



# VNiVERSIDAD D SALAMANCA

---

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

FACULTAD DE MEDICINA  
CURSO 2020-2021

MÁSTER EN TRATAMIENTO DE SOPORTE Y CUIDADOS  
PALIATIVOS EN EL ENFERMO ONCOLÓGICO

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

COVID-19 Y ONCOLOGÍA  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANÁLISIS DE  
SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER  
ACTIVO Y ENFERMEDAD MODERADA O GRAVE POR  
SARS-COV2

ALUMNA: ROSA JUANA TEJERA PÉREZ

TUTOR: PROF. EMILIO FONSECA SÁNCHEZ

29 DE MAYO DE 2021



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



D. EMILIO FONSECA SÁNCHEZ, PROFESOR DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA,

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo titulado “ONCOLOGÍA Y COVID-19: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER ACTIVO Y ENFERMEDAD MODERADA O GRAVE POR SARS-CoV2”, llevado a cabo por la alumna ROSA JUANA TEJERA PÉREZ, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Medicina, y reúne, a su juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y superar el Trabajo de Fin de Máster en “Tratamiento de Soporte y Cuidados Paliativos en el Enfermo Oncológico” de la Universidad de Salamanca.

Para que conste, y surta efecto donde proceda, expide el presente certificado en Salamanca a 29 de mayo de 2021.

Fdo.: PROF. EMILIO FONSECA SÁNCHEZ

### *Agradecimientos*

*A mis personas favoritas que, a pesar de la distancia que nos separa, son parte esencial de mi vida, y de mi razón y motivación para continuar.*

*Al Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, por la batalla incansable contra un enemigo invisible que aún acecha, por la dedicación y el compromiso altruistas con nuestros pacientes, y por enseñarme que el trabajo en equipo lo puede todo.*

*A mi tutor, y a los profesores y compañeros de este máster universitario, por imbuirme en la atención integral del enfermo al final de la vida, porque “la vida es una historia, y todas las historias merecen un final importante”.*

## RESUMEN

*Introducción y objetivo.* La enfermedad por SARS-CoV2 o COVID-19 surge a finales del año 2019 en una provincia de China, y se extiende por el territorio mundial, constituyendo una emergencia de salud pública. Los pacientes oncológicos son considerados un grupo vulnerable a la infección y al desarrollo de enfermedad grave, en contexto de la inmunosupresión generada por su enfermedad de base y tratamiento. Se han realizado múltiples estudios sobre la patogenia de la COVID-19 en este subgrupo, pero continúan existiendo numerosas controversias. El objetivo de este estudio es conocer las características clínicas, diagnósticas, terapéuticas y analizar la supervivencia de los pacientes oncológicos con COVID-19 que ingresan en un hospital de tercer nivel durante el primer brote de la pandemia.

*Material y métodos.* Se recogieron variables clínicas, analíticas y terapéuticas de 65 pacientes oncológicos hospitalizados durante un período de tres meses, que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

*Resultados.* La mortalidad de los pacientes oncológicos con COVID-19 fue mayor que la de la población general. Presentaban otras comorbilidades, predominantemente factores de riesgo vascular, de sexo masculino, con edad media superior a 65 años. Las neoplasias del tracto urinario, pulmonar y colorrectal fueron las más frecuentemente documentadas.

*Discusión y conclusión.* Los hallazgos analíticos y la clínica de la infección no distan de la presentada en la población general. Los hallazgos indican que los pacientes con cáncer parecen más vulnerables a la infección por SARS-CoV2.

## **ABSTRACT**

*Introduction and objective.* The novel COVID-19 arises at the end of 2019 in a province of China, and spreads throughout the world, constituting a public health emergency. Cancer patients are considered a group vulnerable to infection and the development of serious disease, in the context of the immunosuppression generated by their underlying disease and treatment. Multiple studies have been conducted on the pathogenesis of COVID-19 in this subgroup, but numerous controversies remain. The objective of this study is to know the clinical, diagnostic and therapeutic characteristics and to analyse the survival of cancer patients with COVID-19 who are admitted to a hospital during the first outbreak of the pandemic.

*Material and methods.* Clinical, analytical and therapeutic variables were collected from 65 hospitalized cancer patients during a period of three months, who fulfilled the inclusion criteria and none of the exclusion criteria.

