1)pdm09 en 2009, cada una de las cuales fue responsable de un estimado de 675.000 (50-100 millones mundialmente)[18], 86.000[19], 56 300[20] excesos de muertes respectivamente, sólo en Estados Unidos.

La infección por influenza y SARS generan disrupción del tracto respiratorio a través de efectos patogénicos directos, predisponiendo a infección bacteriana secundaria [21][22]. Durante la “gripe española”, la coinfección fue la principal causa de mortalidad; Igualmente, ya en la era post antibiótica, en la pandemia de 2009 por influenza A(H1N1)pdm09, parte de la carga de morbimortalidad estimada fue consecuencia directa de la coinfección bacteriana[8][23][24] con una frecuencia estimada del 19 hasta el 60% de los casos[8].

En la pandemia actual por COVID 19, los pacientes hospitalizados que reciben tratamiento antibiótico oscilan entre el 54% a 100% de los casos[1] con una frecuencia de co-infección bacteriana documentada que es menor al 1%[1][7]. Similares tasas de uso de antibioticoterapia se reportaron durante la pandemia por SARS[22] con frecuencias mayores de co-infección. Existe carencia de descripciones de co-infección viral en COVID-19, con escasos reportes de caso[25][26] evidenciando la plausibilidad biológica del evento.

Por otra parte, la proporción de pacientes con cáncer en las cohortes de hospitales generales durante las pandemias previas a la actual, han oscilado entre el 4 y 10% [22] [24] lo que dificulta notablemente la generación de hipótesis y la extrapolación de resultados a esta población. Resultados divergentes en cohortes realizadas en centros dedicados al manejo del paciente oncológico han descrito de un lado, mayor frecuencia de co-infección bacteriana, mayor requerimiento de ventilación mecánica y mayor mortalidad[27][28][29], sin embargo, en otros centros, no se han observado estas

diferencias[30][31]. Muchos factores adicionales determinan la gravedad de la infección respiratoria aguda, como la neoplasia maligna subyacente[6][12], el grado de inmunosupresión, el retraso en el diagnóstico y el momento de la presentación [27][30][32] sustentando la heterogeneidad de los resultados.

A pesar de la pandemia actual por COVID 19, persiste la circulación de agentes etiológicos adicionales, reconocidos como causantes de IRA que deben ser buscados e identificados dado que su hallazgo implica diferentes grados de severidad y enfoques de manejo [30][32][33]. Reportes recientes evidencian mayor mortalidad por influenza que por SARS-CoV-2[34], con tasas de co-infección viral en SARS e influenza que oscilan entre 3 y 5%[35][36]. Es así como para Colombia, con una graduación fuerte a favor, se recomienda la realización del panel viral ó PCR múltiple anidada (reacción en cadena de la polimerasa) en todos los casos probables de COVID-19 estratificados como IRAG con el objetivo de ampliar diagnósticos diferenciales y definir la presencia de co-infecciones [5][10].

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Determinar las características sociodemográficas, clínicas, imagenológicas y de laboratorio en una cohorte de pacientes con neoplasias malignas atendidos por infección respiratoria aguda (IRA) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) durante la pandemia por COVID-19, así como evaluar factores asociados a un grupo de desenlaces clínicos.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar desde el punto de vista sociodemográfico y clínico a los pacientes de la muestra.
- Establecer las características imagenológicas y de laboratorio de los pacientes estudiados.
- Cuantificar la frecuencia de infección por COVID-19 en una cohorte de pacientes con neoplasias malignas atendidos por IRA.
- Caracterizar la sintomatología de la infección COVID-19 en pacientes con diagnóstico de cáncer.
- Cuantificar la frecuencia de hospitalización para manejo de sintomatología respiratoria en los pacientes de la cohorte y medir su duración.
- Establecer la frecuencia de requerimiento de apoyo ventilatorio y de mortalidad en los pacientes de la cohorte.
- Establecer qué variables se asocian con hospitalización, requerimiento de apoyo ventilatorio y muerte, en la cohorte estudiada.

4. Materiales y métodos

4.1 Metodología

4.1.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, de corte ambispectivo.

4.1.2 Sujetos de estudio

La cohorte estuvo conformada por pacientes de cualquier edad con neoplasias malignas atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología por infección respiratoria aguda durante la pandemia por COVID-19

4.1.3 Criterios de inclusión

- Hombre o mujer (0-100años) con diagnóstico de *novo* confirmado de neoplasia maligna atendidos en INC.
- Hombre o mujer (0-100 años) en tratamiento activo del cáncer, en recaída o refractarios que hayan recibido o se encuentren recibiendo tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, o terapia inmunológica en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, durante el período del estudio.
- Diligenciamiento de ficha de vigilancia (IRA 345-346, IRAG 348) por sospecha de COVID-19.

4.1.4 Criterios de exclusión

- No disponibilidad de acceso a la información en los sistemas de registro de historia clínica institucional o en las fichas de reporte correspondiente al sistema de vigilancia de infección por COVID-19.

4.1.5 Muestra

El total de pacientes recolectados en la cohorte constituyó una muestra no probabilística de la población de aquellos pacientes que aún, luego de culminado el período de captura persisten expuestos con riesgo de infección. Se incluyeron todos los pacientes posterior a la aplicación de criterios de inclusión y exclusión, durante un año y 4 meses después del inicio de recolección de datos. Según lo previamente descrito, probabilidades de eventos de hospitalización y apoyo ventilatorio al menos de 10%^{[1][2][4]} y considerando valores de significación del 5% para las hipótesis estadísticas, se calculó un tamaño muestral de 250 o más pacientes para estimar HRs significativos con valores mayores de 1.5. El tamaño de al menos 250 pacientes hace referencia a la cohorte, y tiene en cuenta el planteamiento de análisis multivariado con modelos predictivos; en tales modelos no se planteó la comparación entre grupos sino se seleccionó el conjunto de variables que predijera mejor el desenlace.

4.1.6 Hipótesis estadística

Dado el componente analítico incorporado en esta cohorte se planteó la siguiente hipótesis estadística relacionada con los modelos de riesgos proporcionales de Cox:

Ho: El peligro de hospitalización es al menos 1.5 veces más grande en el grupo de pacientes con cáncer e infección COVID-19 que en el grupo de pacientes con cáncer pero sin infección COVID-19.

Ha: El peligro de hospitalización no alcanza a ser mayor de 1.5 veces en el grupo de pacientes con cáncer e infección COVID-19 que en el grupo de pacientes con cáncer pero sin infección COVID-19.

Ho: HR (inf COVID19) >1.5

Ha: HR (inf COVID19) <=1.5

El anterior planteamiento de hipótesis también se extendió a los modelos que evaluaron como desenlaces la necesidad de soporte ventilatorio y la mortalidad.

4.1.7 Descripción de las intervenciones

El diseño del estudio no involucró intervenciones adicionales a las requeridas para la evaluación contemplada en sistema de vigilancia de infección por COVID-19, IRA leve, moderada e IRAG o en el manejo clínico del paciente durante su atención. El contacto y seguimiento telefónico estaba contemplado en el instructivo para la vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019.

4.1.8 Procedimientos del estudio

La recolección de información de los pacientes de la cohorte comenzó el 1 de Mayo del 2020 cuando el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología aprobó el protocolo de investigación.

Las fuentes de información utilizadas fueron:

- Instrumentos relacionados con el proceso de vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019.
- Información de registros de historias clínicas institucionales en plataforma SAP Logon.
- Mediciones relacionadas con el seguimiento ambulatorio telefónico contemplado en el proceso de vigilancia epidemiológica.
- Fichas de mortalidad y RUAF.

El reclutamiento de pacientes se efectuó desde el 1 de mayo de 2020 hasta el 31 de agosto de 2021. Cada paciente incorporado en la cohorte tuvo seguimiento hasta el día 30 posterior al egreso hospitalario [4].

Todo paciente que a partir del inicio del estudio fue captado por el sistema de vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus e identificado con el número del registro de archivo institucional se revisó para confirmar si cumplía con los criterios de inclusión. Una vez aplicados los criterios, parte de la información consignada en las fichas del sistema de vigilancia fue utilizada para efectuar la recolección de las variables.

Estas fueron transcritas en el formato de recolección de datos que fue diseñado para tal fin. De igual manera se consignaron los datos de seguimiento derivados del proceso de vigilancia. Con el número de registro de archivo de la historia clínica institucional se hizo la búsqueda de la información en el sistema SAP del INC-ESE para extraer datos adicionales relacionados con medición de variables del estudio. A cada uno de los pacientes incorporados al estudio se les realizó seguimiento hasta el día 30 posterior al egreso hospitalario a través de la información consignada en SAP o mediante contacto telefónico.

Los datos consignados en los formatos de recolección de datos (formato físico) se grabaron en la plataforma electrónica RedCAP. Previo al análisis, otro investigador buscó discrepancias las cuales se resolvieron consultando la historia clínica electrónica en el software SAP y la ficha de notificación. La información de los pacientes fue estrictamente confidencial solo teniendo acceso a la misma los investigadores que contaron con la firma del acuerdo de confidencialidad; adicionalmente se le asignó un código para el estudio suprimiendo los datos de identificación. Se cumplió con todos los criterios de buena práctica de investigación clínica. El servicio de Monitoria del INC E.S.E verificó la calidad del dato y avaló los datos recogidos garantizando su validez y confiabilidad.

4.2 Plan de análisis por cada objetivo específico

- Caracterizar desde el punto de vista sociodemográfico y clínico a los pacientes de la muestra.
- Establecer las características imagenológicas y de laboratorio de los pacientes estudiados.
- Describir la sintomatología de la infección COVID-19 en pacientes con diagnóstico de cáncer.

Para cada uno de los anteriores objetivos se realizó un enfoque descriptivo: esto supuso usar estadísticos de resumen para variables discretas (valores absolutos y porcentajes) o continuas (medias y medianas con sus correspondientes medidas de dispersión (Desviación estándar (DE) o rango intercuartílico (RIC) respectivamente). Las variables incorporadas en los análisis se describen en el anexo 1.

- Cuantificar la frecuencia de infección por COVID-19 en una cohorte de pacientes con neoplasias malignas atendidos por IRA.

Se propuso el cálculo de proporción de incidencia, la cual se reportó con intervalo de confianza del 95%. Las variables utilizadas para cumplir estos objetivos se describen en el anexo 1.

- Cuantificar la frecuencia de hospitalización para manejo de sintomatología respiratoria en los pacientes de la cohorte y medir su duración.

