

Impacto de los Marcadores Inflamatorios en el Pronóstico de Pacientes con Cáncer Ingresados en el Instituto Nacional del Cáncer con SARS-CoV-2 en la Primera Ola de la Pandemia en el Brasil

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n4.4394>

Impact of Inflammatory Markers on the Prognosis of Patients with Cancer Admitted to the National Cancer Institute with SARS-CoV-2 in the First Wave of the Pandemic in Brazil

Impacto de Marcadores Inflamatórios no Prognóstico de Pacientes Oncológicos Internados no Instituto Nacional de Câncer com SARS-CoV-2 na Primeira Onda da Pandemia no Brasil

Danielly Aguiar Martins da Silva¹; Carolina Siqueira Dantas²; Ianick Souto Martins³; Rodrigo Otavio Araujo⁴; Ana Carla Pecego da Silva⁵; Ana Cristina Machado Leão⁶; Suzana Sales de Aguiar⁷; Anke Bergmann⁸; Luiz Claudio Santos Thuler⁹

RESUMEN

Introducción: El papel de la inflamación desencadenada por la COVID-19 ha sido señalado por varios autores. **Objetivo:** Evaluar el impacto de los marcadores inflamatorios en el pronóstico de pacientes con tumores sólidos hospitalizados por SARS-CoV-2/COVID-19 en la primera ola de la pandemia en el Brasil. **Método:** Estudio de cohorte con pacientes >18 años con cáncer, ingresados en un centro público de referencia en el tratamiento del cáncer, con SARS-CoV-2/COVID-19 de marzo a septiembre de 2020. Se evaluaron los siguientes marcadores inflamatorios: relación neutrófilos-linfocitos (RNL), derivación de la relación neutrófilos-linfocitos (dRNL) y relación plaquetas-linfocitos (RPL). Se consideró como desenlace de este estudio la ocurrencia de muerte durante la hospitalización. La asociación entre las variables independientes y el desenlace se analizó mediante regresión logística univariada y múltiple. **Resultados:** De los 185 pacientes hospitalizados, la mayoría tenía una edad < 65 años (61,1%), un *performance status* (PS) ≥ 2 (82,4%) y estaban en tratamiento oncológico (80,0 %). El cáncer de mama fue el tumor más frecuente (26,5%). Para la mayoría de los casos, el tiempo de hospitalización fue ≥ 5 días (59,5%) y ocurrió en la unidad de tratamiento intensivo (84,3%). Durante la hospitalización, 86 (46,5%) pacientes terminaron falleciendo. En el análisis ajustado, solo una RNL alta ($\geq 4,44$) se asoció con el riesgo de muerte (OR 3,54; IC 95%; 1,68 - 7,46; $p = 0,001$). **Conclusión:** La RNL demostró ser un importante marcador pronóstico, y los niveles por encima de su valor medio se relacionaron con un mayor riesgo de muerte durante la hospitalización.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; neoplasias; biomarcadores; mortalidad hospitalaria.

ABSTRACT

Introduction: The intense inflammatory process triggered by COVID-19 has been pointed out by several authors. **Objective:** To evaluate the impact of inflammatory markers on the prognosis of patients with solid tumors hospitalized with SARS-CoV-2/COVID-19 in the first wave of the pandemic in Brazil. **Method:** A cohort study of patients >18 years old with cancer, hospitalized at a public cancer treatment reference center, with SARS-CoV-2/COVID-19 from March to September 2020. The following inflammatory markers were analyzed: neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), derivation of the neutrophil-lymphocyte ratio (dNLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR). The outcome of this study was death during hospitalization. The association between the independent variables and the outcome was analyzed using univariate and multiple logistic regression. **Results:** Of the 185 patients, most were aged < 65 years (61.1%), had performance status (PS) ≥ 2 (82.4%) and were in cancer treatment (80.0%). Breast cancer was the most frequent tumor (26.5%). For the majority of the cases, the length of hospital stay was ≥ 5 days (59.5%) and occurred in the intensive treatment unit (84.3%). During hospitalization, 86 (46.5%) patients progressed to death. In the adjusted analysis only high NLR (≥ 4.44) was associated with the risk of death (OR 3.54; 95% CI; 1.68 - 7.46; $p = 0.001$). **Conclusion:** NLR proved to be an important prognostic marker, and levels above its median value were related to an increased risk of death during hospitalization.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; neoplasms; biomarkers; hospital mortality.

