Farmacia Hospitalaria xxx (xxxx) 1–7

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Original

Inhibidores de los puntos de control inmune frente a quimioterapia en la COVID-19 en pacientes con cáncer

Maria Susana Fortes Gonzalez[a,c,*], Leticia Herrero Poch[a,c], Silvia Vazquez Blanco[b], Nerea Garcia Beloso[b], Iria Sanjuan Casanova[a], Elena Cerdeira Regueira[a], Susana Castro Luaces[a,c], Carla Fernandez Oliveira[a,c], Antonio Perez Landeiro[a,c] y Noemi Martinez-Lopez de Castro[a,c]

[a] *Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España*
[b] *Servicio de Farmacia, Hospital Povisa, Vigo, España*
[c] *Grupo de Investigación Innovación en Farmacia Clínica (i-FARMA-Vigo), Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur) SERGAS-UVIGO, Vigo, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 21 de abril de 2026
Aceptado el 27 de julio de 2026
On-line el xxxx

Palabras clave:
Inmunoterapia
Inhibidores de los puntos de control inmune
COVID-19
Cáncer

RESUMEN

Objetivo: el impacto de la inmunoterapia sobre la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer no está claramente establecido. El objetivo del estudio fue comparar la incidencia y gravedad de COVID-19 en pacientes tratados con inhibidores de los puntos de control inmune (ICI) frente a quimioterapia (QT).
Método: estudio retrospectivo en pacientes adultos con tumores sólidos tratados con ≥1 ciclo de ICI o QT durante la pandemia. Se excluyeron neoplasias hematológicas, enfermedades autoinmunes concomitantes, tratamiento simultáneo con ICI + QT. La variable principal fue la tasa de infección por COVID-19 (PCR o test de antígenos) en función del tipo de tratamiento recibido. Como objetivos secundarios se determinó la gravedad de la infección según criterios de la SEIMC y factores asociados a la incidencia de COVID-19. Las diferencias entre grupos fueron analizadas mediante chi-cuadrado o test de Fisher para variables categóricas. Se realizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar factores relacionados con la incidencia.
Resultados: se incluyeron 235 pacientes tratados con ICI ($n = 75$) o QT ($n = 160$). La mediana de edad fue de 64 años y el 68,9% eran hombres. La mayoría presentaba tumores de pulmón y enfermedad metastásica con buen estado funcional. La incidencia global de COVID-19 fue del 8,1% (12% ICI vs. 6,3% QT; test χ^2, $p = 0{,}132$). No hubo diferencias significativas en la gravedad (33,3% para ICI vs. 66,7% para QT; test de Fisher, $p = 0{,}370$) ni en la mortalidad (0 fallecidos con ICI vs. 3 con QT; test de Fisher, $p = 0{,}211$). La vacunación se asoció con menor riesgo (OR 0,2; $p = 0{,}003$), al contrario que el número de comorbilidades (OR 1,6; $p = 0{,}016$). No se encontró relación entre la duración del tratamiento con ICI y la incidencia de COVID-19 (<3 meses [11,1%] vs. 3–9 meses [22,2%] vs. >9 meses [66,7%]; test χ^2, $p = 0{,}103$).
Conclusiones: la inmunoterapia no se asoció con mayor riesgo ni gravedad de COVID-19 en comparación con la QT. La vacunación mostró un efecto protector significativo, mientras que cada comorbilidad adicional incrementó el riesgo un 60%. Estos resultados deben interpretarse con cautela debido al limitado número de casos de COVID-19 registrados.

© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy in COVID-19 among cancer patients

Keywords:
Immunotherapy
Immune checkpoint inhibitors
COVID-19
Neoplasms

ABSTRACT

Objective: The impact of immune checkpoint inhibitors (ICIs) on SARS-CoV-2 infection in cancer patients remains unclear. The aim of the study was to compare the incidence and severity of COVID-19 in patients treated with ICIs versus chemotherapy (CT).
Methods: Retrospective study in adult patients with solid tumors who received at least one cycle of ICI or CT during the pandemic. Patients with hematologic malignancies, concomitant autoimmune diseases, or receiving combined ICI + CT were excluded. The primary endpoint was COVID-19 infection rate (PCR or antigen test) according to the type of treatment received. Secondary endpoints included infection severity according to SEIMC criteria.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: maria.susana.fortes.gonzalez@sergas.es (M. S. Fortes Gonzalez).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2026.07.012
1130-6343/© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Cómo citar este artículo: Fortes Gonzalez MS, et al.. Inhibidores de los puntos de control inmune frente a quimioterapia en la COVID-19 en pacientes con cáncer. Farmacia Hospitalaria. 2026. https://doi.org/10.1016/j.farma.2026.07.012

Differences between groups were analyzed using the chi-square test or Fisher's test for categorical variables. Associated factors were assessed using logistic regression.

Results: A total of 235 patients treated with ICI ($n = 75$) or CT ($n = 160$) were included. The median age was 64 years and 68.9% were men. Most patients had lung cancer and metastatic disease with good performance status. The overall incidence of COVID-19 was 8.1% (12% ICI vs 6.3% CT, χ^2 test, $p = 0.132$). No significant differences were found in infection severity (33.3% ICI vs 66.7% CT, Fisher's test $p = 0.370$) or mortality (0 deaths ICI vs 3 CT, Fisher's test $p = 0.211$). Vaccination was associated with a lower risk of infection (OR 0.2, $p = 0.003$). On the contrary, comorbidity acts as a risk factor (OR 1.6, $p = 0.016$). No association was found between the duration of ICI treatment and COVID-19 incidence (<3 months [11.1%] vs 3–9 months [22.2%] vs >9 months [66.7%]; χ^2 test, $p = 0.103$).