Para el caso de la hospitalización se estimó esta frecuencia usando tasas de densidad de incidencia. Adicionalmente se estimó la función de supervivencia usando el método de Kaplan-Meier. Para el caso de la estancia hospitalaria el estimador fue la mediana de días de hospitalización.

- Establecer la frecuencia de requerimiento de apoyo ventilatorio y de mortalidad en los pacientes de la cohorte.

Para estas variables se estimó esta frecuencia usando tasas de densidad de incidencia. Adicionalmente se estimó la función de supervivencia usando el método de Kaplan-Meier.

- Establecer qué variables se asocian con necesidad de hospitalización, estancia hospitalaria, requerimiento de apoyo ventilatorio y muerte, en la cohorte estudiada.

Para el cumplimiento de este objetivo se utilizaron modelos multivariantes de predicción. Para todos los modelos planteados se propone que la variable independiente de inclusión forzosa sea la presencia o no de infección por COVID-19; otras covariables que se incluyeron dentro del modelo (seleccionadas a partir de la literatura reportada a la fecha y

sustentado en la experiencia clínica) son la edad, malignidad sólida vs hematológica, el estadio clínico, el tratamiento con quimioterapia el tratamiento antibiótico y con corticoide; el desarrollo de complicaciones, y parámetros de laboratorio. Se especificaron cuatro modelos predictivos con diferentes desenlaces que, en general, tuvieron la misma estructura ya mencionada de variables independientes:

Modelo 1. Variable dependiente = Hospitalización. El método de análisis fue un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Modelo 2: Variable dependiente = Estancia hospitalaria. Para su desarrollo se propuso un modelo de regresión lineal múltiple que se ajustó según el comportamiento de los supuestos dentro del modelo. Dado evidencia de heterocedasticidad, se efectuó un ajuste en los modelos multivariantes utilizando regresión robusta.

Modelo 3: Variable dependiente = Requerimiento de apoyo ventilatorio. El modelo propuesto fue de riesgos proporcionales de Cox.

Modelo 4: Variable dependiente = Mortalidad. El método de análisis planteado fue un modelo de riesgos proporcionales de Cox. No se cumplió el supuesto de proporcionalidad de riesgos por lo cual no se pudo modelar con Cox; en su lugar se usó un modelo paramétrico (Weibull).

Como puede verse, no hubo una única variable independiente que generara grupos (que dada la situación de pandemia sería la presencia o no de infección por COVID-19), sino un conjunto de variables, (incluida la presencia o no de infección por COVID-19) a partir del cual se seleccionaron con criterios estadísticos las que mejor predicción lograron de los respectivos desenlaces: es entonces, desde el punto de vista estadístico, un modelo de predicción.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico STATA 15®. Para fines del componente analítico se planteó la realización de hipótesis a dos colas, usando un nivel de significación del 5%.

4.3 Consideraciones éticas

El presente estudio, observacional analítico, utilizó métodos de investigación documental por lo que se considera una investigación sin riesgo de acuerdo con las pautas expuestas en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud. Se garantizó la privacidad de cada individuo no revelando ningún detalle personal de estos, siendo la investigadora principal quien asegura su custodia, lo anterior en consonancia con el artículo 8 de dicha resolución y con el artículo 23 de la declaración de Helsinki.

Se considera el presente estudio cumplió con los criterios para solicitud de exención del consentimiento informado al comité de ética, de acuerdo a lo expresado en las pautas número 4 y 10 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

El presente proyecto fue presentado y aprobado por los comités de ética del Instituto Nacional de Cancerología y de la Facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia

5. Resultados y discusión

5.1 Resultados

Del 01 de Mayo de 2020 al 31 de Agosto de 2021, 2375 pruebas para SARS-CoV-2 fueron solicitadas en el INC; después de excluir las pruebas de tamización a personal asintomático (personal asistencial y administrativo; previo a quimioterapia o cirugía) y aquellos pacientes que no cumplían criterio para infección respiratoria aguda (IRA), 640 pacientes con neoplasias malignas fueron abarcados en el estudio. Al finalizar el seguimiento a 30 días del alta hospitalaria, se perdió al 0.6% de los pacientes y el 50.4% había fallecido.

De la población total, 48.5% fueron mujeres. La mediana de edad fue 60 años (IQR 23), 43.4% de la población entre 60 y 80 años; 20.83% era analfabeta y 68.7% eran de estrato socioeconómico bajo (1 y 2). (Tabla 1 y tabla 2). El diagnóstico de cáncer fue de *novo* (30 días antes y/o durante la consulta inicial por IRA) en 113 pacientes (16.69%); 421 (65.3%) tenían tumores sólidos y 219 (34%) hematológicos (Tabla 3). En cáncer sólido, 291 (69.21%) tenían una estadificación TNM entre III y IV; el más frecuente fue el cáncer de mama (67/421) seguido por colorrectal (46/421) y próstata (42/421) (15%, 10% y 9% respectivamente). En cuanto al grupo de neoplasias hematológicas, el 32% eran linfoma no Hodgkin, 16% leucemia linfoblástica aguda y 13% mieloma múltiple.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas e imagenológicas de pacientes con cáncer e IRA

Variable	Sobrevivientes (315)		No sobrevivientes (325)		p
	n	%	n	%	
Edad, años					
Rango edad					
< ó = 40	70	60,9	45	39,1	0,021
41-60	110	51,6	101	47,4	
61-80	124	44	156	55,3	
>80	11	32,4	23	67,6	
Sexo					
Hombre	160	48,5	167	50,6	0,932
Mujer	155	49,4	158	50,3	
Estrato socioeconómico					
Bajo	215	48,1	228	51	0,813
Medio	59	53,6	51	46,4	
Medio alto, alto	7	43,8	9	56,3	
Síntomas					
Disnea	182	41,1	257	58	<0,001
Fiebre	177	58,6	124	41,1	<0,001
Tos	212	54,6	174	44,8	<0,002
Odinofagia	39	83	7	14,9	<0,001
Gastrointestinales	9	42,9	12	57,1	0,78
Gravedad de la enfermedad					
Neumonía no severa (Enfermedad leve, neumonía leve)	130	76,5	37	21,8	<0,001
Neumonía severa	147	34,8	274	64,9	<0,001
Comorbilidades					
Hipertensión	89	47,8	96	51,6	0,924
Diabetes	32	39,5	48	59,3	0,161
Insuficiencia cardíaca	10	41,7	14	58,3	0,695
Enfermedad renal crónica	11	44	14	56	0,799
Otros	67	53,2	58	46	0,531
Microorganismo aislado	42	40,4	62	59,6	0,097
Hallazgos imagenológicos (TAC)					
Vidrio esmerilado	159	49,1	164	50,6	0,597
Infiltrados alveolares	4	50	4	50	0,974
Infiltrados intersticiales	1	50	1	50	0,994
Derrame pleural	39	38,2	63	61,8	0,036
Consolidación	61	47,7	67	52,3	0,561

Tabla 2. Características demográficas, clínicas e imagenológicas de pacientes con cáncer e IRA según positividad para COVID-19

Variable	Negativo (227)		Positivo (417)		p
	n	%	n	%	
Edad, años					
Rango edad					
< ó = 40	55	47,8	60	52,2	0,012
41-60	67	31,5	146	68,5	
61-80	91	32,3	191	67,7	
>80	14	41,2	20	58,8	
Sexo					
Hombre	127	38,5	203	61,5	0,078
Mujer	100	31,8	214	68,2	
Estrato socioeconómico					
Bajo	215	48,1	228	51	0,813
Medio	59	53,6	51	46,4	
Medio alto, alto	7	43,8	9	56,3	
Síntomas					
Disnea	146	33	297	67	0,071
Fiebre	105	34,8	197	65,2	0,811
Tos	146	37,6	242	62,4	0,12
Odinofagia	21	44,7	26	55,3	0,16
Gastrointestinales	11	52,4	10	47,6	0,095
Gravedad de la enfermedad					
Neumonía no severa (Enfermedad leve, neumonía leve)	86	50,6	84	49,4	<0,001
Neumonía severa	108	25,6	314	74,4	<0,001
Comorbilidades					
Hipertensión	62	33,3	124	66,7	0,51
Diabetes	25	30,9	56	69,1	0,37
Insuficiencia cardíaca	9	37,5	15	62,5	0,81
Enfermedad renal crónica	9	36	16	64	0,93
Otros	33	26,2	93	73,8	0,018
Microorganismo aislado	41	39,4	63	60,6	0,33
Hallazgos imagenológicos(TAC)					
Vidrio esmerilado	65	20,1	259	79,9	<0,001
Infiltrados alveolares	3	37,5	5	62,5	0,89
Infiltrados intersticiales	2	100			0,05
Derrame pleural	45	44,1	57	55,9	0,041
Consolidación	38	29,7	90	70,3	0,14

En los 30 días previos al diagnóstico de IRA, 161 (25%) recibió quimioterapia, con una mediana de dos ciclos y un rango intercuartílico de 3; tan solo 1.5% recibió inmunoterapia; 69% de aquellos con cáncer sólido, tenían un estadio avanzado del cáncer (estadio III-IV) y 177 (26.14%) tenían un ECOG entre 3 y 4. 33 (5.1%) y 12 (1.86%) pacientes recibieron cirugía oncológica y radioterapia respectivamente (Tabla 3 y 4).