RESUMO

Introdução: O intenso processo inflamatório desencadeado pela covid-19 tem sido apontado por diversos autores. **Objetivo:** Avaliar o impacto de marcadores inflamatórios no prognóstico de pacientes com tumores sólidos internados com SARS-CoV-2/covid-19 na primeira onda da pandemia no Brasil. **Método:** Estudo de coorte com pacientes maiores de 18 anos com câncer, internados em um centro público de referência no tratamento oncológico, com SARS-CoV-2/covid-19, no período de março a setembro de 2020. Os seguintes marcadores inflamatórios foram analisados: razão neutrófilo-linfócito (RNL), derivação da razão neutrófilo-linfócito (dRNL) e razão plaqueta-linfócito (RPL). Foi considerado desfecho deste estudo a ocorrência de óbito durante a internação hospitalar. A associação entre as variáveis independentes e o desfecho foi analisada por meio de regressão logística univariada e múltipla. **Resultados:** Dos 185 pacientes, a maioria apresentava idade < 65 anos (61,1%), *performance status* (PS) ≥ 2 (82,4%) e estavam em tratamento oncológico (80,0%). O câncer de mama foi o tumor mais frequente (26,5%). Para a maior parte dos casos, o tempo de internação foi ≥ 5 dias (59,5%) e ocorreu em unidade de tratamento intensivo (84,3%). Durante a internação, 86 (46,5%) pacientes evoluíram para óbito. Na análise ajustada, apenas a RNL elevada ($\geq 4,44$) esteve associada ao risco de morrer (OR 3,54; IC 95%; 1,68 - 7,46; $p = 0,001$). **Conclusão:** A RNL se mostrou um importante marcador prognóstico, e níveis acima do seu valor mediano estiveram relacionados ao aumento do risco de morte durante a internação hospitalar.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; neoplasias; biomarcadores; mortalidade hospitalar.

^{1,7,9}Instituto Nacional de Câncer (INCA), Coordenação de Pesquisa Clínica, Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mails: daniellyaguiartst@gmail.com; saguiar@inca.gov.br; abermann@inca.gov.br; lthuler@inca.gov.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0007-7658-0151>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-1963-1294>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1972-8777>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2550-6537>

^{2,5}INCA, Setor de Controle de Infecções Hospitalares. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mails: caroldan22@hotmail.com; anacarlapcego@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-6600-3886>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-4131-1425>

³INCA, Setor de Controle de Infecções Hospitalares. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Universidade Federal Fluminense (UFF), Faculdade de Medicina. Niterói (RJ), Brasil. E-mail: ianick@inca.gov.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-3260-2554>

⁴INCA, Coordenação de Pesquisa Clínica, Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico. Hospital do Câncer I (HCI), Seção de Cirurgia Abdominal e Pélvica. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: rarajujo@inca.gov.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0033-2545>

⁶INCA/HCI. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: anacleao@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-9555-0328>

Dirección para correspondencia: Luiz Claudio Santos Thuler. Rua André Cavalcanti, 37 - sala 8 (anexo) - Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 20231-050. E-mail: lthuler@inca.gov.br



INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, un conjunto de casos de neumonía causada por un tipo de coronavirus recién identificado fue informado en Wuhan, provincia de Hubei, en la China. Este fue inicialmente denominado nuevo coronavirus (2019-nCoV) el 12 de enero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Algunos meses después, tras el aumento exponencial de casos en todo el mundo, específicamente el 11 de febrero de 2020, el síndrome respiratorio agudo grave causado por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fue designado enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) por el Comité Internacional de Taxonomía Viral de la OMS¹. Inmediatamente después, la enfermedad fue declarada por la OMS emergencia de salud pública de importancia internacional el 30 de enero de 2020². Desde el inicio de la pandemia hasta junio de 2023, se registraron en el mundo más de 694,6 millones de casos confirmados de COVID-19 y 6,9 millones de muertes. En el Brasil, que ocupó el 5º lugar a nivel mundial en número de ocurrencias, se registraron 37,8 millones de casos y 705 370 muertes por la enfermedad³. Un estudio⁴ que analizó los datos del Sistema de Información de Vigilancia Epidemiológica de la Gripe (SIVEP-Gripe), que registra los casos hospitalizados en el Brasil por infecciones respiratorias agudas graves (SARI), señaló que, debido a la primera ola de la enfermedad en el país (del 25 de febrero de 2020 al 5 de noviembre de 2020), se registraron 325 857 casos, con 113 432 decesos, lo que corresponde a una tasa de mortalidad del 34,81%.