Conclusions: Immunotherapy was not associated with a higher risk or greater severity of COVID-19 compared to chemotherapy. Vaccination showed a significant protective effect, whereas each additional comorbidity increased the risk of infection by 60%. These findings should be interpreted with caution given the limited number of COVID-19 events.

© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

En diciembre de 2019 se identificó un nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, como causante de neumonía en un grupo de pacientes en Wuhan, China[1]. La rápida propagación mundial del virus llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar oficialmente la situación de pandemia el 11 de marzo de 2020. Desde entonces, se han notificado más de 779 millones de casos en el mundo[2]. En España, el último informe de situación publicado durante la crisis sanitaria informaba de 13.914.811 casos y 121.760 muertes[3].

Los pacientes oncológicos constituyen un grupo especialmente vulnerable a la infección por la inmunosupresión asociada con la enfermedad, relacionada con una baja respuesta a la vacunación y una mayor persistencia del virus[4]. Por otro lado, también presentan un mayor riesgo de exposición, debido a la alta frecuencia de contactos con el medio hospitalario para asistir a consultas médicas, recibir tratamiento o realizar pruebas[5].

La quimioterapia (QT) citotóxica se asocia con efectos secundarios como neutropenia y alteración de las barreras mucosas, que aumentan la susceptibilidad a infecciones[6]. Por el contrario, la inmunoterapia con inhibidores de los puntos de control inmune (ICI) potencia la acción del sistema inmune contra el tumor[7]. Los puntos de control inmune son mecanismos para regular la respuesta inmune en diferentes etapas, que evitan una respuesta inmunológica excesiva y garantizan la autotolerancia[7]. Al bloquearlos, se puede amplificar la respuesta de los linfocitos T. En este contexto se dispone de antagonistas frente al antígeno 4 asociado con el linfocito T citotóxico (CTLA-4) y frente al receptor de muerte programada-1 (PD-1) y su ligando (PD-L1)[8].

El impacto del tratamiento con ICI sobre la susceptibilidad y la gravedad de la COVID-19 en pacientes oncológicos no ha sido completamente determinado. Desde un punto de vista teórico, los ICI podrían favorecer la respuesta antiviral del sistema inmune, actuando como factor protector contra la COVID-19[9,10]. De hecho, se ha descrito un aumento de la expresión de PD-L1 en infecciones virales, como la COVID-19[11]. Por el contrario, también se ha sugerido que la activación excesiva del sistema inmune podría desencadenar una respuesta inflamatoria exagerada y aumentar la gravedad de la infección[10,11].

Diversos estudios observacionales y metaanálisis han evaluado la relación entre ICI y COVID-19 en pacientes oncológicos. Algunos trabajos sugieren un posible efecto protector, mientras que otros no encuentran diferencias significativas en la incidencia o gravedad de la infección en comparación con QT[5,6,12–17]. Sin embargo, la mayoría de la evidencia disponible procede de estudios retrospectivos con periodos de seguimiento cortos y en distintos contextos epidemiológicos, lo que limita la comparabilidad de los resultados. En este contexto, no se dispone de datos recientes en vida real con seguimientos prolongados, ya que el escenario ha cambiado en los últimos años con la introducción de la vacunación, la aparición de nuevas variantes y los cambios en el diagnóstico y tratamiento de la infección.

Para resolver la hipótesis de que podrían existir diferencias en la incidencia y gravedad de la COVID-19 en función del tipo de antineoplásico empleado, se planteó este estudio, cuyo objetivo principal fue determinar si los pacientes oncológicos tratados con ICI presentan una menor tasa de infección por SARS-CoV-2 que aquellos tratados con QT. Los objetivos secundarios consistieron en evaluar la gravedad de la infección y los factores de riesgo.

Métodos

Diseño y población de estudio

Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes en un hospital de tercer nivel. La población de referencia fue la de los pacientes oncológicos tratados con ICI o QT durante la pandemia (en el periodo comprendido entre el 14 de marzo de 2020 y el 09 de mayo de 2021) para concentrar el mayor número de casos posible. El seguimiento se extendió hasta el fallecimiento, la pérdida de seguimiento o la fecha de fin del estudio. Los datos fueron censurados en la fecha de corte del 10 de julio de 2025. Los criterios de inclusión fueron: ser adulto (≥18 años), presentar cáncer de pulmón, renal, de vejiga, de cabeza y cuello o melanoma, y haber recibido al menos un ciclo de tratamiento con ICI o QT durante la pandemia. Se excluyeron los pacientes con neoplasias hematológicas, enfermedades autoinmunes concomitantes o tratamiento simultáneo con ICI + QT (inmunoquimioterapia).

Los pacientes elegibles se dividieron en 2 grupos según el tipo de tratamiento oncológico recibido: ICI o QT. La asignación se realizó según el tratamiento recibido en el momento del diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2. Dado que los pacientes sin infección no disponían de una fecha índice equivalente, fueron asignados al brazo de tratamiento en el que permanecieron durante más tiempo, al considerarse que este representaba la exposición predominante al tratamiento antineoplásico. Este criterio se adoptó porque los pacientes oncológicos pueden atravesar diferentes líneas de tratamiento a medida que progresa la enfermedad.

Teniendo en cuenta que en nuestra área sanitaria, en 2020, recibieron antineoplásicos intravenosos 2.265 pacientes, que en España el 26% de los tumores correspondieron a cáncer de pulmón, vejiga, riñón, cabeza y cuello, o melanoma[18], que aproximadamente el 63–67% de los pacientes con cáncer requiere tratamiento con QT[19], y que en un estudio no se encontraron diferencias en la incidencia de COVID-19 con ICI (32,7%) y QT (26%),[12] se estimó un tamaño muestral (material suplementario) de 195 pacientes para poder detectar diferencias con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5% para una población diana de 394 pacientes.