Tabla 3. Historia de cáncer en pacientes con IRA

	Sobrevivientes (315)		No sobrevivientes (325)		p
	n	%	n	%	
Tipo de cáncer					
Hematológico	105	47,9	114	52,1	0,318
Tumor sólido	210	49,4	211	49,6	
Tratamiento 4 semanas previas					
Quimioterapia	87	53,7	74	45,7	0,368
Radioterapia	5	41,7	7	58,3	0,836
Cirugía	17	51,5	16	48,5	0,864
Inmunoterapia	6	60	4	40	0,764

Tabla 4. Historia de cáncer en pacientes con IRA según positividad para COVID-19

	Negativo (227)		Positivo (417)		p
	n	%	n	%	
Tipo de cáncer					
Hematológico	73	33,3	146	66,7	0,46
Tumor sólido	154	36,2	271	63,8	
Tratamiento 4 semanas previas					
Quimioterapia	62	38,3	100	61,7	0,35
Radioterapia	5	41,7	7	58,3	0,639
Cirugía	12	36,4	21	63,6	0,89
Inmunoterapia	3	30	7	70	0,72

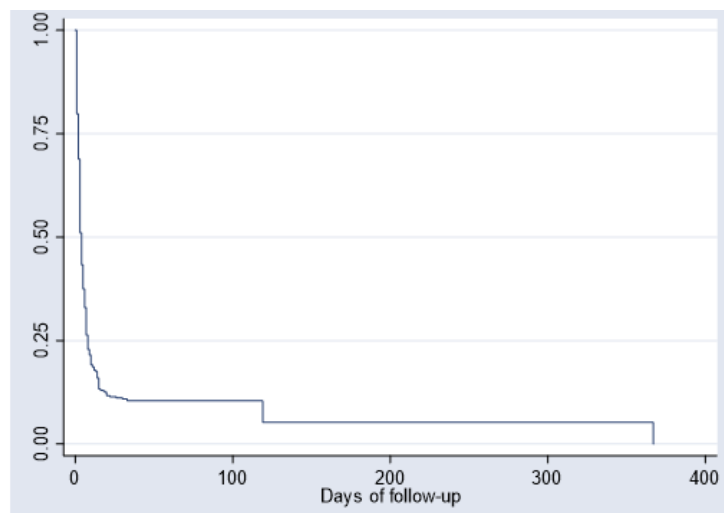
Los síntomas más frecuentes incluyeron: Disnea (68.7%), Tos (60.2%), Fiebre (46.8%) y odinofagia (7.2%). Menos del 10% presentó alguna sintomatología gastrointestinal y en la cohorte no se reportaron lesiones en piel; 52(7.68%) cursaron con neutropenia en el

momento del diagnóstico de IRA; 20(2.95%) tenían antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La proporción de incidencia de casos positivos para infección por SARS-CoV-2 fue 64.76% (IC95%: 60.9 a 68.4%) (Tabla 2). De los pacientes con IRA y enfermedad clasificable, 167 (25,9%) cursaron con neumonía no severa (enfermedad y neumonía leves) y 421 (65,3%) con neumonía grave (neumonía grave, SDRA, sepsis, choque séptico -según las definiciones del consenso Colombiano-) (5).

Más de la mitad presentaron alguna comorbilidad diferente al cáncer, dentro de los cuales hipertensión arterial y diabetes mellitus fueron las principales (28,7% y 12% respectivamente) (Tabla 1 y 2). Tan solo 5% tenía enfermedad pulmonar obstructiva crónica y 3% enfermedad renal crónica; 12% de los pacientes no requirieron hospitalización. A 259 pacientes se les realizó la prueba para SARS-CoV-2 posterior a su ingreso hospitalario (motivado por cuadro clínico diferente a IRA), por lo que 376 pacientes se incluyeron para el cálculo de tasa de densidad de incidencia y análisis de supervivencia. Estos 376 pacientes aportaron un total de 3440 días de seguimiento. Hubo 338 eventos de requerimiento de hospitalización. La mediana de tiempo a hospitalización fue de 4 días (IC95%: 2 a 8 días) (Figura 1). La tasa de requerimiento de hospitalización fue de 9.8 eventos por 100 pacientes/día (IC95%: 8.8 a 10.9).

Figura 1. Requerimiento de hospitalización pacientes con IRA



El 24.5% cursó con leucocitosis, 22.3% leucopenia, 14% neutropenia, 38% trombocitopenia y 59% linfopenia; 190 de 213 (89.3%) pacientes tenían un dímero D mayor al punto de corte, en 409 de 492 (83%) la LDH estuvo elevada y 437 de 585 (74%) una proteína C reactiva mayor a 6 mg/dL. Dentro de los hallazgos imagenológicos, 358 (52.88%) tenían infiltrados intersticiales, 145 (21.42%) infiltrados alveolares, 97 (14.3%) derrame pleural y tan solo 20 (2.95%) consolidación. El 73.56% se sometió a TAC de tórax, con descripciones similares, prevaleciendo el patrón en vidrio esmerilado, evidente en el 50.52% de los casos.

Trescientos cuarenta y cuatro (50.81%) presentaron alguna complicación durante su estancia hospitalaria y 104 (15.36%) algún tipo de lesión orgánica aguda. La complicación más frecuente fue la infección secundaria, evidente en un 38% de los casos (infección de vías urinarias (16.7%) y la bacteremia (15.36%)). El derrame pleural fue la segunda complicación más frecuente (22.5%). 5.27% de los casos presentó enfermedad tromboembólica venosa. La tasa de hemorragia de vías digestivas fue 2.01% (Tabla 5 y 6).

En cuanto al tratamiento, el 74.8% (482) de los pacientes recibió antibiótico empírico durante la IRA (Tabla 5 y 6); 364 (71%) recibieron monoterapia y 136 (26%) terapia combinada. La monoterapia empírica preferida fue piperacilina tazobactam en más de la mitad de los casos (57%). Dentro de los esquemas duales, ampicilina sulbactam más claritromicina fue el principal exponente, utilizado en aproximadamente uno de cada 4 pacientes con terapia combinada (27.9% de los casos); 281 pacientes recibieron tratamiento contra SARS-CoV-2 (43%); 4 hidroxiclороquina y 4 lopinavir/ritonavir; los 273 restantes recibieron corticoide, principalmente dexametasona (91.59%), mientras que 180 pacientes positivos para SARS-CoV-2 no recibieron corticoide (27.9%)

Tabla 5. Tratamiento y complicaciones de IRA en pacientes con cáncer

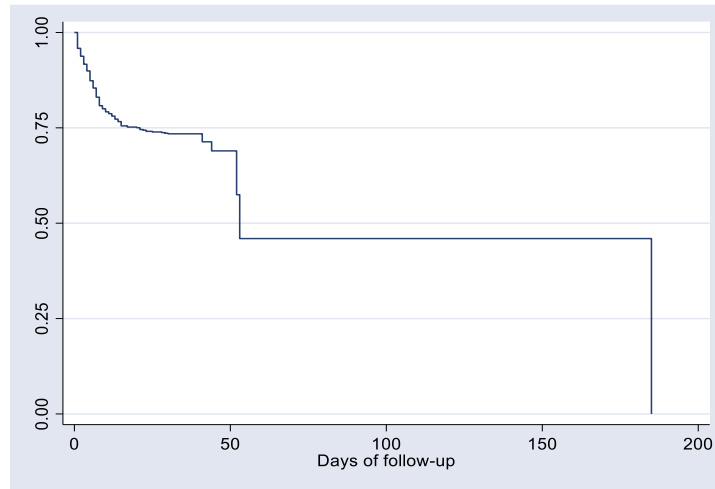
Variable	Sobrevivientes (315)		No sobrevivientes (325)		p
	n	%	n	%	
Manejo Antibiótico	208	43,3	154	33,3	<0,001
Corticoide	133	48,7	137	50,2	0,416
Ingreso a UCI	57	29,1	138	70,4	<0,001
Soporte vasopresor	48	26,7	132	73,3	<0,001
Ventilación mecánica invasiva	49	26,6	134	72,8	<0,001
Infección de vías urinarias	49	45	59	54,1	0,62
Infección intraabdominal	2	22,2	7	77,8	0,255
Infección de piel y tejidos blandos	5	22,7	17	77,3	0,037
Derrame pleural	5	38,6	89	61,4	0,008
Empiema	3	37,5	5	62,5	0,779
Miocarditis	1	50	1	50	0,994
Enfermedad tromboembólica venosa	12	35,3	22	64,7	0,22
Enfermedad tromboembólica arterial	2	50	2	50	0,987
Hemorragia de vías digestivas	3	21,4	10	71,4	0,001
Lesión renal aguda	18	20,5	69	78,4	<0,001
Coagulopatía			7	100	0,31

En 104 pacientes (16.1%) se aisló un microorganismo (diferente a SARS-Cov-2) a partir de secreciones respiratorias como causa de IRA (Tabla 1). Los más frecuentes fueron las enterobacterias (45.3%) seguido por *Staphylococcus aureus* (18.15%) y *Pseudomonas aeruginosa* (12.96%). En el 23.14% de los casos se aisló un agente viral y en el 11% un agente fúngico. La tasa de coinfección en pacientes positivos para SARS-CoV-2 fue 10,3%.

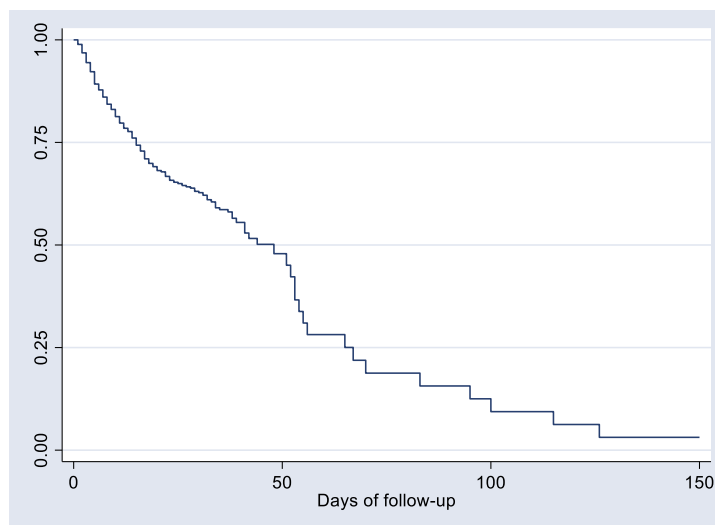
Tabla 6. Tratamiento y complicaciones de pacientes con IRA y cáncer según positividad para COVID-19

Variable	Negativo (227)		Positivo (417)		p
	n	%	n	%	
Manejo Antibiótico	156	32,4	326	67,6	0,008
Corticoide	36	13,2	237	86,8	<0,001
Ingreso a UCI	49	25	147	75	<0,001
Soporte vasopresor	43	23,9	137	76,1	0,001
Ventilación mecánica invasiva	45	24,5	139	75,5	0,001
Infección de vías urinarias	34	31,2	75	68,8	0,33
Infección intraabdominal	3	33,3	6	66,7	0,904
Infección de piel y tejidos blandos	8	36,4	14	63,6	0,911
Derrame pleural	56	38,6	89	61,4	0,33
Empiema	3	37,5	5	62,5	0,779
Miocarditis			2	100	0,29
Enfermedad tromboembólica venosa	7	20,6	27	79,4	0,066
Enfermedad tromboembólica arterial	2	50	2	50	0,536
Hemorragia de vías digestivas	5	35,7	9	64,3	0,97
Lesión renal aguda	29	33	59	67	0,62
Coagulopatía	4	57,1	3	42,9	0,22

Del total de la muestra, 30.4% de los pacientes ingresó a UCI de los cuales 93.8% requirió ventilación mecánica invasiva. Para el análisis de supervivencia planteado, 625 pacientes aportaron un total de 17161 días de seguimiento. Hubo 171 eventos de requerimiento de asistencia ventilatoria. La cohorte tuvo una mediana de seguimiento de 32 días (rango entre 1 y 185 días) con una mediana de tiempo a requerimiento de asistencia ventilatoria invasiva de 53 días (IC95%: 21 a 185 días) (Figura 2). La tasa de requerimiento de asistencia ventilatoria invasiva fue de 1 evento por 100 pacientes/día (IC95%: 0.86 a 1.16).