Los pacientes con cáncer tienen mayor probabilidad de presentar complicaciones y evolucionar hacia el óbito cuando son infectados por la COVID-19. Un estudio pionero realizado en el Instituto Nacional del Cáncer (INCA) en Río de Janeiro, Brasil⁵, que involucró a 181 pacientes con cáncer atacados por la COVID-19 en los primeros meses de la pandemia, señaló que 60 (33,1%) pacientes murieron a causa de complicaciones de la COVID-19. La letalidad fue significativamente mayor en pacientes con edad por encima de los 75 años ($p = 0,002$), cáncer metastásico ($p < 0,001$), metástasis en dos o más lugares ($p < 0,001$), metástasis en pulmón ($p < 0,001$) o huesos ($p = 0,001$), tratamiento no curativo o tratamiento de soporte ($p < 0,001$), niveles elevados de proteína C reactiva ($p = 0,002$), internación debido a la COVID-19 ($p = 0,009$) y uso de antibióticos ($p = 0,02$). En ese estudio, después de un análisis multivariado, los casos con admisión debido a síntomas de COVID-19 ($p = 0,027$) y con dos o más lugares de metástasis ($p < 0,001$) presentaron mayor riesgo de morir por COVID-19. Una revisión sistemática con metaanálisis⁶ que incluyó 81 estudios, involucrando a 61 532 pacientes con cáncer, mostró que entre el 4% y el 61% murió de complicaciones

de la COVID-19. Pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2 presentaron mayor riesgo fatal que pacientes sin cáncer. Además, cuando se comparan con los controles, pacientes más jóvenes con cáncer de pulmón y cáncer hematológico presentaron peor pronóstico⁶.

Recientemente, biomarcadores inflamatorios hematológicos como la relación neutrófilos-linfocitos (RNL), la derivación de la relación neutrófilos-linfocitos (dRNL) y la relación plaquetas-linfocitos (RPL) han sido asociados al pronóstico en pacientes con enfermedades oncológicas, cardiovasculares e infecciosas⁷. En la COVID-19, estos marcadores pueden ser una herramienta útil para la determinación de riesgos y para el uso ideal de los recursos limitados de salud. Diversos autores han señalado la importancia de la RNL como una potencial herramienta de pronóstico en la COVID-19. Sin embargo, no existe consenso sobre su asociación con la gravedad de la enfermedad y con el riesgo de muerte⁸. Diversos estudios brasileños han analizado la importancia de esos marcadores como predictores de gravedad u óbito en pacientes con COVID-19⁹⁻¹⁵. Sin embargo, hasta hoy, ningún estudio nacional evaluó su utilidad en pacientes con cáncer.

Este estudio tiene como objetivo principal evaluar el impacto de marcadores inflamatorios en el pronóstico de pacientes con tumores sólidos internados con SARS-CoV-2/COVID-19 en la primera ola de la pandemia en el Brasil.

MÉTODO

Estudio de cohorte retrospectiva con pacientes oncológicos mayores de 18 años, internados en las unidades del INCA, en el período de marzo a septiembre de 2020, con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Los participantes incluidos en el estudio cumplieron con los siguientes criterios: pacientes que presentaron un resultado positivo para SARS-CoV-2 en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa en tiempo real (RT-PCR) en material obtenido por hisopado nasal u orofaríngeo; internación hospitalaria entre el 1º de marzo de 2020 y el 30 de septiembre de 2020. Se excluyeron del estudio los pacientes con cáncer hematológico y sin resultado disponible de hemograma completo. Las muestras fueron recolectadas durante la admisión hospitalaria de los pacientes con síntomas de COVID-19 o inmediatamente después de la sospecha clínica de los pacientes internados por motivos no relacionados a la COVID-19.