*Results.* The mortality of cancer patients with COVID-19 was higher than that of the general population. They had other comorbidities, predominantly cardiovascular risk factors, male, with middle aged > 65 years. Urinary tract, lung, and colorectal neoplasms were the most frequently documented.

*Discussion and conclusion.* The laboratory findings and the symptoms of the infection are not different from those presented in the general population. The findings indicate that cancer patients appear more vulnerable to SARS-CoV2 infection.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	9
1. Virus SARS-CoV2: orígenes y características del microorganismo.....	10
2. Epidemiología de la infección por SARS-CoV2.....	11
2.1. Situación de la infección por SARS-CoV2 en el mundo.....	12
2.2. Situación de la infección por SARS-CoV2 en España.....	13
3. Transmisibilidad de la infección por SARS-CoV2.....	15
4. Características clínicas de la enfermedad por SARS-CoV2.....	15
5. Diagnóstico de la infección por SARS-CoV2.....	17
6. Tratamiento de la enfermedad por SARS-CoV2 y desarrollo de la vacunación.....	18
7. Inmunosupresión y COVID-19.....	20
8. Situación epidemiológica del cáncer en el mundo y en España.....	20
9. Enfermedad por SARS-CoV2 en el paciente oncológico.....	23
9.1. Evidencia científica a través de ensayos multicéntricos en el paciente oncológico con infección por SARS-CoV2.....	25
9.2. Impacto de la pandemia COVID-19 en la atención del enfermo oncológico.....	26
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	29
<b>OBJETIVOS</b> .....	31
1. Objetivos principales.....	32
2. Objetivos específicos.....	32
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	33
1. Diseño y tipo de estudio.....	34
2. Criterios de inclusión.....	34
3. Criterios de exclusión.....	34
4. Selección de la muestra.....	34
5. Recolección de datos y obtención de variables.....	35
6. Método de análisis estadístico.....	37
7. Aspectos éticos.....	37
<b>RESULTADOS</b> .....	38
1. Descripción de la muestra.....	39
2. Características de los pacientes de la muestra.....	39
2.1. Factores biológicos: edad y sexo.....	39
2.2. Particularidades de la enfermedad tumoral.....	39
2.3. Funcionalidad del paciente con cáncer estimada por <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG).....	41
2.4. Descriptiva del tratamiento antitumoral recibido.....	42
2.5. Otras comorbilidades.....	45
3. Características de la enfermedad por SARS-CoV2 en el paciente oncológico.....	46
3.1. Descriptiva de la semiología de la COVID-19 en el enfermo oncológico.....	46
3.2. Particularidades de las pruebas diagnósticas de la COVID-19 en el paciente oncológico.....	47
3.3. Descriptiva del tratamiento recibido por el enfermo oncológico con enfermedad por SARS-CoV2.....	49
4. Análisis de supervivencia del paciente oncológico con enfermedad por SARS-CoV2 moderada o grave.....	51
5. Análisis multifactorial de la mortalidad de la enfermedad por SARS-CoV2 en el paciente oncológico.....	53
<b>DISCUSIÓN</b> .....	55
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	61

ANEXOS .....	64
Escala ECOG .....	65
Protocolo terapéutico hospitalario para enfermedad por SARS-COV2 entre marzo-mayo de 2020.....	66
BIBLIOGRAFÍA .....	67

## ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS Y TABLAS

Figura 1. Países con más fallecimientos y casos de infección por SARS-CoV2. ....	12
Figura 2A y 2B. Casos nuevos, casos hospitalizados y en UCI, y defunciones.....	13
Figura 3. Incidencia acumulada de casos y diagnósticos con síntomas por cada 100.000 habitantes y por Comunidades Autónomas en España. ....	14
Figura 4. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el período 2018-2040, ambos sexos.....	21
Figura 5. Tumores más frecuentes diagnosticados en el mundo en el año 2018.....	21
Figura 6. Estimación de la prevalencia de tumores en España en el año 2018. ....	23