Figura 2. Requerimiento ventilación mecánica invasiva pacientes con IRA

La mortalidad global a 30 días por todas las causas fue del 50.4%, 53.7% en el grupo de infección por COVID 19, 60.17% directamente relacionado a IRA y 31.23% asociado a neoplasia maligna de base. 11.1% falleció durante el seguimiento a los 30 días del egreso hospitalario. Dentro del análisis de supervivencia planteado, 631 pacientes aportaron un total de 16986 días de seguimiento. Hubo 275 eventos de mortalidad hospitalaria. La cohorte tuvo una mediana de seguimiento de 31 días (rango entre 1 y 150 días). La mediana de tiempo a mortalidad intrahospitalaria fue de 48 días (IC95%: 15 a 67 días) (Figura 3) y La tasa de mortalidad hospitalaria fue de 1.62 eventos por 100 pacientes/día (IC95%: 1.43 a 1.82).

Figura 3. Mortalidad intrahospitalaria pacientes con IRA

A partir de la literatura médica científica previa y la experiencia clínica, se determinaron un conjunto de variables (16 en total) como potenciales predictores de cada uno de los desenlaces clínicos. Se realizó un modelo de regresión multivariable de COX para evaluar el desenlace de hospitalización. Tomando como tiempo cero la fecha de la toma de la prueba, se incluyeron 319 observaciones (número de pacientes con datos para cada una de las variables analizadas). No se identificaron dentro de las variables evaluadas alguna que incrementara el riesgo de hospitalización (Tabla 7)

Tabla 7. Requerimiento de hospitalización en pacientes con IRA

Variable	HR multivariable (IC95%)	Valor P
Edad (años)	1 (0,99-1,01)	0,35
Sexo Femenino (vs masculino)	1,07 (0,84-1,36)	0,574
Malignidad sólida vs hematológica	0,85 (0,63-1,15)	0,306
ECOG	1,08 (0,95-1,2)	0,133
Quimioterapia (No)	0,98 (0,73-1,3)	0,901
Diagnóstico De novo (No)	0,72 (0,517-1,01)	0,058
Nivel de albúmina	0,99 (0,99-1,01)	0,202
PCR > 6	1,03 (0,74-1,4)	0,85
Linfocitos < 1000/ul	1,01 (0,79-1,29)	0,92
Plaquetas < 150 000/ul	0,96 (0,73-1,27)	0,826
SARS-CoV-2 positivo	1,08 (0,812-1,4)	0,57
Derrame pleural	1,01 (0,74-1,6)	0,59
Complicaciones	1,11 (0,74-1,67)	0,59
Antibioticoterapia (No)	0,61 (0,44-0,83)	0,002
Corticoide (No)	0,83 (0,62-1,10)	0,212
Ingreso a UCI (No)	0,82 (0,60-1,11)	0,217

De manera análoga, se desarrolló un modelo de regresión multivariable de COX para evaluar el desenlace de asistencia ventilatoria. En el análisis descrito, no se identificó algún determinante que modificara la probabilidad de presentación del evento (Tabla 8). A partir de este grupo de datos, se seleccionó el conjunto de variables que mejor predicción logró para cada uno de los desenlaces; aquellas variables con valor de P

menor a 0.2 fueron incluidas. Se incluyeron 527 pacientes, documentando que la edad, la malignidad hematológica y la presencia de complicaciones se asociaron a un aumento en el riesgo de ventilación mecánica invasiva. Por otra parte, el no recibir tratamiento con esteroides ni antibioticoterapia se asoció a un menor riesgo de desarrollar el evento (Tabla 9)

Tabla 8. Requerimiento de asistencia ventilatoria en pacientes con IRA

Variable	HR multivariable (IC95%)	Valor P
Edad (años)	1,01 (1-1,02)	0,06
Sexo Femenino (vs masculino)	1,3 (0,92-1,8)	0,131
Malignidad sólida vs hematológica	0,98 (0,67-1,4)	0,93
ECOG	0,95 (0,8-1,12)	0,57
Quimioterapia (No)	0,99 (0,64-1,5)	0,57
Diagnóstico De novo (No)	1,08 (0,75-1,65)	0,69
Nivel de albúmina	1 (0,9-1,01)	0,264
PCR > 6	0,93 (0,59-1,46)	0,76
Linfocitos < 1000/ul	1,15 (0,79-1,67)	0,44
Plaquetas < 150 000/ul	0,99 (0,68-1,45)	0,98
SARS-CoV-2 positivo	0,78 (0,48-1,27)	0,32
Derrame pleural	1,47 (0,91-2,39)	0,11
Complicaciones	1,01 (0,69-1,47)	0,34
Antibioticoterapia (No)	0,37 (0,045-3,11)	0,364
Corticoide (No)	0,8 (0,55-1,23)	0,347
Ingreso a UCI (No)	2.12e-17	0

Tabla 9. Requerimiento de asistencia ventilatoria en pacientes con IRA

Variable	HR multivariable (IC95%)	Valor P
Edad (años)	1,01 (1-1,02)	0,045
Malignidad sólida vs hematológica	2,5 (1,8-3,7)	0
Linfocitos < 1000/ul	1,36 (0,96-1,9)	0,081
SARS-CoV-2 positivo	1,5 (0,97-2,36)	0,066
Derrame pleural	1,47 (0,91-2,39)	0,11
Complicaciones	2,5 (1,77-3,6)	0
Antibioticoterapia (No)	0,3 (0,04-0,16)	0
Corticoide (No)	0,66 (0,46-0,96)	0,03

Para mortalidad hospitalaria no se cumplió el supuesto de proporcionalidad de riesgos por lo cual no se pudo modelar con Cox; en su lugar se usó un modelo paramétrico (Weibull). Se incluyeron 617 pacientes identificando al ECOG avanzado, la trombocitopenia, la presencia de complicaciones y el derrame pleural como factores asociados a incremento en el riesgo de mortalidad hospitalaria. El no recibir terapia con corticosteroide se asoció a 1.3 veces mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. El no ingreso a la UCI se asoció con un 47% en la reducción del riesgo de presentar el desenlace (Tabla 10). En ninguno de los tres modelos se logró documentar una asociación entre la positividad para SARS-Cov-2 y los desenlaces evaluados.

En la evaluación de factores asociados con estancia hospitalaria, se utilizó inicialmente un modelo de regresión múltiple, sin embargo, se evidenció la presencia de heterocedasticidad (Figura 4) por lo que se realizó un modelo de regresión robusta. Se

incluyeron 517 pacientes en el modelo. Se documentó a la malignidad hematológica vs sólida y la presencia de complicaciones como factores asociados a incremento en la estancia hospitalaria. Por otra parte, la ausencia de antibioticoterapia y el no ingresar a UCI disminuyó el tiempo de hospitalización (Tabla 11).

Figura 4. Trasgresión al supuesto de homocedasticidad.

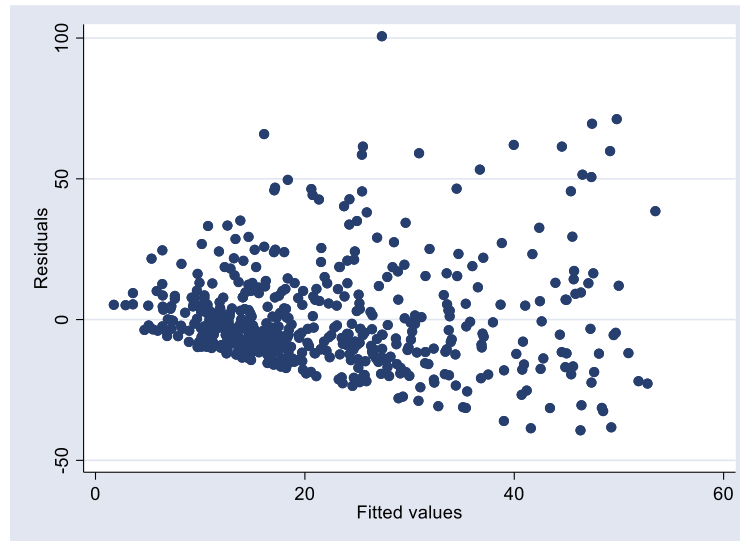


Tabla 10. Mortalidad hospitalaria pacientes con IRA; Modelo Weibull

Variable	HR multivariable (IC95%)	Valor P
Edad (años)	1,01 (0,99-1,01)	0,06
ECOG	1,2 (1,08-1,34)	0,01
Plaquetas < 150 000/ul	1,6 (1,2-2,08)	0
SARS-CoV-2 positivo	1,23 (0,92-1,64)	0,14
Derrame pleural	1,9 (1,42-2,56)	0
Complicaciones	0,8 (0,58-1,11)	0,191
Antibioticoterapia (No)	0,71 (0,49-1,03)	0,072
Corticoide (No)	1,38 (1,06-1,8)	0,016
Ingreso a UCI (No)	0,53 (0,40-0,71)	0

Tabla 11. Estancia hospitalaria en pacientes con IRA

Variable	Coficiente (IC95%)	Valor P
Edad (años)	-0,3 (-0,16-0,8)	0,55
Sexo Femenino (vs masculino)	-1,4 (-4,6-1,7)	0,37
Malignidad sólida vs hematológica	5,09 (0,55-9,63)	0,028
ECOG	0,95 (0,8-1,12)	0,57
Quimioterapia (No)	-0,6 (-4,65-3,44)	0,76
Diagnóstico De novo (No)	-2,6 (-6,76-1,51)	0,21
Nivel de albúmina	-0,008 (-0,06-0,4)	0,75
PCR > 6	-0,85 (-4,5-2,8)	0,65
Linfocitos < 1000/ul	-2,75 (-6,1-0,67)	0,115
Plaquetas < 150000/ul	0,65 (-3,4-4,7)	0,75
SARS-CoV-2 positivo		
Derrame pleural	-2,45 (-6,09-1,17)	0,18
Complicaciones	13,8 (6,9-20,8)	0
Antibioticoterapia (No)	-6,17 (-9,67 a -2,66)	0,001
Corticoide (No)	-0,76 (-4,13 - 2,6)	0,65
Ingreso a UCI (No)	-9,75 (-14,5 a -5)	0

5.2 Discusión

La pandemia por COVID-19 ha traído consigo retos en salud sin precedentes en la historia reciente, por lo que se hizo necesario elevar el nivel de investigación e innovación tecnológica para obtener información sobre la historia natural, factores de riesgo y predictores de desenlaces adversos en pacientes con cáncer y COVID-19.