Las informaciones fueron obtenidas de las historias clínicas electrónicas y físicas de los pacientes. Las características sociodemográficas y de hábitos de vida utilizadas fueron: sexo, raza/color de la piel, edad (categorizado en: < 65 años o ≥ 65 años), estado civil (categorizado en: con o sin pareja), escolaridad

(categorizado en: < 8 años o ≥ 8 años), consumo de alcohol y de tabaco (situación actual y ocurrencia mayoritaria a lo largo de la vida). Entre los factores clínicos potencialmente asociados al fallecimiento, se obtuvieron: presencia de metástasis, índice de masa corporal (IMC) (categorizado en: eutrófico o demás categorías), índice de comorbilidad de Charlson, hipertensión arterial sistémica y lugar del tumor primario (categorizado en: mama, ginecológico, abdomen, tejido óseo y conectivo, próstata, cabeza y cuello, pulmón y sistema nervioso central (SNC)). Los factores relacionados a la internación por COVID-19 analizados fueron: internación previa por otras causas, internación en unidad de cuidados intensivos (UCI), tiempo de internación total (categorizado por el valor mediano en: ≥ 5 días o < 5 días), fase del tratamiento oncológico en la admisión hospitalaria (sin tratamiento o tratamiento en algún momento de la vida), *performance status* (PS) en la internación hospitalaria (categorizado en: 0; 1; o ≥ 2), eventos cardiovasculares, hemodiálisis, soporte ventilatorio (ninguno, uso de O_2 suplementario o ventilación mecánica invasiva (VMI)) y marcadores inflamatorios (categorizados por el valor mediano en: $RNL < 7,8$ o $\geq 7,8$), $RPL (< 340,4$ o $\geq 340,4$) y $dRNL (< 4,4$ o $\geq 4,4$).

Los marcadores inflamatorios se obtuvieron del resultado del hemograma completo de rutina, utilizándose las siguientes ecuaciones: $RNL =$ conteo absoluto de neutrófilos/conteo absoluto de linfocitos; $dRNL =$ conteo absoluto de neutrófilos (conteo absoluto de leucocitos - conteo absoluto de neutrófilos); $RPL =$ conteo absoluto de plaquetas/conteo absoluto de linfocitos. Se consideró desenlace el fallecimiento durante la internación hospitalaria.

El análisis descriptivo de la población en estudio se realizó utilizando las medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (intervalo intercuartílico) para las variables continuas, y distribución de frecuencia para las categóricas. La asociación entre las variables independientes y el deceso se verificó mediante regresión logística univariada y múltiple, considerando valores de $p < 0,05$ significantes. Para la realización de los análisis estadísticos, se utilizó el software SPSS versión 23.0¹⁶.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Pesquisa (CEP) con el número de parecer 3.992.183 (CAAE: 30910020.8.0000.5274) el 27/4/2020, de conformidad con la Resolución n.º 466, de 2012¹⁷ del Consejo Nacional de Salud (CNS).

RESULTADOS

Fueron incluidos 185 pacientes internados en el período del estudio. Al final, 86 (46,5%) fallecieron durante la internación hospitalaria.

Los factores sociodemográficos y de hábitos de vida asociados al riesgo de óbito durante la internación hospitalaria por SARS-CoV-2/COVID-19 están presentados en la Tabla 1. La mayoría era de raza/color de piel blanca (47%), sexo femenino (62,7%), edad < 65 años (61,1%), sin pareja (55,2%), escolaridad ≥ 8 años (65,7%), consumía bebida alcohólica (53%) o tabaco (51,3%) y residía en la ciudad de Río de Janeiro (50,3%). Pacientes ancianos presentaron mayor riesgo de fallecer con relación a los más jóvenes (OR = 2,20; IC 95%; 1,20 - 4,01; $p = 0,010$) (Tabla 1).

La mayor parte de los pacientes tenía enfermedad no metastásica (70,6%), presentaba sobrepeso u obesidad (68,3%), sin comorbilidades (53,3%) o hipertensión arterial sistémica (55,0%), y la enfermedad de base más frecuente fue el cáncer de mama (26,5%). Estos factores no fueron estadísticamente asociados al óbito en esta población (Tabla 2).

La mayor parte de los pacientes había sido internada previamente por otras causas (58,4%), y necesitó de internación en UCI (84,3%), con tiempo de internación de cinco días o más (59,5%), en alguna fase del tratamiento oncológico (80,0%), con PS ≥ 2 (82,4%), sin eventos cardiovasculares (94,6%) o necesidad de hemodiálisis (87,5%). El soporte ventilatorio fue utilizado por la mayoría de los pacientes, mediante suplementación de O_2 (23,2%) y VMI (28,6%). Entre los factores referentes a la admisión hospitalaria, fueron asociados al mayor riesgo de óbito durante la hospitalización aquellos pacientes internados en la UCI ($p = 0,001$), con tiempo de internación total de menos de cinco días ($p = 0,003$), con PS ≥ 2 ($p = 0,036$), con antecedentes de eventos cardiovasculares ($p = 0,045$), en hemodiálisis ($p = 0,020$) y con soporte ventilatorio ($p < 0,001$). Con relación a los marcadores inflamatorios, en el análisis univariado, se observó un aumento del riesgo cuando la $RNL \geq 7,78$ ($p < 0,001$) y la $dRNL \geq 4,44$ ($p < 0,001$) (Tabla 3).