Gráfico 1. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según rangos de edad. 39	
Gráfico 2. Porcentaje de pacientes según subtipo de enfermedad tumoral. ....	40
Gráfico 3. Número de casos de enfermedad metastásica según subtipo de neoplasia. ..	41
Gráfico 4. Estimación del ECOG de los pacientes oncológicos estudiados.....	42
Gráfico 5. Distribución de la enfermedad metastásica y no metastásica según puntuación de ECOG. ....	42
Gráfico 6. Distribución de la modalidad de tratamiento antitumoral recibido.....	44
Gráfico 7. Distribución de las comorbilidades. ....	46
Gráfico 8. Distribución de los ingresos por rangos de días de evolución clínica.....	46
Gráfico 9. Descriptiva de los síntomas y signos de la enfermedad por SARS-CoV2 referidos.....	47
Gráfico 10. Cifras de linfocitos en el paciente oncológico con COVID-19.....	48
Gráfico 11. Valores de LDH en el paciente oncológico con COVID-19.....	48
Gráfico 12. Valores de ferritina en el paciente con cáncer y COVID-19.....	49
Gráfico 13. Alternativas terapéuticas en el paciente oncológico con COVID-19.....	50
Gráfico 14. Análisis de supervivencia global de los pacientes oncológicos con enfermedad por SARS-CoV2 .....	52
Gráfico 15. Análisis de supervivencia por sexo de los pacientes oncológicos con enfermedad por SARS-CoV2 .....	52
Gráfico 16. Análisis de supervivencia por ECOG de los pacientes oncológicos con enfermedad por SARS-CoV2.....	52

Tabla 1. Distribución de los subtipos de tumor, edad media y número de casos de enfermedad tumoral metastásica según localización de la neoplasia. ....	41
Tabla 2. Modalidad de tratamiento antitumoral recibido según subtipo de neoplasia y edad media de cada subtipo. ....	44
Tabla 3. Distribución de las comorbilidades por edad media y sexo .....	45





## INTRODUCCIÓN

## 1. Virus SARS-CoV2: orígenes y características del microorganismo

Las autoridades sanitarias de Wuhan, provincia de Hubei en China, comunicaron el 31 de diciembre de 2019 la presencia de un conjunto de 27 casos de neumonía de etiología no filiada. El 7 de enero de 2020, a través de métodos moleculares, confirmaron el agente causante de este nuevo brote, un nuevo virus de la familia *Coronaviridae*, del que se secuenció su genoma en tiempo récord<sup>1</sup>.

El SARS-CoV2 es un nuevo virus que pertenece a la subfamilia *Orthocoronaviridae*, subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus), y dentro de ella, al linaje 2, más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos que del SARS humano. Su ARN está formando por una sola cadena de 30000 nucleótidos y 6 marcos de lectura abierta, idéntico al resto de coronavirus, y varios genes adicionales<sup>2</sup>. Los genes implicados en la replicación presentan una homología del 94% con el antiguo virus SARS-CoV2. A pesar de esto, la secuenciación del ARN-polimerasa y del gen S muestran que las cepas humanas presentan un linaje cercano al detectado en algunos murciélagos. Estas semejanzas parecen confirmar que, en el origen del SARS-CoV2, podría estar implicado algún murciélago salvaje de la zona.

La proteína S de la superficie de este virus es la encargada de unirse y fusionarse al receptor celular, determinando el tropismo y la capacidad de transmisión, además de ser el antígeno inmunodominante y reconocido por el sistema inmune del ser humano. Al igual que muchos otros virus con genoma ARN, la tasa de mutación de los coronavirus es de 10 sustituciones nucleotídicas por posición y por año. Es por esto sorprendente que las secuencias genéticas de los SARS-CoV2 de diferentes pacientes sea absolutamente idénticas. Este dato sugiere que el nuevo coronavirus se originó de una única fuente en un período muy corto de tiempo y fue detectado de forma precoz en los primeros días de diseminación humana<sup>2</sup>.

Los murciélagos constituyen una parte importante en la biología evolutiva del nuevo coronavirus. Si bien, la teoría indica que no existe un paso directo desde el animal al ser humano, y se ha apostado ampliamente por la existencia de otras especies animales como huésped intermediario, como las serpientes o un mamífero con escamas denominado pangolín. De modo que, según distintos estudios, el nuevo coronavirus es una cepa recombinante entre una procedente del murciélago y de alguna otra especie de pangolín de Malasia, filogenéticamente relacionado con el SARS-CoV2, especialmente la secuencia que codifica la proteína S<sup>2</sup>.