Evaluaciones y variables de resultado

Se recogieron variables demográficas (edad, sexo), clínicas (ECOG, hábito tabáquico, comorbilidades, tratamiento concomitante con corticoides, estado de vacunación, recuentos basales de linfocitos y neutrófilos), del tumor (localización, estadio, línea de tratamiento, duración y respuesta al tratamiento) y relacionadas con la COVID-19 (diagnóstico, sintomatología, manejo y desenlace). Se consideraron adecuadamente vacunados aquellos pacientes que habían recibido la pauta completa (≥ 3 dosis). Las fuentes de datos fueron la historia clínica electrónica y el programa de validación de terapia antineoplásica (Silicon Hospital de día).

El objetivo principal del estudio fue la tasa de infección por SARS-CoV-2, definida como el número de casos confirmados de COVID-19 multiplicado por 100 y dividido por el número total de personas en la población. El diagnóstico de COVID-19 fue determinado por la detección de ARN vírico mediante PCR o la positividad en el test de antígenos en muestras de exudado faríngeo. Se excluyeron los casos diagnosticados más de 3 meses después de la última dosis de QT o ICI, de acuerdo con el intervalo de exposición utilizado con mayor frecuencia en la literatura publicada, ya que no se consideraron relacionados con el tratamiento[16]. Como objetivos secundarios se determinaron los factores relacionados con la incidencia y la gravedad de la infección. La gravedad fue determinada según criterios de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y categorizada como leve (síntomas respiratorios similares a los de la gripe), grave (síntomas respiratorios acompañados de disnea o frecuencia respiratoria [FR] >22 rpm o saturación basal de oxígeno [$SatO_2$] < 94%) o crítica (si precisaron oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica o ECMO)[20].

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico univariante y bivariante mediante el programa estadístico SPSS v25. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas continuas normales con medias y desviaciones estándar y las variables cuantitativas continuas sin distribución normal con medianas y rangos. Para evaluar la normalidad se empleó el test de Kolmogorov–Smirnov y para evaluar la homocedasticidad, el test de Levene. Las diferencias entre grupos fueron analizadas mediante la prueba de chi-cuadrado o el test de Fisher para las variables categóricas, y las variables continuas con la t de Student en caso de distribución normal o la U Mann–Whitney en caso contrario. Se consideró significación estadística un valor de $p < 0{,}05$ (obtenido por una prueba bilateral a 2 colas). Se realizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar la asociación entre la incidencia de COVID-19 y otras variables que pudieran comportarse como factores de riesgo, tales como el sexo, la edad, el número de comorbilidades, el estadio tumoral y el estatus de vacunación. Los resultados se expresaron como *odds ratio* (OR) con su IC 95%.

Resultados

Se identificaron 1.429 pacientes que recibieron terapia antineoplásica en el hospital de día durante el periodo de estudio. Tal y como se muestra en la figura 1, de estos, 1.128 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión y 66 por no disponer de consentimiento informado.

Finalmente, se incluyeron un total de 235 pacientes: 75 (31,9%) en el brazo de ICI y 160 (68,1%) en el de QT. Las características basales se muestran en la tabla 1 y fueron generalmente comparables, aunque se observaron diferencias estadísticamente significativas en algunas variables, incluyendo una mayor proporción de melanomas y estadios avanzados en el brazo de ICI y de cáncer de pulmón y de vejiga en el brazo de QT, fumadores e intención del tratamiento neo/adyuvante. La mediana de edad fue de 64 (39–82) años (68,9% eran hombres). La mayoría eran fumadores o exfumadores (78%), tenían ECOG 0–1 (89,3%) y una mediana de 1 (0–4) comorbilidades/paciente, siendo la hipertensión la más frecuente (37,4%). El tumor más prevalente fue el de pulmón (67,7%) y la mayoría presentaba enfermedad avanzada o metastásica (85,1%).

La mediana de tiempo desde el diagnóstico tumoral hasta el inicio del periodo de estudio fue de 4,2 (0,1–156) meses. La inmunoterapia consistió en anti-PD-1/PD-L1 en monoterapia (96,6%) o en asociación con anti-CTLA-4 (3,4%). Las QT administradas fueron las siguientes: cisplatino, 121 (75,6%); carboplatino, 60 (37,5%); etopósido, 50 (31,3%); vinorelbina, 41 (25,6%); pemetrexed, 38 (23,8%); docetaxel, 34 (21,3%); paclitaxel, 33 (20,6%); gemcitabina, 31 (19,4%); irinotecán, 24 (15%); ciclofosfamida, 18 (11,3%); epirubicina, 18 (11,3%); vincristina, 18 (11,3%); dacarbazina, 1 (0,6%); metotrexato, 1 (0,6%) y vinflunina, 1 (0,6%). Los ICI administrados fueron pembrolizumab, 42 (56,9%); nivolumab, 24 (31,9%); atezolizumab, 5 (6,9%); avelumab, 3