En el análisis múltiple, tras hacer un ajuste por soporte ventilatorio, presencia de eventos cardiovasculares y de comorbilidades, entre los marcadores inflamatorios, solo la RNL se mostró asociada de forma independiente al deceso durante la internación hospitalaria. Los pacientes con $RNL \geq 4,44$ presentaron un riesgo 3,54 veces mayor de fallecer con relación a aquellos con $RNL < 4,44$ (OR = 3,54; IC 95% 1,68 - 7,46, $p = 0,001$) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Este estudio analizó a 185 pacientes con tumores sólidos que presentaron COVID-19 en la admisión hospitalaria o inmediatamente después de la sospecha clínica en aquellos que ya estaban internados por motivos no relacionados a la COVID-19. Los casos se refieren a la primera ola de la pandemia en el Brasil. Pacientes con valores más elevados

Tabla 1. Factores sociodemográficos y de hábitos de vida asociados al riesgo de óbito durante la internación hospitalaria por SARS-CoV-2/COVID-19 (N=185)

Variable	N (%)	Deceso durante la internación hospitalaria		OR (IC 95%)	p
		Sí (%)	No (%)		
Sexo/género					
Femenino	116 (62,7)	54 (62,8)	62 (62,6)	Referencia	
Masculino	69 (37,3)	32 (37,2)	37 (37,4)	0,99 (0,55 – 1,81)	0,982
Raza/color/etnia					
Blanca	86 (47,0)	44 (51,2)	42 (42,9)	Referencia	
No Blanca	99 (53,0)	42 (48,8)	56 (57,1)	0,72 (0,40 – 1,28)	0,260
Edad					
< 65 años	113 (61,1)	44 (51,2)	69 (69,7)	Referencia	
≥ 65 años	72 (38,9)	42 (48,8)	30 (30,3)	2,20 (1,20 – 4,01)	0,010
Estado civil					
Sin pareja	100 (55,2)	51 (60,7)	49 (50,5)	Referencia	
Con pareja	81 (44,8)	33 (39,3)	48 (49,5)	0,66 (0,37 – 1,19)	0,170
Escolaridad					
≥ 8 años de estudio	115 (65,7)	55 (67,1)	60 (64,5)	Referencia	
< 8 años de estudio	60 (34,3)	27 (32,9)	33 (35,5)	0,89 (0,48 – 1,67)	0,722
Consumo de alcohol					
No	79 (53,0)	39 (54,2)	40 (51,9)	Referencia	
Sí (contacto con alcohol en algún momento)	70 (47,0)	33 (45,8)	37 (48,1)	0,82 (0,48 – 1,74)	0,786
Consumo de tabaco					
No	81 (51,3)	35 (47,9)	46 (54,1)	Referencia	
Sí (contacto con tabaco en algún momento)	77 (48,7)	39 (45,9)	38 (52,1)	1,28 (2,40 - 0,68)	0,439
Lugar de residencia					
Ciudad de Río de Janeiro	93 (50,3)	45 (52,3)	48 (48,5)	Referencia	
Otras ciudades	92 (49,7)	40 (47,7)	51 (51,5)	0,86 (0,48 – 1,53)	0,602

Leyendas: OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confianza.

Nota: En negrita se destaca la variable estadísticamente significativa.

de la RNL al momento del diagnóstico de la COVID-19 presentaron mayor gravedad, con riesgo casi cuatro veces mayor de terminar falleciendo durante la internación, comparados con aquellos con valores más bajos de ese marcador. Además, la RPL no mostró una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de fallecer y la dRNL presentó asociación solo en el análisis univariado, perdiendo significancia en el análisis ajustado.