Los pacientes con cáncer son una población vulnerable dado que cursan con inmunosupresión secundaria a su enfermedad neoplásica, los tratamientos que reciben y la desnutrición; todo lo anterior, sumado a estar en contacto frecuente con el ambiente hospitalario, condiciona un mayor riesgo de desenlaces adversos como sobreinfección, necesidad de ingreso a UCI y mortalidad[6][37].

Varias estrategias de prevención y tratamiento han sido evaluadas en ensayos clínicos, con algunos casos de éxito en la población general, por ejemplo, el estudio RECOVERY[38]. Sin embargo, los pacientes con cáncer han sido excluidos en estos análisis por lo que los estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos permanecen como importantes herramientas para comprender la historia natural, evaluar factores de riesgo y predecir desenlaces en pacientes con COVID-19 y cáncer.

A pesar de que los pacientes con cáncer han sido excluidos de éstos análisis, la intervención terapéutica generalizable es el uso de corticoide en protocolo RECOVERY[38] y la extensión de nuestra cohorte hasta Agosto de 2021 permite valorar un cambio en la evolución de la patología y analizar nuevos factores asociados a desenlaces adversos.

Con respecto a la distribución sociodemográfica, similares hallazgos han sido descritos en otras cohortes donde la edad media de los pacientes oscila entre 58 a 77 años[39][37][40] aunque existe variación geográfica importante, como lo expresado por Palmieri et al. donde 42% eran mayores a 80 años. A pesar de múltiples ajustes, el sexo masculino y la edad, permanecen como predictores independiente de alta tasa de mortalidad en diversas cohortes evaluadas[39][37][41], sin embargo, no fueron predictores de desenlace fatal en la actual investigación.

A diferencia de los datos evidenciados en nuestra población, el tiempo desde el inicio de los síntomas a la consulta alcanza hasta los 12 días[41] y hay una preponderancia de la neoplasia sólida sobre la hematológica (80% a 20% respectivamente)[37][41][42]. La distribución de frecuencias en cáncer sólido, es similar a la descrita en población Norte americana y en España donde también predomina el cáncer de mama y próstata, seguido por colorrectal [37][41].

Existe amplia heterogeneidad entre los cohortes y registros publicados en cuanto a definición de factores de riesgo y desenlaces[39]. Dentro de los factores de riesgo, la mortalidad ha sido mayor entre aquellos pacientes con malignidad hematológica comparado con tumores sólidos (40% vs 26%) -probablemente asociado a que el primer grupo de pacientes tiene una mayor frecuencia de quimioterapia y una mayor edad[39][41][43]-, sin embargo, en nuestra cohorte no se asoció a mortalidad; después de seleccionar las variables que mejor predijeran el resultado, el modelo final evidenció 2.5 veces mayor riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva y un incremento estimado de 5 días en estancia hospitalaria en aquellos pacientes con malignidad hematológica, comparado a la neoplasia sólida, similar a lo descrito previamente[37][41].

En la cohorte actual, uno de cada cuatro pacientes recibió quimioterapia, frecuencia mucho mayor con respecto a la cohorte de Yang et. al. (14 % de los casos) Kuderer et. al. (17%) y Pinato et. (2%)[41][37][44] quienes describieron pacientes durante las etapas iniciales de la pandemia donde existían probablemente mayor número de restricciones en administración de tratamiento activo por el aparente incremento en riesgo de infección por SARS-CoV-2 y mayor número de desenlaces adversos; recomendaciones guiadas por la plausibilidad biológica y la ausencia de evidencia[45]. De manera análoga a lo descrito en CCC19 (4%) y en OnCovid (8.2%), evidenciamos una baja frecuencia de administración de inmunoterapia (4.28%)[37][42]

La quimioterapia puede inducir mielosupresión y afectar negativamente la inmunidad. Kuderer et. al. reportaron tasas más altas de tratamiento anticáncer activo (39%) sin asociación con mortalidad a 30 días del diagnóstico de COVID-19;[37]. Aakash et al. reportaron amplia variación en el porcentaje de pacientes con tratamiento anti neoplásico activo en el momento de la infección (usualmente definido como aquel recibido dentro del último mes) que oscila entre 26 a 100% de los pacientes[39][37][41]. Comparado con

otras cohortes, tuvimos una tasa similar de administración de quimioterapia y no encontramos una asociación significativa con desenlaces adversos [41][46][42]. La mortalidad en el grupo con quimioterapia fue de 46.5% comparado con 53% en el grupo que no la recibió.

Más de dos terceras partes de los pacientes con neoplasia sólida tenían un estadio avanzado del cáncer (estadio III-IV) y uno de cada cuatro tenían un ECOG entre 3 y 4. Cuando se contrasta a otras cohortes, 27% tenían un estadio avanzado y sólo 5% un ECOG entre 3 y 4[37][41][42][44]. A través del modelamiento de Weibull, se identificó que el ECOG incrementa el riesgo de mortalidad, sin asociación con otros desenlaces evaluados, dado el alto número de pacientes con ECOG avanzado, no candidatos a medidas invasivas como ventilación mecánica o ingreso a UCI.

Hubo una frecuencia baja de recepción de radioterapia y cirugía oncológica con 12 (1.86%) y 33 (5.1%) casos respectivamente, discretamente mayor a reportes previos[37]. Dado la baja frecuencia de presentación, no es posible analizar su efecto sobre los desenlaces evaluados en nuestra cohorte.

El principal síntoma de consulta fue la disnea, contrario a lo descrito por Yang et. al. (en Hubei, China) donde estuvo presente en tan solo uno de cada 5 pacientes. Kuderer et. al. (en población Norte Americana) al inicio de la pandemia describieron 41% de pacientes con disnea y Pinato et. al. en Europa un 39% del total[37][41][42]. Los principales síntomas en éstas cohortes fueron la fiebre y la tos[37][41][42][47].

Por criterio de inclusión, todos los pacientes tenían clínica de IRA, y se les realizó prueba para SARS-CoV-2. No se ha evaluado previamente si en el contexto de IRA, la presencia o ausencia de SARS-CoV-2 como agente etiológico se asocia a mayor mortalidad. En la cohorte actual, la mortalidad en el grupo de infección por SARS-CoV-2 fue 53.79% comparado con 47.5% en aquellos con resultado negativo. No se documentó una asociación entre la positividad (vs negatividad) para SARS-CoV-2 y el requerimiento de hospitalización, duración de estancia hospitalaria, requerimiento de ventilación mecánica invasiva y/o mortalidad. A conocimiento de los autores, no hay estudios de cohorte ambispectivo que analicen ésta asociación durante la pandemia. Dado la baja frecuencia de microorganismos diferentes a SARS-CoV-2 aislados a partir de secreciones

respiratorias, no se realizó un análisis que permitiera comparar cada una de las etiologías. En la población con neoplasias malignas, la gravedad de la IRA podría estar condicionada por condiciones previas del paciente y no por el agente etiológico.

El espectro clínico de la COVID-19 oscila desde formas asintomáticas, con pocos síntomas, hasta el desarrollo de eventos graves y muerte. McGoogan et. al. reportan que entre 72314 casos de infección por COVID-19 en la población general, 81% presentó enfermedad leve, el 14% enfermedad grave (definida como presencia de disnea y/o hipoxia) y el 5% enfermedad crítica (insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica)[48]. De los 928 pacientes descritos por Kuderer et. al. 1 de cada 4 presentó enfermedad severa, y tan solo 14% ingresó a UCI[37].

Con respecto a las comorbilidades, evidenciamos una tasa menor de hipertensión arterial en nuestra cohorte al compararlo con reportes previos donde 38.8% a 43.1% presentaban HTA como principal comorbilidad [46][43][41][42]. A diferencia de los reportado por Palmieri et. al. donde 22% de los pacientes presentaron enfermedad pulmonar crónica y 21% enfermedad renal crónica, en nuestra población tan solo 5% y 3% tuvieron éstas comorbilidades respectivamente[49]. 7.6% de la población estudiada tenía obesidad, cuatro veces menor a lo reportado previamente (32% de todos los casos) [37][46].

En Europa, Pinato et. al. y Dettorre et al. describieron una tasa de hospitalización del 90-91% en contexto de una población de mayor edad y con alta carga de morbilidad (79-80% 1 o más comorbilidades [42][47]), comparable al 88% de hospitalización descrita en la cohorte actual. Dentro del modelo evaluado, no se documentaron variables asociadas con incremento en el riesgo de hospitalización. Los pacientes ambulatorios no recibieron manejo antibiótico, lo que explica la significancia estadística (y no clínica) en éste desenlace.

Dentro de los parámetros anormales de laboratorio, el 59% de los pacientes cursó con linfopenia, hallazgos concordantes con reportes previos en población con cáncer, donde el 50% de los pacientes se presenta con 1000 o menos linfocitos por microlitro[41]. Tres de cada cuatro pacientes tenían LDH, dimero D y/o proteína C reactiva elevados, sugiriendo un mayor compromiso inflamatorio en la cohorte evaluada cuando se

contrasta con previos reportes[41]. Diferente a Dettorre et. al. la presencia de linfopenia y PCR elevada no condicionó un incremento en el riesgo de desarrollar desenlaces adversos[47]. La presencia de trombocitopenia -evidencia de disfunción hematológica inducida por sepsis- fue asociado con un riesgo 1.6 veces mayor de mortalidad en la cohorte evaluada.