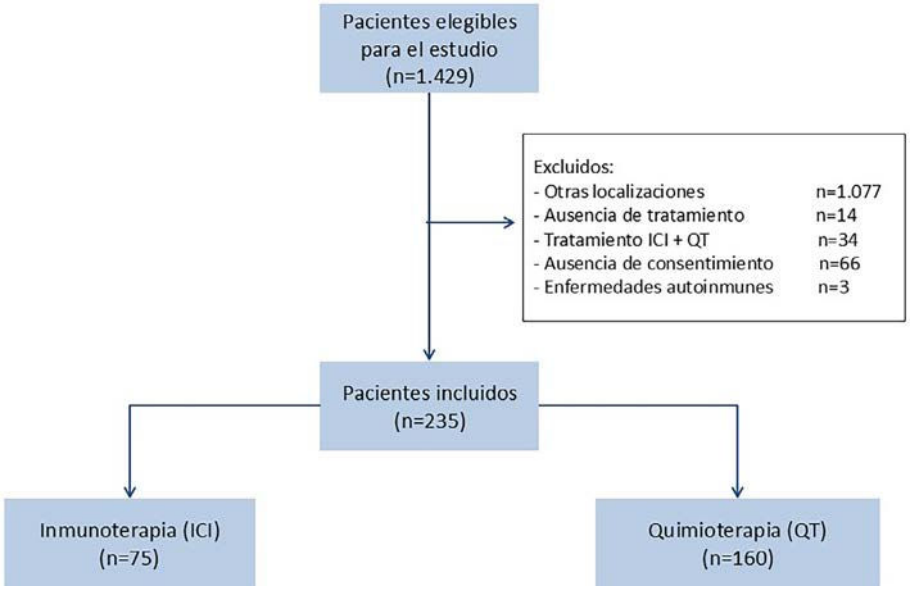

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1
Características basales de la población

Variable	ICI ($n = 75$)	QT ($n = 160$)	Total ($n = 235$)	p
Edad: mediana (rango)	65 (39–82)	64 (41–81)	64 (39–82)	0,742
Sexo: mujer *n*, (%)	20 (26,7)	53 (33,1)	73 (31,1)	0,319
Hábito tabáquico, *n* (%)				
No fumador	25 (33,3)	24 (15,0)	49 (20,9)	
Fumador	31 (41,3)	83 (51,9)	114 (48,2)	0,012
Exfumador	18 (24,0)	52 (32,5)	70 (29,8)	
Número de comorbilidades, *n* (%)				0,559
0–1	56 (74,7)	119 (74,4)	175 (74,5)	
2	13 (17,3)	22 (13,8)	35 (14,9)	
≥3	6 (8,0)	19 (11,9)	25 (10,6)	
Tipo de comorbilidades, *n* (%)				
HTA	29 (38,7)	59 (36,9)	88 (37,4)	0,791
EPOC/asma	9 (12,0)	36 (22,5)	45 (19,1)	0,057
DM	12 (16,0)	27 (16,9)	39 (16,6)	0,867
ECV	9 (12,0)	9 (5,6)	18 (7,7)	0,087
Obesidad	13 (17,3)	28 (17,5)	41 (17,4)	0,975
Otros	1 (1,3)	7 (4,4)	8 (3,4)	0,231
IMC, *n* (%)				0,277
<18,5	1 (1,3)	9 (5,6)	10 (4,3)	
18,5–24,9	33 (44,0)	62 (38,2)	95 (40,4)	
≥25	41 (54,7)	89 (55,6)	130 (55,3)	
ECOG, *n* (%)				0,430
0	25 (33,3)	66 (41,3)	91 (38,7)	
1	43 (57,3)	76 (47,5)	119 (50,6)	
≥2	7 (9,3)	18 (11,3)	25 (10,7)	
Localización tumor, *n* (%)				
Pulmón	40 (53,3)	119 (74,4)	159 (67,7)	0,001
Melanoma	9 (12,0)	2 (1,3)	11 (4,7)	<0,001
Cabeza y cuello	12 (16,0)	23 (14,4)	35 (14,9)	0,744
Renal	11 (14,7)	2 (1,3)	13 (5,5)	0,190
Vejiga	3 (4,0)	14 (8,8)	17 (7,2)	<0,001
Estadio, *n* (%)				0,01
I–III	3 (4,0)	32 (20,0)	35 (14,9)	
IV	72 (96,0)	128 (80,0)	200 (85,1)	
Intención, *n* (%)				0,04
Adyuvante	0 (0,0)	16 (10,0)	16 (6,8)	
Neoadyuvante	0 (0,0)	9 (5,6)	9 (3,8)	
1.° línea MTS	43 (57,3)	76 (47,5)	119 (50,6)	
≥2.° línea MTS	32 (42,7)	59 (36,9)	91 (38,7)	
Tratamiento concomitante, *n* (%)				0,154
Ninguno	27 (36,0)	43 (26,9)	70 (29,8)	
Corticoides	48 (64,0)	117 (73,1)	165 (70,2)	

DM: diabetes mellitus; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión; ICI: inhibidores de los puntos de control inmune; IMC: índice de masa corporal; MTS: metastásico; QT: quimioterapia.

(3,4%) y durvalumab, 1 (0,9%). La mediana de duración del tratamiento con ICI fue de 135 (0–2.179) días y la duración del seguimiento de 25,8 (0,4–162) meses.

La tasa de incidencia global de SARS-CoV-2 fue de 8,1% ($n = 19$), que se corresponde con 0,09 casos/persona-año, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: 12% ($n = 9$) para ICI y 6,3% ($n = 10$) para QT (OR 0,49; IC 95%: 0,19–1,26; test χ^2, $p = 0,132$). El 57,9% de los casos se diagnosticaron mediante PCR y el resto, mediante test de antígenos. Los recuentos de neutrófilos y linfocitos previos al diagnóstico de COVID-19 fueron de 5,0 ± 2,7 y 1,0 ± 0,6 células/mm^3, respectivamente. Ningún paciente había sido intervenido quirúrgicamente en los 30 días previos.

Tal y como se muestra en la tabla 2, la mayoría de los casos positivos tenían cáncer de pulmón (73,7%) y enfermedad metastásica (94,7%); además, el 52,6% se encontraban en la primera línea de tratamiento. La respuesta tumoral en el momento de la infección fue de 2 (10,5%) respuestas parciales, 8 (42,1%) casos de enfermedad estable y 6 (31,6%) casos de progresión de la enfermedad.