Otros estudios internacionales han señalado la utilidad de varios índices inflamatorios para prever la mortalidad en pacientes con COVID-19⁴⁻⁶. En el Brasil, de forma similar, el número absoluto de leucocitos^{9,14}, neutrófilos^{9,14}, linfocitos^{9,11,14}, basófilos¹¹, hematocrito¹¹, hemoglobina¹⁴, RNL^{9,11,15}, dRNL¹⁵, PLR¹¹⁻¹⁴, la relación neutrófilos-plaquetas (RNP)^{11,15}, la relación monocito-

linfocito (RML)⁹ y el índice de inflamación sistémica (IIS)^{11,15} han sido predictores de gravedad, necesidad de internación en UCI o deceso en diferentes escenarios^{9,11-15}. De forma diferente, otro estudio mostró que la RNL no estuvo asociada a la mayor gravedad u óbito¹⁰. Es importante destacar que ninguno de estos estudios incluyó a pacientes exclusivamente con cáncer y COVID-19 y que, en lo que respecta a la RNL, no hay uniformidad entre estos autores en la definición de los puntos de corte utilizados: 6,13⁹, 9,94¹¹, o como variable continua¹⁵. En este estudio, que incluyó solamente a pacientes con tumores sólidos, se utilizó como punto de corte la mediana (4,44), lo que puede haber subestimado el riesgo de óbito. En una revisión sistemática que incluyó 21 estudios internacionales involucrando a pacientes con cáncer, los

Tabla 2. Factores clínicos asociados al óbito (N=185)

Variable	N (%)	Deceso en la internación		OR (IC 95%)	p
		Sí (%)	No (%)		
Metástasis					
M0	120 (70,6)	49 (64,5)	71 (75,5)	Referencia	
M1	50 (29,4)	27 (35,5)	23 (24,5)	1,70 (0,88 – 3,31)	0,117
IMC					
Eutrófico	46 (31,7)	21 (33,9)	32 (38,6)	Referencia	
Sobrepeso u obeso	99 (68,3)	41 (66,1)	51 (61,4)	1,23 (0,62 – 2,43)	0,562
Comorbilidad (Charlson)					
Sin comorbilidad	96 (53,3)	21 (25,0)	37 (38,5)	Referencia	
Con comorbilidad	84 (46,7)	63 (75,0)	59 (61,5)	1,88 (0,99 – 3,58)	0,054
Hipertensión arterial					
No	99 (55,0)	42 (50,0)	57 (59,4)	Referencia	
Sí	81 (45,0)	42 (50,0)	39 (40,6)	1,46 (0,81 – 2,34)	0,208
Tipo de tumor primario					
Mama	49 (26,5)	23 (26,7)	26 (26,3)	No calculado	0,786
Cáncer ginecológico*	32 (17,3)	14 (16,3)	18 (18,2)		
Abdomen**	40 (22,2)	21 (24,4)	20 (20,2)		
Tejido óseo y conectivo***	20 (10,8)	9 (10,5)	11 (11,1)		
Próstata	17 (9,2)	7 (8,1)	10 (10,1)		
Cáncer de cabeza y cuello****	15 (8,1)	5 (5,8)	10 (10,1)		
Pulmón	8 (4,3)	6 (7,0)	2 (2,0)		
SNC	3 (1,6)	1 (1,2)	2 (2,0)		

Leyendas: OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confianza; IMC = índice de masa corporal; SNC = sistema nervioso central.

(*) cuello del útero (21); cuerpo del útero (8); vulva (2); ovario (1).

(**) intestino (20); estómago (5); vejiga (4); hígado (3); canal anal (2); páncreas (2); riñones (1); vías biliares (1); peritoneo (2); retroperitoneo (1).

(***) piel no melanoma (8); partes blandas (6); óseo (4); piel melanoma (2).

(****) laringe (8); tiroides (3); amígdala (1); boca (1); nasofaringe (1); orofaringe (1).

puntos de corte para predecir mortalidad variaron de 3,19 a 11,75⁸.

De forma similar al estudio actual, otros autores observaron que valores aumentados de la dRNL y de la RPL no fueron factores independientes asociados al óbito. Sin embargo, la RNL tampoco mostró ser una predictora del óbito, permaneciendo en el modelo de análisis ajustado solamente el IIS¹⁸.

En el presente estudio, el análisis bivariado mostró que el riesgo de morir fue influenciado por factores clásicamente descritos como asociados al pronóstico de pacientes con COVID-19, tales como edad ≥ 65 años, internación actual en UCI, tiempo de internación total < 5 días, PS ≥ 2 , presencia de eventos cardiovasculares, hemodiálisis y necesidad de soporte ventilatorio. Sin embargo, en el análisis ajustado, esas variables perdieron

significancia estadística, no habiendo sido retenidas en el modelo de regresión logística.