26 pacientes del total no tuvieron imagen torácica dado que recibieron manejo ambulatorio o fallecieron antes de su realización. 584 tuvieron radiografía de tórax; 100 (17%) sin hallazgos anormales. El 73.56% se sometió a TAC de tórax, prevaleciendo el patrón en vidrio esmerilado, evidente en el 50.52% de los casos, un poco menor con respecto a cohortes que han descrito solo pacientes positivos para SARS-CoV-2 [41]. La presencia de derrame pleural es un evento inusual en pacientes positivos para SARS-CoV-2, con frecuencias menores al 5% por lo que en las cohorte previas no se evaluó como variable independiente predictora de desenlaces[41][42][47]. En nuestra cohorte, su presencia incrementó en 1.9 veces el riesgo de mortalidad.

Descrito previamente en una cohorte Europea, el 69% de los pacientes cursaron con más de una complicación, mayor que en nuestro centro. No hubo relación entre el ingreso a UCI y la presencia de infección secundaria. En la cohorte descrita por Yang et. al., 63% presentaron alguna complicación, siendo las anomalías en la función hepática las más frecuentes (17%) y presentando sobreinfecciones en el 13% de los casos; Pinato et. al. y Dettorre et. al. documentaron 9.8% y 9.3% de infección secundaria, frecuencia mucho menor que la hallada en nuestro centro[41][42][47]. El 5.2% de los pacientes desarrolló enfermedad tromboembólica venosa, concordante con 7.6% descrita previamente [43][50]. Se documentó un incremento en 13 días de la estancia hospitalaria y un riesgo 2.5 veces mayor de requerir asistencia ventilatoria en la presencia de al menos una complicación, sin embargo, no se asoció como variable predictora de mortalidad.

En cuanto al tratamiento, el 74.8% (482) de los pacientes recibió antibiótico empírico durante la IRA comparable al 70% de uso de antibióticos intravenosos descrito por Yang et. al. [41] y 67.7% por Pinato et. al. con mención de 92.2% en el subgrupo de pacientes de España[42]; una tasa aunque numéricamente menor, igualmente significativa fue la descrita por Dettorre et. al. en un 55% de todos los casos[47]. Dado la gravedad de la

IRA, los pacientes con ventilación mecánica invasiva reciben antibiótico y tratamiento con esteroide con mayor frecuencia que aquellos pacientes en sala general, lo que explicaría la significancia estadística de estas variables en el modelo de asistencia ventilatoria.

Rivera et. al. en un análisis de CCC19 sobre tratamientos en COVID-19, describieron 2186 pacientes, 12% con enfermedad grave. 60% no recibieron tratamiento. 109 (5%) pacientes recibieron terapia con corticoide a altas dosis. Hallazgos similares fueron descritos por Dettorre et. al. con 66% de los positivos para COVID-19 recibiendo algún tratamiento específico, 8.5% a los cuales se les administró corticoide[47]. Solo 10% eran hispanicos limitando la extrapolación de resultados. En nuestra cohorte, 27.9% del total de positivos para SARS-CoV-2 no recibieron corticoide, asociado a un incremento de 1.38 veces en el riesgo de mortalidad. Por el contrario, una tendencia hacia mayor mortalidad en pacientes con COVID-19 y cáncer (OR 2.8 (IC 95%: 0.77–10.15)) ha sido descrito con el uso de corticoides[46]. Dado la no inclusión de pacientes con cáncer en ensayos clínicos aleatorizados evaluando la eficacia de la terapia con esteroides, los resultados aquí presentados proporcionan un sustento para continuar su uso en pacientes con IRA.

Durante los episodios de mayor tasa de contagio, la ocupación de los servicios de salud supeditó el ingreso a UCI al requerimiento de soporte ventilatorio y/o vasopresor. 12% de pacientes en población general requirieron ventilación mecánica[51]. En el ambiente intrahospitalario, las proporciones cambian dado que la enfermedad crítica y la mortalidad son mayores. En un estudio de pacientes hospitalizados, el 24% falleció; el 27% de requirió ingreso a UCI y de éstos, el 60% tuvo desenlace fatal[52]. En la cohorte evaluada, 30.4% de los pacientes ingresó a UCI de los cuales 93.8% requirió ventilación mecánica invasiva. En el estudio OnCovid, el subgrupo de población Italiana presentó de manera similar un 30% de ingreso a UCI[42] contrario a lo evidenciado en Reino Unido, donde solo ingresó el 8%[49]. La cohorte de Yang et. al. y de Kuderer et. al. incluyó una mayor tasa de pacientes ambulatorios y tratados en el ambiente intrahospitalario, lo que explicaría la baja frecuencia de admisión a UCI (15%-14% respectivamente) y la necesidad de ventilación mecánica invasiva (10%-12% respectivamente)[37][41]

Las estimaciones de mortalidad en la población general hospitalizada con COVID-19 oscila entre 21 y 26%, mucho menor a la descrita en pacientes con cáncer[51][53].

Amplia variación existe en cuanto a las tasas de mortalidad, fluctuando entre 7 a 42%, parcialmente explicado por el momento en el que fue medido el desenlace (14 o 30 días desde el diagnóstico) y el ámbito de atención médica (intrahospitalaria o ambulatoria)[39][37][41]. La mortalidad global a 30 días por todas las causas fue del 50.6%, 53.7% en el grupo de infección por COVID 19, siendo una de las mortalidades más altas descritas en pacientes con cáncer a la fecha. 60.17% directamente relacionado a IRA y 31.23% asociado a neoplasia maligna de base, un poco menor a la reportada por CCC19 donde 79% de las muertes fue atribuida a falla respiratoria[54].

De quienes requirieron VMI y de todos los casos que ingresaron a UCI fallecieron 53% y 71% respectivamente. En CCC19, 43% de los que requirieron VMI y 38% de quienes ingresaron a UCI tuvo desenlace fatal[37]. El 42.9% de los no admitidos a UCI falleció, un tanto menor con respecto al 59% descrito en CCC19[37]. Este fenómeno podría ser explicado por la alta tasa de pacientes en manejo paliativo y con estadio avanzado de su patología neoplásica que a criterios de los médicos tratantes y según información publicada, no tenían indicación para ingreso a UCI[55].

Desai et al en una revisión sistemática incluyeron 2922 pacientes de 14 estudios primarios donde evaluaron la tasa de mortalidad por COVID 19 en pacientes con cáncer, documentando una tasa del 30% (95% IC 25-35%)[40], la cual, comparada con la cohorte actual, es 40% menor; probablemente explicado por el amplio periodo de recolección de datos, una mayor proporción de pacientes en manejo paliativo y determinantes sociales de salud como la proporción de analfabetismo y estrato socioeconómico bajo. El estudio actual presenta algunas limitaciones. Dado su característica ambispectiva, la recolección de datos a partir de fuentes documentales implica un probable sesgo de información y selección.

Durante el tiempo de desarrollo del estudio, se presentaron en el país tres picos de la pandemia los cuales se pudieron identificar por el número de pacientes con cáncer hospitalizados por IRA y COVID-19. Aunque oficialmente (no proclamación de las autoridades sanitarias) no hubo colapso de la red hospitalaria en nuestro país, la dinámica social y el miedo generalizado contribuyó a que las consultas a urgencias fuesen cada vez más tardías en la evolución de la enfermedad, tanto en número de síntomas como en su gravedad lo que contribuye el alto número de casos graves y

mortalidad documentados en nuestra población ya de entrada definida como vulnerable por su patología neoplásica[37].

La investigación e identificación de los factores asociados a resultados adversos en cáncer y COVID-19 continúa evolucionando. Gran debate existe aún[39][41][43], principalmente por la definición de desenlaces, los análisis estadísticos realizados y el momento de ese análisis durante el transcurso de la pandemia. Las interacciones entre terapia antineoplásica, tipo de cáncer, covariables y COVID-19 son complejas y requieren adicional investigación.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

Los pacientes con cáncer en nuestra población son vulnerables no solo por la inmunosupresión secundaria a su enfermedad neoplásica, los tratamientos que reciben y la desnutrición, sino también, por determinantes sociales como el bajo estrato socioeconómico y el bajo nivel educativo.

Dos terceras partes de los pacientes con IRA presentaron positividad para SARS-Cov-2, sin embargo, no se asoció con incremento en el riesgo de hospitalización, estancia hospitalaria, asistencia ventilatoria ni mortalidad.

La edad, la malignidad hematológica comparada con la sólida y la presencia de al menos una complicación, se asociaron a un incremento en el riesgo de ventilación mecánica invasiva.

El ECOG avanzado, la trombocitopenia, la presencia de complicaciones, el derrame pleural y el no recibir terapia con corticoide, se asocian con un incremento en el riesgo de mortalidad hospitalaria.

La frecuencia de ingreso a UCI y soporte ventilatorio estuvo supeditada en gran parte al pronóstico vital de los pacientes con neoplasias malignas. Documentamos a conocimiento de los autores, la tasa más alta de mortalidad por IRA y por COVID-19 durante la pandemia, alcanzando más del 50% de los casos.

6.2 Recomendaciones

Los modelos multivariable para predicción de desenlaces adversos son diseñados a partir de diferentes supuestos y variables por lo que no es posible compararlos directamente. Los datos presentados, surgen a partir de nuestra realidad social y económica, identificando aquellos pacientes con mayor riesgo de desenlaces adversos, lo que debe facilitar un adecuado enfoque de los recursos humanos y logísticos hacia una atención e intervención más temprana en este grupo de pacientes.

Dado la no inclusión de pacientes con cáncer en ensayos clínicos aleatorizados evaluando la eficacia de la terapia con esteroides, los resultados aquí presentados proporcionan un sustento para continuar su uso en pacientes con IRA. Es menester la realización de un ensayo clínico controlado aleatorizado que permita evaluar la capacidad predictiva de estos dato

7. Financiación y declaración de conflictos de interés

Los investigadores declaran no tener conflicto de intereses. Con respecto a la financiación para este proyecto, se contó con el apoyo presupuestal por parte del Instituto Nacional de Cancerología, para el personal que aportó en la recolección de datos.