Tabla 2
Características diferenciales de la población infectada

	COVID-19 positivos	COVID-19 negativos
Localización del tumor		
Pulmón	14 (73,7)	145 (67,1)
Cabeza y cuello	1 (5,3)	34 (15,7)
Melanoma	1 (5,3)	10 (4,6)
Renal	2 (10,5)	11 (5,1)
Vejiga	1 (5,3)	16 (7,4)
Estadio		
Localizado	1 (5,3)	34 (15,7)
MTS	18 (94,7)	182 (84,3)
Vacunación		
No	6 (31,6)	148 (68,5)
Sí	13 (68,4)	68 (31,5)
ECOG		
0–1	18 (94,8)	192 (88,9)
2–4	1 (5,3)	24 (11,1)
Intención		
Neo/adyuvante	1 (5,3)	24 (11,1)
1.° línea MTS	10 (52,6)	109 (50,5)
2.° línea MTS	8 (42,1)	83 (38,4)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MTS: metastásico.

Respecto a la gravedad de la infección, 4 (21,1%) pacientes permanecieron asintomáticos y 6 (31,5%) desarrollaron sintomatología de carácter leve. Los síntomas más frecuentes fueron disnea (42,1%) y fiebre (42,1%) (tabla 3). El tratamiento consistió en paracetamol (52,6%), corticoides (42,1%), antibióticos (36,8%) y tocilizumab (5,3%). Ningún paciente recibió remdesivir ni nirmatrelvir/ritonavir. Hubo 5 pacientes que no necesitaron tratamiento. El porcentaje de pacientes graves/críticos ($n = 9$, 47,4%) fue similar en ambos brazos de tratamiento: 3 (33,3%) para ICI vs. 6 (66,7%) para QT (OR 0,33; IC 95%: 0,05–2,18; test de Fisher, $p = 0,370$).

En cuanto a las consecuencias clínicas (tabla 4), 10 (52,6%) pacientes requirieron hospitalización, ninguno en cuidados intensivos. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de COVID-19 hasta el ingreso fue de 0 (0–9) días y la estancia media hospitalaria fue de 7,2 ± 4,2 días. Tres pacientes fallecieron siendo COVID-19 positivo en el grupo de QT y ninguno en el de ICI (test de Fisher, $p = 0,211$).

La mediana de tiempo desde la última dosis de ICI hasta el diagnóstico de COVID-19 fue de 16 (1–90) días. No se encontró relación entre la duración del tratamiento con ICI y la incidencia de COVID-19 (<3 meses [11,1%] vs. 3–9 meses [22,2%] vs. >9 meses [66,7%]; test χ^2, $p = 0,103$).

El análisis de los factores relacionados con la incidencia puede observarse en la figura 2. La vacunación actuó como factor protector (OR 0,2; IC 95%: 0,07–0,58; $p = 0,003$) y el número de comorbilidades como factor de riesgo (OR 1,6; IC 95%: 1,1–2,4; $p = 0,016$), incrementando un 60% el riesgo por cada comorbilidad adicional. El resto no demostraron asociación estadística con la variable de interés.

Discusión

El SARS-CoV-2 plantea un dilema ético relevante respecto al inicio o continuidad de terapias antineoplásicas, ya que el tipo de tratamiento

Tabla 3
Clínica asociada con la infección por SARS-CoV-2

	Casos SARS-CoV-2 positivos ($n = 19$)
Síntomas: n (%)	
Fiebre	8 (42,1)
Tos	6 (31,6)
Disnea	8 (42,1)
Diarrea	1 (5,3)
Vómitos	1 (5,3)
Malestar	1 (5,3)

Tabla 4
Gravedad de los síntomas de infección por SARS-CoV-2

Variable	ICI: SARS-CoV-2 +	QT: SARS-CoV-2 +	Total: SARS-CoV-2 +
Síntomas, n (%)			
Asintomático	3 (33,3)	1 (10,0)	4 (21,1)
Leve	3 (33,3)	3 (30,0)	6 (31,6)
Grave	3 (33,3)	5 (50,0)	8 (42,1)
Crítico	0 (00,0)	1 (10,0)	1 (5,3)
Ingreso, n (%)			
Planta	4 (100,0)	6 (100,0)	10 (100,0)
UCI	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Necesidad O_2/VM, *n* (%)	3 (33,3)	4 (40,0)	7 (39,6)
Resultado, n (%)			
Curación	9 (100,0)	7 (70,0)	16 (84,2)
Muerte	0 (0,0)	3 (30,0)	3 (15,8)

ICI: inhibidores de los puntos de control inmune; O_2: oxígeno; QT: quimioterapia; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.

podría influir en el riesgo de infección y gravedad de la COVID-19[6]. La tasa de infección de nuestra serie fue del 8,1%, superior a la reportada en otras cohortes (0,68–1,9%)[21–24]. Hay que tener en cuenta que dichos estudios presentan periodos cortos de seguimiento (2,5–4 meses), ya que en el momento inicial de la crisis se requería inmediatez en la publicación de datos, mientras que en nuestro estudio la mediana de seguimiento fue de aproximadamente 2 años. En este sentido, la ampliación del seguimiento permite una evaluación más prolongada de la evolución clínica de los pacientes en un contexto epidemiológico diferente respecto a las primeras series publicadas, que tiene en cuenta la disponibilidad generalizada de la vacunación y la aparición de nuevas variantes de SARS-CoV-2. Asimismo, el periodo de tiempo utilizado para la definición de caso positivo podría modificar la incidencia, ya que el riesgo de sobreestimación será mayor cuanto más amplio sea el intervalo. En nuestro estudio se empleó un máximo de 3 meses desde la última dosis de tratamiento, mientras que otras series utilizan ventanas diferentes[16]. Por otro lado, el riesgo de contagio aumenta con el número de visitas hospitalarias, por lo que la posología de los fármacos podría ser relevante, ya que algunos pueden administrarse en pautas extendidas (por ejemplo, pembrolizumab cada 6 semanas o nivolumab cada 4 semanas), reduciendo a la mitad la asistencia hospitalaria.