## 2. Epidemiología de la infección por SARS-CoV2

Desde el primer brote en China, en diciembre de 2019, la infección se extendió rápidamente a otras partes del mundo, y el creciente número de casos en la actualidad, sugiere que el virus se propaga continuamente. La posibilidad de transmisión de persona a persona del SARS-CoV2 se confirmó en un estudio epidemiológico de pacientes en un grupo familiar, en el que alguno de los miembros había visitado la ciudad de Wuhan, pero otros no habían viajado a dicho lugar. Posteriormente, Liu et al, informó de la aparición de la infección por SARS-CoV2 a nivel epidémico en Shenzhen, China. Este estudio a gran escala demostró la posibilidad de transmisión en la comunidad intrafamiliar como la principal razón de propagación del virus, a través de la exposición a la tos, estornudos, gotas respiratorias o aerosoles de una persona infectada.

Tan solo un mes después, se registraron algunos casos de enfermedad por SARS-CoV2 en Europa y en Estados Unidos. En este momento, la naturaleza altamente contagiosa del virus ya era conocida, pero se consideró al nuevo coronavirus menos virulento, con un número mucho menor de pacientes críticamente enfermos, menor del 1% en diciembre de 2019. La infección fue declarada emergencia de salud pública internacional por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30 de enero de 2020<sup>3</sup>.

A 10 de marzo de 2020, se habían notificado más de 50 mil casos confirmados y aproximadamente tres mil muertes en el mundo. La OMS declaró a la COVID-19 como pandemia el 11 de marzo de 2020. Después del 15 de marzo, se registró un fuerte aumento del número de casos infectados y de la tasa de mortalidad, pues a finales de dicho mes, la cifra de afectados se elevaba a 640000 casos y la tasa de mortalidad cruzó el 18%.

El virus SARS-CoV2 ha infectado a muchas más personas que sus predecesores, los virus SARS y MERS. Los datos estimados de  $R_0$  en el virus SARS es de 2-5, de modo que cada persona con el virus SARS puede infectar entre 2 y 5 personas, el  $R_0$  del virus MERS es inferior a 1, pero en el caso del virus SARS-CoV2 la transmisión interhumana se ha demostrado unas 3 a 10 veces superior a los virus previos<sup>2</sup>.











Hasta el día de hoy, ministerios de salud, universidades públicas, centros de investigación médicas y otras agencias de salud de todo el mundo han trabajado incansablemente para minimizar la amenaza de la actual pandemia. No solo ha demostrado ser una emergencia médica, sino que se considera una de las mayores tragedias humanas después de la Segunda Guerra Mundial<sup>3</sup>.

## 2.1. Situación de la infección por SARS-CoV2 en el mundo

El nuevo coronavirus SARS-CoV2 responsable de la COVID-19, progresa por el mundo, sumando 2,5 millones de defunciones y más de 113 millones de personas infectadas a 25 de febrero de 2021. El país más afectado en términos absolutos es Estado Unidos, con más de 29 millones de contagios, y cerca de 511 mil fallecimientos, seguido de India, que supera los 11 millones de casos y 157 mil muertes y, en tercer lugar, Brasil, que rebasa los 10,5 millones de diagnósticos y 254 mil decesos (figura 1).

América y Europa acumulan 80% de las muertes por la COVID-19 que se han producido en el mundo, mientras que Asia, el continente donde surge la pandemia, reporta un 15% de los fallecimientos. En África, el ritmo de contagios se ha acelerado desde noviembre de 2020, y suma 3,8 millones de casos y más de 100 mil muertes en un continente con la amenaza de variantes nuevas del virus y escasez de vacunas. En Latinoamérica, la rápida propagación del virus en Chile, Perú, Colombia, Panamá y Bolivia ha desbordado los sistemas sanitarios del territorio. En Oceanía, las restricciones severas, han permitido registrar 29 mil contagios, con poco más de 900 muertes. De hecho, Nueva Zelanda declaró al país libre el virus el 8 de junio de 2020 y lo volvió a conseguir en diciembre del mismo año tras controlar sus brotes activos.