Deben destacarse algunas limitaciones de esta investigación. Primero, este es un estudio retrospectivo y los datos fueron obtenidos con base en las historias clínicas físicas y electrónicas del hospital. En segundo lugar, el hecho de haber sido realizada con pacientes de una única institución y tener un tamaño muestral relativamente pequeño pueden ser factores que hayan impactado en los resultados y limiten su generalización. En tercer lugar, aunque los hemogramas usados hayan sido aquellos de las muestras tomadas al momento de la admisión por COVID-19 o lo más cercano posible a la fecha de su detección, los pacientes podrían estar en estadios diferentes de la enfermedad oncológica. Finalmente, aunque los resultados de este estudio se refieran exclusivamente a la

Tabela 3. Factores referentes a la admisión en el INCA asociados al riesgo de óbito durante la internación hospitalaria por SARS-CoV-2/COVID-19 (N=185)

Variable	N (%)	Deceso en la internación		OR (IC 95%)	p
		Sí (%)	No (%)		
Internación previa por otras causas					
No	77 (41,6)	49 (57,0)	59 (59,6)	Referencia	
Sí	108 (58,4)	37 (43,0)	40 (40,4)	1,11 (0,62 – 2,00)	0,719
Internación actual - UCI					
No	29 (15,7)	64 (74,4)	92 (92,9)	Referencia	
Sí	156 (84,3)	22 (25,6)	7 (7,1)	4,52 (1,82 – 11,21)	0,001
Tiempo de internación total					
5 días o más	110 (59,5)	61 (70,9)	49 (49,5)	Referencia	
< 5 días	75 (40,5)	25 (29,1)	50 (50,5)	2,49 (4,58 – 1,35)	0,003
Fase del tratamiento oncológico					
Sin tratamiento previo	37 (20,0)	14 (16,3)	23 (23,2)	Referencia	
En cualquier tratamiento	148 (80,0)	72 (83,7)	76 (76,8)	1,56 (0,74 – 3,26)	0,240
PS					
PS 0 o 1	21 (17,6)	7 (10,8)	14 (25,9)	Referencia	
PS ≥ 2	98 (82,4)	58 (89,2)	40 (74,1)	2,90 (1,07 – 7,83)	0,036
Eventos cardiovasculares					
No	175 (94,6)	77 (90,6)	97 (98,0)	Referencia	
Sí	10 (5,4)	8 (9,4)	2 (2,0)	5,04 (1,04 – 24,42)	0,045
Hemodiálisis					
No	161 (87,5)	69 (81,2)	92 (92,9)	Referencia	
Sí	23 (12,5)	16 (18,8)	7 (7,1)	3,05 (1,19 – 7,81)	0,020
Soporte ventilatorio					
Ninguno	89 (48,1)	6 (7,0)	47 (47,5)	Referencia	
O2 suplementario	43 (23,2)	47 (54,7)	42 (42,4)	8,77 (3,40 – 22,58)	<0,001
Ventilación mecánica invasiva	53 (28,6)	33 (38,4)	10 (10,1)	25,85 (8,56 – 78,10)	<0,001
Relación neutrófilos-linfocitos					
< 7,79	91 (50,0)	30 (35,3)	61 (62,9)	Referencia	
≥ 7,79	91 (50,0)	55 (64,7)	36 (37,1)	3,11 (01,69 – 5,70)	<0,001
Relación plaquetas-linfocitos					
< 340,45	91 (50,0)	38 (44,7)	53 (54,6)	Referencia	
≥ 340,45	91 (50,0)	47 (55,3)	44 (45,4)	1,49 (0,83 – 2,67)	0,182
Derivación de la relación neutrófilos-linfocitos					
< 4,44	91 (50,0)	28 (32,9)	63 (64,9)	Referencia	
≥ 4,44	91 (50,0)	57 (67,1)	34 (35,1)	3,77 (2,04 – 6,98)	<0,001

Leyendas: OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confianza; UCI = unidad de cuidados intensivos; PS = *performance status*.

Nota: En negrita se destacan las variables estadísticamente significativas.

Tabla 4. Análisis ajustado del impacto de los marcadores inflamatorios en el riesgo de óbito durante la internación hospitalaria por COVID-19 (N=185)

Variable	OR (IC 95%)	p
Relación neutrófilos-linfocitos		
< 4,44	Referencia	
≥ 4,44	3,54(1,68-7,46)	0,001

Leyendas: OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confianza.