Un estudio italiano que comparó pacientes con melanoma tratados con ICI ($n = 287$) frente a pacientes con diferentes tumores tratados con QT ($n = 598$), encuentra menor tasa de seropositividad frente a SARS-CoV-2 en la cohorte tratada con ICI (3,1% vs. 6,5%; $p = 0,04$), sugiriendo un posible efecto protector de la inmunoterapia[6]. Sin embargo, en nuestro estudio, la inmunoterapia no ha demostrado mayor seguridad, con una incidencia de SARS-CoV-2 del 12% para ICI y 6,3% para QT ($p = 0,132$). Esto es consistente con estudios prospectivos, que muestran una incidencia de SARS-CoV-2 del 32,7% con ICI vs. 26% con QT (p ns)[12] y con metaanálisis posteriores[16,17]. El primer metaanálisis, con 15 estudios y más de 6.000 pacientes, reporta un RR de 1,04 ($p = 0,905$)[16], y el segundo, con 23 estudios y más de 117.000 pacientes, concluye que la exposición previa a ICI no aumenta ni reduce la incidencia de SARS-CoV-2 respecto a QT (OR 0,84; $p = 0,32$), aunque la heterogeneidad de la muestra era elevada ($I^2 = 63\%$)[17]. En un subgrupo de pacientes con alta proporción de tumores MTS (80%), sí que se observa menor incidencia con ICI[17]. Estos resultados no han sido reproducidos en nuestra muestra, pese a contar con un 85,1% de tumores MTS.

La incidencia también depende del número de pruebas diagnósticas realizadas. Al inicio de la pandemia, la disponibilidad de pruebas era limitada, lo que podría haber infraestimado el número real de casos inicialmente, especialmente si las determinaciones se realizaron principalmente en pacientes sintomáticos. La realización sistemática de pruebas antes de cada ciclo facilita la identificación precoz de casos asintomáticos[25].

La gravedad de la COVID-19 varía ampliamente, desde individuos asintomáticos hasta insuficiencia respiratoria secundaria a una tormenta de citoquinas[26]. Algunos síntomas, como tos, disnea o fatiga, pueden confundirse con los propios del cáncer de pulmón[27]. En nuestra cohorte, el 21% de los pacientes permanecieron asintomáticos frente al 4% descrito en un registro internacional[28]. La proporción de casos leves (31,5%) podría estar relacionada con la vacunación, ya que muchos estudios previos son de 2020–2021, antes de la disponibilidad generalizada de las vacunas. No se detectaron diferencias en la gravedad de la enfermedad en pacientes tratados con ICI o con QT. Estos hallazgos son consistentes con algunos estudios y metaanálisis que no evidencian un aumento de la gravedad con ICI[5,13–15,29]. Por el contrario, otros trabajos retrospectivos sugieren un mayor riesgo de hospitalización (incluido el ingreso en UCI) y de enfermedad grave por COVID-19 con ICI (OR 2,53)[30]. Cabe destacar que aproximadamente la mitad de nuestros pacientes precisaron hospitalización, pero ninguno ingresó en la UCI. En el contexto de la pandemia en una zona de alta transmisión como fue España, no puede descartarse que algunos pacientes con cáncer metastásico en progresión no fueran candidatos a la UCI debido al pronóstico oncológico. En otro metaanálisis también se describe

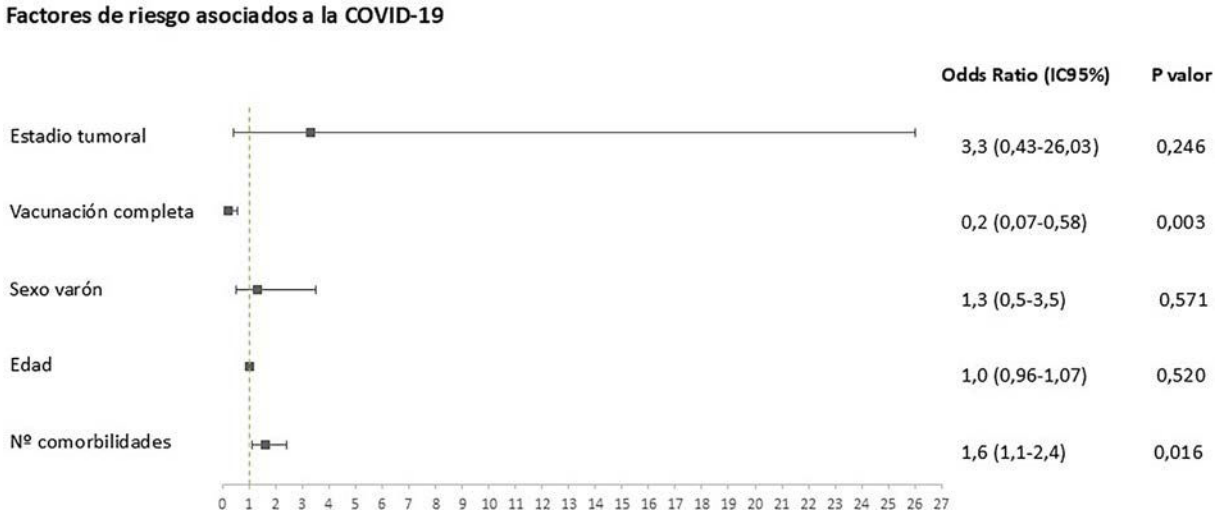

Figura 2. Análisis de regresión logística binaria de los factores asociados a la incidencia de infección por SARS-CoV-2 en pacientes oncológicos. Se muestran los *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

mayor gravedad con ICI (RR 1,51; $p = 0{,}014$)[12]. No obstante, se trata de metaanálisis de registros o estudios retrospectivos, sujetos a sesgos o factores de confusión. Por otro lado, tampoco sería ético realizar ensayos clínicos aleatorizados en los que se expusiese a los pacientes al virus[9].