*Figura 1. Países con más fallecimientos y casos de infección por SARS-CoV2, a 28 de febrero de 2021. El porcentaje en los fallecimientos en los últimos 7 días y la tendencia comparan el cambio respecto a la semana previa. Fuente: Universidad Johns Hopkins.*

	País	Muertes	Muertes/ 100.000 hab	Muertes 7 días	▼▲	Casos ▼	Casos/ 100.000 hab	Casos 7 días
	Estados Unidos	511 994	156,72	+6993 (-41,0%)	▼▼	28 554 457	8740,60	+201982 (-53,4%)
	India	157 051	11,61	+320 (-43,9%)	▼▼	11 096 731	820,39	+41064 (-45,3%)
	Brasil	254 221	121,36	+3453 (-48,7%)	▼▼	10 517 232	5020,89	+156289 (-48,7%)
	Rusia	84 700	58,62	+1118 (-58,5%)	▼▼	4 198 400	2905,91	+35743 (-54,7%)
	Reino Unido	122 705	184,63	+2125 (-33,6%)	▼▼	4 170 519	6275,20	+55010 (-18,6%)
	Francia	86 332	128,90	+1041 (-54,9%)	▼▼	3 736 016	5578,05	+56229 (-52,3%)
	<b>ESPAÑA</b>	<b>68 813</b>	<b>145,02</b>	<b>+1367</b> <b>(-41,9%)</b>	<b>▼▼</b>	<b>3 180 212</b>	<b>6702,13</b>	<b>+37522</b> <b>(-51,3%)</b>
	Italia	97 507	161,38	+948 (-50,3%)	▼▼	2 907 825	4812,55	+39318 (-46,8%)
	Turquía	28 503	34,62	+225 (-56,1%)	▼▼	2 693 164	3271,59	+26772 (-41,4%)
	Alemania	70 092	84,54	+1224 (-55,9%)	▼▼	2 444 199	2948,16	+21522 (-53,9%)

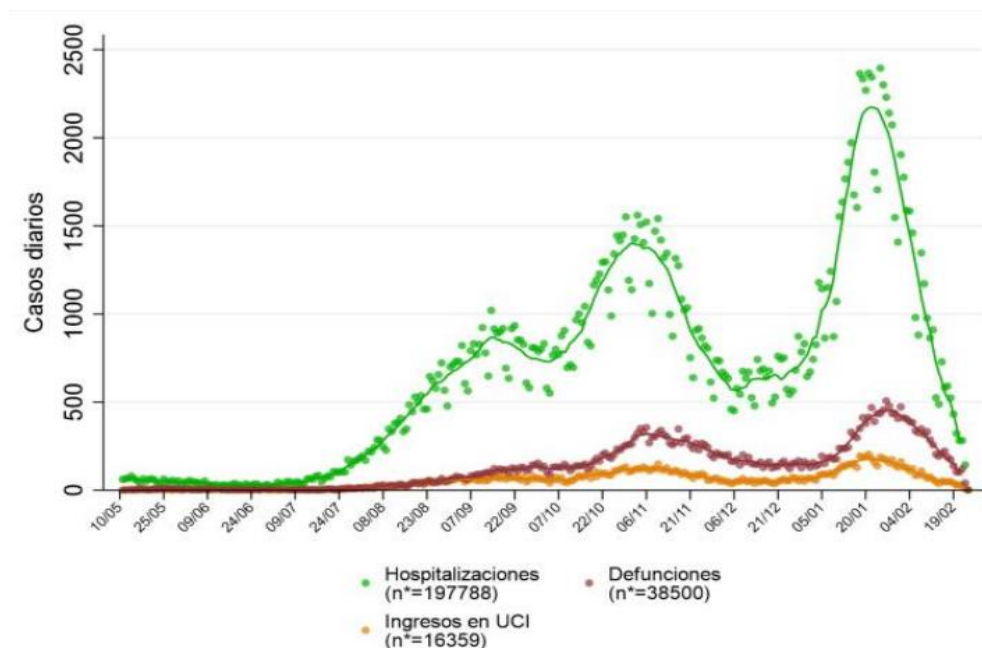
## 2.2. Situación de la infección por SARS-CoV2 en España

La vigilancia de los casos de esta enfermedad en España se basa en la notificación universal de todos los casos confirmados de COVID-19 que se identifican por Comunidad Autónoma. Las Comunidades Autónomas notifican los casos a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) a través de la plataforma informática vía Web SiViES que gestiona el Centro Nacional de Epidemiología (CNE).