Nota: Ajustado por soporte ventilatorio, presencia de eventos cardiovasculares y presencia de comorbilidades. En negrita se destaca la variable estadísticamente significativa.

primera ola de la pandemia en el Brasil, diferentes variantes del coronavirus pueden haber influido en el pronóstico. Por otro lado, este es el primer estudio brasileño que investiga los papeles pronósticos de índices de inflamación sistémica con base en el conteo de células sanguíneas en pacientes con tumores sólidos y COVID-19.

CONCLUSIÓN

En este estudio, valores elevados de la RNL mostraron una capacidad pronóstica para predecir el fallecimiento durante la internación hospitalaria de pacientes con tumores sólidos y COVID-19.

APORTES

Todos los autores contribuyeron sustancialmente en la concepción y/o en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica; y aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

La autora Anke Bergmann declara un potencial conflicto de intereses por su condición de editora científica de la Revista Brasileira de Cancerología del INCA. Los demás autores no tienen conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Danielly Aguiar Martins da Silva recibió beca de iniciación científica de la Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de Río de Janeiro (Faperj) para la realización de este estudio.

REFERENCIAS

1. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the

status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76:71-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>
- Worldometer [Internet]. Dover: Worldometer; 2023. Covid-19 Coronavirus Pandemic - [acceso 2023 abr 4]. Disponible em: <https://www.worldometers.info/>
- Zeiser FA, Donida B, Costa CA, et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: a cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *Lancet Reg Health Am.* 2022;6:100107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107>
- Melo AC, Thuler LCS, Silva JL, et al. Cancer inpatients with COVID-19: a report from the Brazilian National Cancer Institute. *PLoS One.* 2020;15(10):e0241261. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241261>
- Khoury E, Nevitt S, Madsen WR, et al. Differences in outcomes and factors associated with mortality among patients with SARS-CoV-2 infection and cancer compared with those without cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e2210880. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.10880>
- Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, et al. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (B Aires).* 2020;80(Suppl 3):31-6.
- Sarkar S, Khanna P, Singh AK. The impact of neutrophil-lymphocyte count ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med.* 2022;37(7):857-69. doi: <https://doi.org/10.1177/08850666211045626>
- Sejópoles MD, Souza-Silva JP, Silva-Santos C, et al. Prognostic value of neutrophil and lymphocyte counts and neutrophil/lymphocyte ratio for predicting death in patients hospitalized for COVID-19. *Heliyon.* 2023;9(6):e16964. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16964>
- Nienkotter B, Gambetta MV, Rocha FRD, et al. Analysis of possible risk predictors in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023;69(5):e20220917. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220917>
- Alagbe AE, Pedroso GA, Oliveira BB, et al. Hemograms and serial hemogram-derived ratios in survivors and non-survivors of COVID-19 in Campinas, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.11.003>
- Correal JCD, Solórzano VEF, Damasco PH, et al. Risk factors associated with mortality in patients hospitalized for coronavirus disease 2019 in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54:e0878-2020. doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0878-2020>

13. Lazar Neto F, Salzstein GA, Cortez AL, et al. Comparative assessment of mortality risk factors between admission and follow-up models among patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;105:723-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.013>
14. Oliveira DC, Spiri BS, Schluga YC, et al. Evaluation of lymphocyte count, t-cell subsets and neutrophil-to-lymphocyte ratio as early predictors for severity and outcome of COVID-19 disease-a report from a highly complex hospital in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022;45(3):330-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.05.007>
15. Fernandes NF, Costa IF, Ciceri ACM, et al. Razões hematológicas na Covid-19: diferenças entre pacientes com e sem necessidade de ventilação mecânica invasiva. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022;44:S660. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1133>
16. SPSS®: Statistical Package for Social Science (SPSS) [Internet]. Versão 23.0. [Nova York]. International Business Machines Corporation. [acesso 2023 mar 9]. Disponível em: https://www.ibm.com/br-pt/spss?utm_content=SRCWW&p1=Search&p4=43700077515785492&p5=p&gclid=CjwKCAjwgZCoBhBnEiwAz35Rwiltb7s14pOSLocnooMOQh9qAL59IHVc9WP4ixhNTVMjenRp3-aEgxoCubsQAvD_BwE&gclsrc=aw.ds
17. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2013 jun 13; Seção I:59.
18. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules.* 2020;25(23):5725. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25235725>

Recebido em 4/9/2023
Aprovado em 7/12/2023