A. Anexo: Definición de variables

Estudio de Cohorte de pacientes con neoplasias malignas atendidas por infección respiratoria aguda (IRA) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) durante la pandemia por COVID-19 mayo 2020 – mayo 2021			
FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS			
I. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS			
1. Secuencial: _____	2. Edad: _____	4. Escolaridad:	Analfabeta <input type="checkbox"/>
3. Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Primaria
		<input type="checkbox"/>	Secundaria
		<input type="checkbox"/>	Universitario
		<input type="checkbox"/>	Postgrado
		<input type="checkbox"/>	No dato
5. Nacionalidad: _____		6. Departamento de residencia: _____	
7. Municipio de residencia: _____ No dato: <input type="checkbox"/>		8. Vereda o barrio de residencia: _____ No dato: <input type="checkbox"/>	

<p>9. Localización vivienda residencia:</p> <p>Urbano <input type="checkbox"/></p> <p>Rural <input type="checkbox"/></p>	<p>10. Régimen de salud:</p> <p>Subsidiado <input type="checkbox"/></p> <p>Contributivo <input type="checkbox"/></p> <p>Vinculado <input type="checkbox"/></p> <p>Especial <input type="checkbox"/></p> <p>Particular <input type="checkbox"/></p>	<p>11. Estrato socioeconómico:</p> <p>Bajo – bajo <input type="checkbox"/></p> <p>Bajo <input type="checkbox"/></p> <p>Medio – bajo <input type="checkbox"/></p> <p>Medio <input type="checkbox"/></p> <p>Medio – alto <input type="checkbox"/></p> <p>Alto <input type="checkbox"/></p> <p>No dato <input type="checkbox"/></p>
II. VARIABLES CLINICAS		
<p>12. Estado nutricional:</p>	<p>12.1. Índice de masa corporal (IMC) – Peso/Talla²:</p> <p>_____</p> <p>No dato <input type="checkbox"/></p>	<p>12.2. Nivel de albúmina:</p> <p>Desnutrición grave (<2.1 g/dl) <input type="checkbox"/></p> <p>Desnutrición moderada (2.1 – 2.7 g/dl) <input type="checkbox"/></p> <p>Desnutrición leve (<2.7-3.5 g/dl) <input type="checkbox"/></p> <p>Normal (3.5-5.0 g/dl) <input type="checkbox"/></p> <p>No dato <input type="checkbox"/></p>
<p>13. Diagnostico oncológico:</p> <p>Cual: _____</p> <p>13.1 Solido <input type="checkbox"/></p> <p>13.2 Hematológico <input type="checkbox"/></p>	Estadio al diagnóstico:	
	<p>13.1.1 Estadio TNM de neoplasia al momento del diagnóstico de IRA:</p>	<p>13.2.1. Estado de enfermedad hematológica:</p> <p>Inducción <input type="checkbox"/></p> <p>Remisión <input type="checkbox"/></p>

13.3 De novó Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		I <input type="checkbox"/> IIA <input type="checkbox"/> IIB <input type="checkbox"/> IIIA <input type="checkbox"/> IIIB <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> No dato <input type="checkbox"/>	Consolidación <input type="checkbox"/> Recaída <input type="checkbox"/> Refractaria <input type="checkbox"/> Progresión <input type="checkbox"/> No dato <input type="checkbox"/>
14. Factores del huésped: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Neutropenia de <500 al momento del diagnóstico		<input type="checkbox"/>
	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos		<input type="checkbox"/>
	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		<input type="checkbox"/>
	Corticoides a dosis de $\geq 0,3$ mg/kg/día durante > a 3 semanas		<input type="checkbox"/>
	Inmunosupresores anti-linfocitos T como ciclosporina, anti-TNF, alemtuzumab o análogos nucleósidos durante los 3 meses previos		<input type="checkbox"/>
	Inmunodeficiencia grave congénita (IDSC, enfermedad granulomatosa crónica)		<input type="checkbox"/>
Enfermedad granulomatosa crónica		<input type="checkbox"/>	
15. Quimioterapia: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	15.1. Fecha de última administración: DD/MM/AAAA.	15.2. Último esquema de quimioterapia utilizado: _____ _____	15.3. Número de ciclos: _____ No dato <input type="checkbox"/>
16. Radioterapia: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	16.1. Fracción de radioterapia al inicio de los síntomas: _____ No dato <input type="checkbox"/>	16.2. Fecha de última administración: DD/MM/AAAA. No dato <input type="checkbox"/>	
17. Inmunoterapia: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	17.1. Fecha de última administración: DD/MM/AAAA. No dato <input type="checkbox"/>	17.2. Último esquema de inmunoterapia utilizado: _____ _____	17.3. Número de ciclos: _____

		No dato <input type="checkbox"/>	No dato <input type="checkbox"/>
18. Cirugía oncológica: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	19. ECOG:	0 <input type="checkbox"/>	
		1 <input type="checkbox"/>	
2 <input type="checkbox"/>			
3 <input type="checkbox"/>			
4 <input type="checkbox"/>			
5 <input type="checkbox"/>			
18.1. Fecha de última cirugía oncológica realizada: DD/MM/AAAA. No dato <input type="checkbox"/>			
20. Tratamiento actual	Paliativo no oncológico <input type="checkbox"/> Tratamiento sistémico oncológico con intención paliativa. <input type="checkbox"/> Tratamiento sistémico activo neoadyuvante/adyuvante o curativo <input type="checkbox"/> En seguimiento sin tratamiento sistémico oncológico activo <input type="checkbox"/> No dato <input type="checkbox"/>	21. Respuesta tumoral actual	Enfermedad estable <input type="checkbox"/> Respuesta parcial <input type="checkbox"/> Progresión <input type="checkbox"/> No dato <input type="checkbox"/>
22. Comorbilidades : Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Hipertensión arterial		<input type="checkbox"/>
	Falla cardiaca congestiva		<input type="checkbox"/>
	Fibrilación auricular		<input type="checkbox"/>
	Enfermedad cerebrovascular		<input type="checkbox"/>
	Enfermedad vascular periférica		<input type="checkbox"/>
	Diabetes mellitus		<input type="checkbox"/>
	Enfermedad renal crónica		<input type="checkbox"/>
	Terapia de reemplazo renal		<input type="checkbox"/>
Enfermedad hepática crónica		<input type="checkbox"/>	

	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		<input type="checkbox"/>		
	Asma		<input type="checkbox"/>		
	Apnea obstructiva del sueño		<input type="checkbox"/>		
	Enfermedad reumatológica		<input type="checkbox"/>		
	Fumador activo		<input type="checkbox"/>		
	Uso alcohol		<input type="checkbox"/>		
	Trastorno neurológico crónico		<input type="checkbox"/>		
	VIH		<input type="checkbox"/>		
	Otra Cual: _____				
23. Inmunización:		23.1. Vacunación en el último año contra influenza: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/> No dato <input type="checkbox"/>		23.2. Vacunación previa contra neumococo: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/> No dato <input type="checkbox"/>	
24. Duración de inicio de los síntomas: _____ _____	25. Hospitalización: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		25.1. Fecha de ingreso de hospitalización: DD/MM/AAAA.		25.2. Fecha de egreso de hospitalización: DD/MM/AAAA.
26. Manifestaciones clínicas:					
26.1. Presentadas durante IRA: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		26.4. Mayor nivel de gravedad presentado durante hospitalización: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		26.5. Presencia de lesión orgánica aguda: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>	
Fiebre	<input type="checkbox"/>	Enfermedad leve	<input type="checkbox"/>	Lesión renal aguda	<input type="checkbox"/>
Tos	<input type="checkbox"/>				
Dificultad para respirar	<input type="checkbox"/>	Neumonía leve	<input type="checkbox"/>	Lesión hepática aguda	<input type="checkbox"/>
Odinofagia	<input type="checkbox"/>				
Síntomas gastrointestinales	<input type="checkbox"/>	Neumonía grave	<input type="checkbox"/>	Lesión miocárdica aguda	<input type="checkbox"/>

				<input type="checkbox"/> Arritmias cardiaca <input type="checkbox"/> Vasculitis Otra Cual: _____ -
III. RESULTADOS DE LABORATORIO				
28. Sitio de toma de muestra: Nasofaringe <input type="checkbox"/>	29. Método de detección SARS-CoV2: PCR <input type="checkbox"/> 29.1 Resultado Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> 29.2 Fecha de reporte DD/MM/AAAA.	30. Microorganismo (s) aislado (s) Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	30.1. Tipo de microorganismo aislado: <hr/> Otro: _____	
31. Paraclínicos realizados al momento de ingreso al INC, Específicamente el día de la toma de la muestra PCR:		Proteína C reactiva		
		Hemoglobina		
		Hematocrito		
		Plaquetas		
		Leucocitos		
		Neutrófilos		
		Linfocitos		
		Creatinina		
		Lactato deshidrogenasa		
		Dímero D		
		Bilirrubina total		
		Bilirrubina directa		
Aspartato				

	aminotransferasa	
	Alanino aminotransferasa	
	Tiempo de protrombina	
	Tiempo de tromboplastina	
	Troponina I	
	Procalcitonina	
IV. RESULTADOS RADIOLÓGICOS		
<p>32. Electrocardiograma rama basal (EKG)</p> <p>Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Cual: _____</p>	<p>33. Radiografía de tórax:</p> <p>Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Consolidación <input type="checkbox"/></p> <p>Árbol en Gemación <input type="checkbox"/></p> <p>Opacidad Bilateral <input type="checkbox"/></p> <p>Vidrio esmerilado <input type="checkbox"/></p> <p>Infiltrados Alveolares <input type="checkbox"/></p> <p>Infiltrados intersticiales <input type="checkbox"/></p> <p>Derrame pleural: <input type="checkbox"/></p> <p>Otro <input type="checkbox"/> Cual: _____</p>	
<p>34. Tomografía axial computarizada de tórax (TAC)</p> <p>Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Consolidación <input type="checkbox"/></p> <p>Árbol en Gemación <input type="checkbox"/></p> <p>Opacidad Bilateral <input type="checkbox"/></p> <p>Vidrio esmerilado <input type="checkbox"/></p> <p>Infiltrados Alveolares <input type="checkbox"/></p>	<p>35. Ultrasonografía pulmonar:</p> <p>Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Derrame Pleural: <input type="checkbox"/></p> <p>Otro: <input type="checkbox"/></p> <p>Cual: _____</p>	

Infiltrados intersticiales <input type="checkbox"/> Derrame pleural: <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> Cual: _____			
V. MANEJO TERAPÉUTICO			
36. Antibioticoterapia: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>	36.1. Fecha de inicio de antibioticoterapia: DD/MM/AAAA.	36.2. Antibioticoterapia empírica: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Cual _____ Otro <input type="checkbox"/> Cual: _____	36.3. Antibioticoterapia dirigida: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Cual _____ Otro <input type="checkbox"/> Cual: _____
37. Tratamiento antiviral: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>	37.1. Fecha de inicio de antiviral: DD/MM/AAAA.	37.2. Primer esquema antiviral recibido: Cual _____	
38. Tratamiento anti SARS-CoV2: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>	38.1. Fecha de inicio de tratamiento: DD/MM/AAAA.	38.2. Medicamentos recibidos:	39. Tratamiento con corticoides SDRA: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>
VI. VARIABLES DE HOSPITALIZACIÓN EN UCI			
40. Ingreso a UCI: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>	40.1. Fecha de ingreso a UCI: DD/MM/AAAA.	40.2. Fecha de egreso a UCI: DD/MM/AAAA.	