En España el primer afectado por la COVID-19 se produjo en un turista alemán en La Gomera (Islas Canarias), a finales de enero del 2020. En los peores momentos de la pandemia, entre finales de marzo y principios de abril de 2020, se registraron más de 900 fallecimientos diarios oficiales asociados a la infección por SARS-CoV2 en nuestro país.

El número de casos confirmados con infección por SARS-CoV2 a 25 de febrero de 2021 asciende a 3188553 infectados, con un total de 68813 fallecimientos asociados a la enfermedad. El Instituto Nacional de Estadística, a partir de los registros civiles, calcula que desde marzo de 2020 han fallecido en España 88000 personas más que la media de los cuatro años anteriores (figura 2A, 2B, 3).

*Figura 2A y 2B.* Casos nuevos, casos hospitalizados y en UCI, y defunciones. Se representan los casos diarios con la fecha de inicio de los síntomas, y en su ausencia, la fecha de diagnóstico restando tres días. En los casos asintomáticos se emplea la fecha del diagnóstico. Los casos hospitalizados están representados por la fecha de hospitalización, los ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por la fecha de admisión en UCI y las defunciones por fecha de fallecimiento. *Fuente: CNE, 28 de febrero de 2021.*



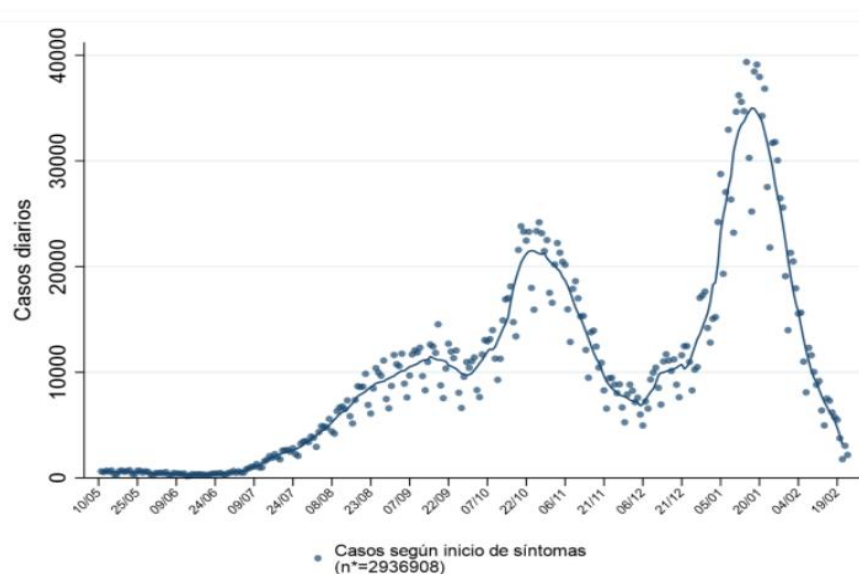


Figura 3. Incidencia acumulada de casos y diagnósticos con síntomas por cada 100.000 habitantes y por Comunidades Autónomas en España a 26 de febrero de 2021. Fuente: CNE.

	Inciden- cia acumulada en 14 días*	Casos totales	Positivos con inicio de síntomas en los últimos siete días*	Porcentaje de camas ocupadas	Muertos (Acumulado)
Melilla	399	6 938	83,0	12%	70
Madrid	306	583 862	41,0	15%	13 842
Ceuta	280	4 562	52,0	12%	81
País Vasco	252	150 674	0,0	11%	3 726
Aragón	219	106 480	38,0	9%	3 258
Asturias	217	43 179	8,0	12%	1 750
Cataluña	215	577 701	39,0	10%	10 575
Andalucía	198	476 822	9,0	11%	8 328
Castilla y León	197	205 587	40,0	12%	6 320
Galicia	161	111 461	21,0	6%	2 194
Cantabria	151	24 574	26,0	8%	508
C. Valenciana	139	377 866	11,0	9%	6 632
Navarra	139	51 244	33,0	5%	1 092
C.-La Mancha	120	168 561	12,0	8%	5 588
Murcia	115	106 200	18,0	6%	1 451
Canarias	106	40 477	23,0	4%	589
La Rioja	104	27 422	14,0	9%	725
Baleares	92	55 991	18,0	5%	707
Extremadura	69	68 952	10,0	3%	1 706
<b>Total</b>	<b>194</b>	<b>3 188 553</b>	<b>23,0</b>	<b>10%</b>	<b>69 142</b>