El reducido número de eventos clínicos (19 casos de COVID-19 y 3 muertes) limita la potencia estadística del estudio, especialmente para evaluar diferencias en gravedad y mortalidad, por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela. Registros multicéntricos amplios no demuestran asociación entre la mortalidad y el tipo de tratamiento antineoplásico[27,28]. Otro metaanálisis confirma que la exposición previa a ICI no supone diferencias en la mortalidad con respecto a QT (OR 1,22; $p = 0{,}18$; $I^2 = 25{,}9\%$)[17]. Los datos de mortalidad en pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2 deben interpretarse con cautela, siendo clave diferenciar los fallecimientos directamente atribuibles a la COVID-19 de aquellos ocurridos en el contexto de progresión oncológica, pero con una infección concomitante.

Es crítico identificar factores de riesgo asociados con la COVID-19 grave. Entre ellos se describen el sexo masculino, la edad >60 años, el tabaquismo y las comorbilidades (obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, EPOC, cáncer)[26,27]. En nuestro estudio, el único factor asociado con un mayor riesgo de infección fue el número de comorbilidades, mientras que la vacunación se comportó como factor protector. No obstante, este análisis se limitó a variables que previamente habían sido relacionadas con COVID-19, por lo que debe considerarse de carácter exploratorio, orientado a la generación de hipótesis para futuros estudios.

Entre las limitaciones del estudio están las inherentes al diseño retrospectivo, por la posible ausencia de algunos datos, su carácter unicéntrico y la heterogeneidad de tumores y fármacos, lo que reduce la homogeneidad de la muestra. Asimismo, la asignación de los pacientes sin infección podría haber originado cierto sesgo de clasificación de la exposición en aquellos pacientes que cambiaron de tratamiento durante el seguimiento. Aunque la definición de vacunación completa consideró la recepción de la pauta primaria y, al menos, una dosis de refuerzo, los cambios en las recomendaciones vacunales podrían haber influido en la clasificación del estado vacunal y en su asociación con el riesgo de infección. Por otro lado, la existencia de diferencias en las características basales, como el hábito tabáquico, el tipo tumoral o la intención de tratamiento, podría haber actuado como factor de confusión y afectar a la comparación de estrategias. Tampoco se estratificó por posibles variables de confusión, como el tipo de comorbilidad, el tratamiento concomitante con corticoides o la frecuencia de visitas al medio hospitalario o la variante específica de SARS-CoV-2, que podrían influir en el riesgo o la gravedad de la infección. Se necesitan estudios prospectivos en muestras más grandes para corroborar estos resultados y permitir análisis específicos por tipo de ICI, combinaciones de ICI + QT y en distintos tumores.

En conclusión, en nuestra cohorte la inmunoterapia no se asoció a mayor riesgo ni gravedad de COVID-19 en comparación con QT, aunque estos resultados deben interpretarse con cautela debido al limitado número de casos de COVID-19 registrados. La vacunación demostró ser un factor protector, mientras que el número de comorbilidades se identificó como factor de riesgo.

Aportación a la literatura científica

Este estudio aporta datos en vida real de inmunoterapia frente a quimioterapia en COVID-19 en oncología.

Su seguimiento prolongado refleja un escenario epidemiológico cambiante tras la vacunación y nuevas variantes.

Responsabilidades éticas

El estudio fue aprobado el 27/02/25 por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEImG) de Galicia (código de registro 2025/035) se realizó de acuerdo a las normas de buenas prácticas clínicas, respetando los principios éticos de la Declaración de Helsinki, el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y biomedicina y legislación vigente relacionada. Los pacientes incluidos otorgaron consentimiento informado por escrito.

El manejo de los datos cumplió con los requisitos establecidos por el Reglamento (UE) 2016/679 y del Parlamento Europeo y del Consejo, del 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de datos, y con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ninguna financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidad y cesión de derechos

Todos los autores aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en http://www.icmje.org/).

Los autores ceden, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) del trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a la SEFH. Para ello se firmará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema online de gestión de manuscritos.

Declaración de uso de inteligencia artificial

Durante la preparación de este trabajo, los autores utilizaron ChatGPT con el fin únicamente de asistir en la corrección de lenguaje y formato. Tras el uso de esta herramienta, los autores revisaron y editaron el contenido, según fue necesario y asumen plena responsabilidad del contenido del artículo publicado.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Maria Susana Fortes Gonzalez: Writing – original draft, Validation, Methodology, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Leticia Herrero Poch:** Writing – original draft, Formal analysis, Data curation. **Silvia Vazquez Blanco:** Writing – original draft, Formal analysis, Data curation. **Nerea Garcia Beloso:** Writing – original draft, Formal analysis, Data curation. **Iria Sanjuan Casanova:** Writing – original draft, Formal analysis, Data curation. **Elena Cerdeira Regueira:** Writing – original draft, Formal analysis, Data curation. **Susana Castro Luaces:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Formal analysis, Conceptualization. **Carla Fernandez Oliveira:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Formal analysis, Conceptualization. **Antonio Perez Landeiro:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Formal analysis, Conceptualization. **Noemi Martinez-Lopez de Castro:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Formal analysis, Conceptualization.

Anexo A. Dato suplementario

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en https://doi.org/10.1016/j.farma.2026.07.012.