40.3. Paraclínicos realizados al momento de admisión a UCI:	Proteína C reactiva	
	Hemoglobina	
	Hematocrito	
	Plaquetas	
	Leucocitos	
	Neutrófilos	
	Linfocitos	
	Creatinina	
	Lactato deshidrogenasa	
	Dímero D	
	Bilirrubina total	
	Bilirrubina directa	
	Aspartato aminotransferasa	
	Alanino aminotransferasa	
	Tiempo de protrombina	
	Tiempo de tromboplastina	
	Troponina I	
	Procalcitonina	
	Ferritina	
	Presión arterial de oxígeno (PaO ₂)	
	Presión arterial de dióxido de Carbono (PaCO ₂)	
Fracción inspirada de oxígeno (FiO ₂)		
Bicarbonato (HCO ₃ ⁻)		

	Base exceso	
	Lactato	
	Potencial de hidrogeniones (pH)	
40.4. Disfunción orgánica aguda en admitidos a UCI: : Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>		
40.4.1. Presencia de lesión orgánica aguda:		40.5. Estratificación a través de puntajes clínicos SOFA y APACHE: SOFA: _____ APACHE: _____
Lesión renal aguda	<input type="checkbox"/>	
Lesión hepática aguda	<input type="checkbox"/>	
Lesión miocárdica aguda	<input type="checkbox"/>	
Estado confusional agudo	<input type="checkbox"/>	
Coagulopatía	<input type="checkbox"/>	
40.6 Soporte vasoactivo: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>	40.6.1 Fecha de inicio de soporte vasoactivo: DD/MM/AAAA.	40.6.2 Fecha de finalización de soporte vasoactivo: DD/MM/AAAA.
40.7 Soporte ventilatorio: Si: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>	40.7.1 Fecha de inicio de soporte ventilatorio: DD/MM/AAAA.	40.7.2 Fecha de finalización de soporte ventilatorio: DD/MM/AAAA.
VII. VARIABLES DE EGRESO		
40.8 . Estado de egreso UCI: Vivo <input type="checkbox"/> Muerto <input type="checkbox"/>	41. Estado de egreso hospitalario: Vivo <input type="checkbox"/> Muerto <input type="checkbox"/>	42. Seguimiento a 30 días: Vivo <input type="checkbox"/> Muerto <input type="checkbox"/>
43. Mortalidad:		
43.1 Causa básica de muerte estipulada en certificado de defunción: _____		43.2. Fecha de fallecimiento: DD/MM/AAAA.

VIII. DATOS DE DILIGENCIAMIENTO	
44. Iniciales de quien diligencia el formulario: _____	
45. Fecha del diligenciamiento: DD/MM/AAAA.	

46. Firma	

Bibliografía

- [1] 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;323:1061–9.
- [2] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13.
- [3] Johns Hopkins Coronavirus Resource Center n.d.
- [4] Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020:101623.
- [5] Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio* 2020;24:1.
- [6] 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.
- [7] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020:NEJMoa2002032.
- [8] MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *BMC Infect Dis* 2018;18:637.
- [9] Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses* 2016;10:394–403.

- [10] Anexo versión 9. Instituto Nacional de Salud. Instructivo para la vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) 2020;Versión 9.
- [11] Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2009;10:589–97.
- [12] 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;21:335–7.
- [13] CORONAVIRUS (COVID-19) n.d.
- [14] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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.
- [15] Ministerio de Salud y protección social C, Instituto Nacional de Cancerología C. Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012 – 2021 2012.
- [16] Metodológica G. Observatorio Nacional de Cáncer ONC Colombia. n.d.
- [17] Cancer Today n.d.
- [18] Morens DM, Fauci AS. The 1918 Influenza Pandemic: Insights for the 21st Century. *J Infect Dis* 2007;195:1018–28.
- [19] Dauer CC, Serfling RE. Mortality from Influenza. *Am Rev Respir Dis* 1961;83:15–28.
- [20] Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976. *Am J Epidemiol* 1981;113:30–43.
- [21] Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness. *J Infect Dis* 2008;198:962–70.
- [22] Booth CM. Clinical Features and Short-term Outcomes of 144 Patients With SARS in the Greater Toronto Area. *JAMA* 2003;289:2801.
- [23] Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest* 2011;139:555–62.
- [24] Lee EH, Wu C, Lee EU, Stoute A, Hanson H, Cook HA, et al. Fatalities Associated with the 2009 H1N1 Influenza A Virus in New York City. *Clin Infect Dis* 2010;50:1498–504.
- [25] Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, et al. Co-infection with SARS-CoV-2

- and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis* 2020;26.
- [26] Touzard-Romo F, Tapé C, Lonks JR. Co-infection with SARS-CoV-2 and Human Metapneumovirus. *R I Med J* (2013) 2020;103:75–6.
- [27] Vilar-Compte D, Shah DP, Vanichanan J, Cornejo-Juarez P, Garcia-Horton A, Volkow P, et al. Influenza in patients with hematological malignancies: Experience at two comprehensive cancer centers. *J Med Virol* 2018;90:50–60.
- [28] Choi SM, Boudreault AA, Xie H, Englund JA, Corey L, Boeckh M. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2011;117:5050–6.
- [29] Tai Y, Lee TC, Chang HL, Chen KT. Epidemiology and outcomes of hospitalization of influenza in the cancer population in Taiwan. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1061–6.
- [30] Mikulska M, Del Bono V, Gandolfo N, Dini S, Dominiotto A, Di Grazia C, et al. Epidemiology of viral respiratory tract infections in an outpatient haematology facility. *Ann Hematol* 2014;93:669–76.
- [31] Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA, Huang CK, Park S, Stiles J, Eagan J, et al. 2009 H1N1 influenza infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect* 2010;60:257–63.
- [32] Saad M, Hayajneh W, Mubarak S, Yousef I, Awad H, Elbjeirami W, et al. Clinical presentations and outcomes of influenza infection among hematology/oncology patients from a single cancer center: Pandemic and post-pandemic seasons. *Scand J Infect Dis* 2014;46:770–8.
- [33] Falsey AR, McElhaney JE, Beran J, van Essen GA, Duval X, Esen M, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *J Infect Dis* 2014;209:1873–81.
- [34] Livingston E, Bucher K, Rekito A. Coronavirus Disease 2019 and Influenza 2019-2020. *JAMA* 2020;323:1122.
- [35] Weng TC, Chiu HYR, Chen SY, Shih FY, King CC, Fang CC. National retrospective cohort study to identify age-specific fatality risks of comorbidities among hospitalised patients with influenza-like illness in Taiwan. *BMJ Open* 2019;9:e025276.
- [36] Dhanoa A, Fang NC, Hassan SS, Kaniappan P, Rajasekaram G. Epidemiology and clinical characteristics of hospitalized patients with pandemic influenza A (H1N1) 2009 infections: The effects of bacterial coinfection. *Virol J* 2011;8:501.

- [37] NM K, TK C, DP S, Y S, SM R, DR R, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* (London, England) 2020;395:1907–18.
- [38] Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436> 2020;384:693–704.
- [39] Desai A, Gupta R, Advani S, Ouellette L, Kuderer NM, Lyman GH, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer* 2021;127:1459–68.
- [40] Desai A, Gupta R, Advani S, Ouellette L, Kuderer NM, Lyman GH, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer* 2021;127:1459–68.
- [41] Yang K, Sheng Y, Huang C, Jin Y, Xiong N, Jiang K, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21:904–13.
- [42] Pinato DJ, Lee AJX, Biello F, Seguí E, Aguilar-Company J, Carbó A, et al. Presenting Features and Early Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients during the Initial Stage of the COVID-19 Pandemic in Europe. *Cancers* 2020, Vol 12, Page 1841 2020;12:1841.
- [43] J J, MB F, M L, AJ S, B W, V N, et al. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:3538–46.
- [44] Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J, Bower M, Sng CCT, Salazar R, et al. Clinical Portrait of the SARS-CoV-2 Epidemic in European Patients with Cancer. *Cancer Discov* 2020;10:1465–74.
- [45] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 Rapid Guideline: Delivery of SystemicAnticancer Treatments NICE Guideline n.d.
- [46] Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, Shah DP, Kuderer NM, Hsu CY, et al. Utilization of COVID-19 Treatments and Clinical Outcomes among Patients with Cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Cohort Study. *Cancer Discov* 2020;10:1514–27.
- [47] Dettorre GM, Dolly S, Loizidou A, Chester J, Jackson A, Mukherjee U, et al. Systemic pro-inflammatory response identifies patients with cancer with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection: the OnCovid Inflammatory Score. *J Immunother Cancer* 2021;9:2277.

-
- [48] 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.
- [49] Palmieri C, Turtle L, Docherty A, Harrison E, Drake T, Greenhalf B, et al. 16700 Prospective data of first 1,797 hospitalised patients with cancer and COVID-19 derived from the COVID-19 Clinical Information Network and international Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium, WHO Coronavirus Clinical Characterisation Consortium. *Ann Oncol* 2020;31:S992.
- [50] Li A, Kuderer NM, Hsu CY, Shyr Y, Warner JL, Shah DP, et al. The CoVID-TE risk assessment model for venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer and COVID-19. *J Thromb Haemost* 2021;19:2522–32.
- [51] S R, JS H, M N, JM C, T M, KW D, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323:2052–9.
- [52] Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369.
- [53] AV O, R B, W M, I T, P R, S A, et al. Impact of COVID-19 Infection on Patients with Cancer: Experience in a Latin American Country: The ACHOCC-19 Study. *Oncologist* 2021;26:e1761–73.
- [54] Kuderer NM, Wulff-Burchfield E, Rubinstein SM, Grivas P, Warner JL. Cancer and COVID-19 – Authors' reply. *Lancet* 2020;396:1067–8.
- [55] Marron JM, Joffe S, Jagsi R, Spence RA, Hlubocky FJ. Ethics and Resource Scarcity: ASCO Recommendations for the Oncology Community During the COVID-19 Pandemic. *J Clin Oncol* 2020;38:2201–5.