### 3. Transmisibilidad de la infección por SARS-CoV2

La transmisión del virus desde una fuente animal hasta el ser humano no es del todo conocida. En estudios realizados con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas, produciendo cuadros respiratorios y gastrointestinales fundamentalmente. Por tanto, los coronavirus son capaces de infectar al ser humano, pero sus huéspedes naturales preferentes los constituyen múltiples animales, debiendo ser considerada una zoonosis<sup>1</sup>.

La vía de transmisión del virus SARS-CoV2 es similar a la de otros coronavirus, a través de secreciones de personas infectadas, mediante gotas respiratorias de más de 5 micras, así como a través de las manos o fómites contaminados por estas secreciones seguido del contacto con la mucosa oral, nasal o conjuntival. Se inactiva de forma eficiente en presencia de etano al 95% o de hipoclorito sódico en concentraciones de 0,1%<sup>4</sup>.

Se ha podido encontrar concentraciones bajas del virus en muestras de aire de hospitales de Wuhan, mayores en los baños de los pacientes infectados (hasta 19 copias por metro cúbico) y en las habitaciones designadas a la retirada del Equipo de Protección Individual (EPI) (hasta 42 copias por metro cúbico). No hay evidencia suficiente de la transmisión vertical del SARS-CoV2 ni a través del material fecal, aunque se ha encontrado genoma del virus en muestras de heces.

### 4. Características clínicas de la enfermedad por SARS-CoV2

En el estudio llevado a cabo en el crucero *Diamond Princess*, que hizo cuarentena en Japón durante el primer brote de SARS-CoV2, en el que se realizaron pruebas diagnósticas a 3700 pasajeros, casi el 50% de los que resultaron positivos estaban asintomáticos. Posteriormente, tras 14 días en observación, la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18%. Los casos asintomáticos son más frecuentes en niños, incluso cuando algunos de ellos presentan alteraciones analíticas y radiológicas pulmonares.

El espectro de la enfermedad sintomática abarca desde presentaciones leves a graves, aunque la mayoría de las infecciones cursan con síntomas vagos. En un estudio realizado en China, con 44500 casos confirmados, el 81% de los pacientes tuvieron síntomas moderados (sin neumonía o con neumonía leve (<50% de afectación del campo pulmonar)), un 14% mostraron disnea, hipoxia y afectación pulmonar de >50% del



parénquima, clasificándose como graves, y el 5% fueron críticos, presentando insuficiencia respiratoria, shock y fallo multiórgano.

La sintomatología gastrointestinal, con gastritis y enteritis ocasionadas por el virus, se ha relacionado con la existencia de una mutación del virus respecto a los primeros casos documentados en Wuhan, donde la sintomatología era principalmente respiratoria. Las complicaciones principales fueran la respuesta inflamatoria sistémica, el síndrome de distrés respiratorio, el fallo de bomba cardíaco y la sepsis con progresión a fallo multiorgánico<sup>1</sup>.

En el Registro Español SEMI-COVID-19, que recoge un total de 15111 pacientes de 150 hospitales del territorio español, las manifestaciones clínicas más habituales fueron la fiebre (84,2%), la tos (73,5%), la disnea (57,6%) y la astenia (43,6%). Eran menos frecuentes la anosmia, la disgeusia y la anorexia. La diarrea destacaba entre las manifestaciones gastrointestinales<sup>5</sup>.

También se han descrito síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas. Desde el punto de vista neurológico, en un estudio realizado en un hospital de Wuhan, con 214 pacientes, el 17% tenía mareo, un 7% alteraciones del nivel de consciencia, el 2,8% presentó un accidente cerebrovascular, la ageusia y anosmia fue descrita en un 5% de casos respectivamente, y con menos frecuencia, la ataxia y las crisis epilépticas (0,5%)<sup>6</sup>. Varios estudios han señalado que la enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados con fallo cardíaco y daño miocárdico agudo<sup>7</sup>. La xeroftalmia, la sensación de cuerpo extraño intraocular, la cogestión conjuntival y la visión borrosa también son frecuentes. Y se han descrito multitud de lesiones cutáneas asociadas a la COVID-19.