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumoniae in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
2. World Health Organization (WHO). WHO Health Emergencies Programme. WHO COVID-19 Dashboard. Actualizada el 14 de junio de 2026. [consultado 06 Mar 2026]. Disponible en: https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c.
3. Centro de Coordinación de. Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización n° 672. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Actualizada el 30 de junio de 2023. [consultado. 2026]. Disponible En; Mar:06. https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion_672_COVID-19.pdf
4. Ortiz-de-Lejarazu R, Quiroga Gili B, Lopez Garcia A. Carga de la COVID-19 variante ómicron en pacientes inmunocomprometidos en España: revisión sistemática. *Med Clin*. 2024;163(7):347–359. doi:10.1016/j.medcli.2024.04.009.
5. Qian W, Ye Y, Zuo L, et al. Immune checkpoint inhibitors use and effects on prognosis of COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy*. 2021;13(15):1271–1282. doi:10.2217/imt-2021-0007.
6. Isgro MA, Vitale MG, Celentano E, et al. Immunotherapy may protect cancer patients from SARS-CoV-2 infection: a single-center retrospective analysis. *J Transl Med*. 2021;19(1):132–137. doi:10.1186/s12967-021-02798-2.
7. Bandara S, Raveendran S. Current landscape and future directions in cancer immunotherapy: therapies, trials, and challenges. *Cancers*. 2025;17(5):821–860. doi:10.3390/cancers17050821.
8. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–264. doi:10.1038/nrc3239.
9. Garassino MC, Ribas A. At the crossroads: COVID-19 and immune-checkpoint blockade for cancer. *Cancer Immunol Res*. 2021;9(3):261–264. doi:10.1158/23266066.CIR-21-0008.
10. Guo M, Liu J, Miao R, et al. A single center retrospective study of the impact of covid-19 infection on immune-related adverse events in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Immunother*. 2022;45(9):389–395. doi:10.1097/CJI.0000000000000440.
11. Sabbatino F, Conti V, Franci G, et al. PD-L1 dysregulation in COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2021;12:695242–695252. doi:10.3389/fimmu.2021.695242.
12. Mandala M, Lorigan P, De Luca M, et al. SARS-CoV-2 infection and adverse events in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors: an observational prospective study. *J Immunother Cancer*. 2021;9(2):e001694–e001703. doi:10.1136/jitc-2020-001694.
13. Hatic H, Hearld KR, Das D, Deshane J. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):5954–5967. doi:10.3390/cancers14235954.
14. Albiges L, Foulon S, Bayle A, et al. Determinants of the outcomes of patients with cancer infected with SARS-CoV-2: results from the Gustave Roussy cohort. *Nat Cancer*. 2020;1(10):965–975. doi:10.1038/s43018-020-00120-5.
15. Calles A, Aparicio MI, Alva M, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with lung cancer treated in a tertiary hospital in Madrid. *Front Oncol*. 2020;10:1777–1788. doi:10.3389/fonc.2020.01777.
16. Sun L, Zhao F, Xiang Y, Chen S, Shu Q. Association of immune checkpoint inhibitors with SARS-CoV-2 infection rate and prognosis in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1259112–1529122. doi:10.3389/fimmu.2024.1259112.
17. Liu Y, Liu S, Qin Y, et al. Does prior exposure to immune checkpoint inhibitors treatment affect incidence and mortality of COVID-19 among the cancer patients: the systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt A):108242–108255. doi:10.1016/j.intimp.2021.108242.
18. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global cancer observatory: cancer today. Actualizado el 07 de julio de 2026. [consultado. 2026]. Disponible En; Mar:06. https://gco.iarc.fr/en.
19. Wilson BE, Jacob S, Yap ML, Ferlay J, Bray F, Barton MB. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):769–780. doi:10.1016/S1470-2045(19)30163-9.
20. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19. SEIMC. Actualizado 09 Dic 2020. [consultado 06 Mar 2026]. Disponible en: https://seimc.org/wp-content/uploads/2025/06/seimc-rc-2020-COVID19-manejoclinico-v201209.pdf.
21. Aschele C, Negru ME, Pastorino A, et al. Incidence of SARS-CoV-2 infection among patients undergoing active antitumor treatment in Italy. *JAMA Oncol*. 2021;7(2):304–306. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6778.
22. Bersanelli M, Giannarelli D, De Giorgi U, et al. Symptomatic COVID-19 in advanced-cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors: prospective analysis from a multicentre observational trial by FICOG. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12. doi:10.1177/1758835920968463. 1758835920968463–175883592096874.
23. Bertuzzi AF, Marrari A, Gennaro N, et al. Low incidence of SARS-CoV-2 in patients with solid tumors on active treatment: an observational study at a tertiary cancer centre in Lombardy, Italy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2352–2360. doi:10.3390/cancers12092352.
24. Moritz RKC, Gutzmer R, Zimmer L, et al. SARS-CoV-2 infections in melanoma patients treated with PD-1 inhibitors: a survey of the German ADOREG melanoma registry. *Eur J Cancer*. 2021;144:382–385. doi:10.1016/j.ejca.2020.11.015.
25. Calabrò L, Peters S, Soria JC, et al. Challenges in lung cancer therapy during the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):542–544. doi:10.1016/S2213-2600(20)30170-3.
26. Derosa L, Melenotte C, Griscelli F, et al. The immuno-oncological challenge of COVID-19. *Nat Cancer*. 2020;1(10):946–964. doi:10.1038/s43018-020-00122-3.
27. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):914–922. doi:10.1016/S1470-2045(20)30314-4.
28. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1907–1918. doi:10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
29. Lazarus G, Budiman RA, Rinaldi I. Does immune checkpoint inhibitor increase the risks of poor outcomes in COVID-19-infected cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother*. 2022;71(2):373–386. doi:10.1007/s00262-021-02990-9.
30. Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med*. 2020;26(8):1218–1223. doi:10.1038/s41591-020-0979-0.