Las principales formas clínicas reconocidas por la OMS son:

- *Enfermedad no complicada*: mínimamente sintomática con signos y síntomas como fiebre, tos, congestión nasal, dolor de garganta, cefalea o malestar general, sin criterios de sepsis. Se incluyen las manifestaciones digestivas en este grupo.
- *Infección de vías respiratorias bajas no complicada, neumonía leve*: con fiebre, tos, que puede ser productiva, taquipnea, presencia de crepitantes húmedos, pero son SpO<sub>2</sub> con aire ambiente superior a 90%, sin datos de insuficiencia respiratoria.
- *Neumonía grave*: tos productiva, fiebre, aleteo nasal, taquipnea, limitación de la expansión del tórax, crepitantes húmedos. Puede existir signos de trabajo respiratorio como tiraje intercostal o supraclavicular, con SpO<sub>2</sub> con aire ambiente

inferior a 90% y dolor pleurítico. Puede producir y asociarse a un síndrome de distrés respiratorio agudo, una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad por SARS-CoV2 junto a la enfermedad tromboembólica.

## 5. Diagnóstico de la infección por SARS-CoV2

La prueba más empelada en la detección del virus SARS-CoV2 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, más conocida por sus siglas en inglés, PCR, obtenida en la mayoría de casos, de la zona nasofaríngea o de las secreciones respiratorias. Se trata de una prueba con alta especificidad, pero su sensibilidad puede oscilar entre el 60 y 97%, siendo los falsos negativos un problema real, sobre todo en las fases precoces de la enfermedad.

Otros test que posibilita el diagnóstico de la enfermedad por SARS-CoV2 es el test de antígenos, que se realiza a través de una muestra de la región nasofaríngea. Es idóneo para realizar cribados poblacionales al ser más rápido que la PCR, pero tiene la desventaja de que pierde sensibilidad con respecto a la prueba previamente comentada. El test serológico se realiza a través de una muestra de sangre, con el objeto de detectar anticuerpos frente al virus. Si esta prueba es positiva, el individuo ha estado en contacto con el virus. Puede sospecharse que el contacto ha sido reciente, cuando presenta IgM positiva, o si ha sido lejano o pasado, cuando es positiva la IgG. Si bien, un resultado negativo no descarta el contacto con el virus, porque se ha evidenciado que los niveles podrían ser bajos y en muchos casos no detectables con esta técnica. El test rápido de anticuerpos es similar al serológico, proporcionando el resultado en minutos, aunque con menor sensibilidad.

A pesar de que el diagnóstico de la COVID-19 es microbiológico, las técnicas de imagen juegan un papel importante en el apoyo diagnóstico, permitiendo graduar la enfermedad, guiar el tratamiento, detectar complicaciones asociadas y valorar la respuesta terapéutica. Como la afectación es primordialmente pulmonar, la radiografía de tórax es el primer método diagnóstico por su amplia disponibilidad y bajo coste. Los hallazgos radiológicos que más frecuentemente se describen son las opacidades del espacio aéreo en forma de infiltrados en vidrio deslustrado, con distribución típicamente bilateral, de predominio en campos inferiores y periféricos<sup>8</sup>.

En cambio, la tomografía computarizada tiene mayor sensibilidad y permite valorar tanto la afectación pulmonar como las complicaciones, además de proporcionar diagnósticos

alternativos. La Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) recomienda el uso en las siguientes situaciones<sup>8</sup>:

- Discrepancia clínica, analítica o radiológica en pacientes con alta sospecha de infección por SARS-CoV2 y dificultad para obtener PCR o con PCR negativa o no concluyente.
- Pacientes con enfermedad por SARS-CoV2 confirmada, que presenten empeoramiento clínico y/o analítico, o sospecha de tromboembolismo pulmonar, sobreinfección o derrame pleural.
- Pacientes con patología crítica, con sospecha o duda diagnóstica de positividad para el virus, en los que se requiere tomar una decisión terapéutica inmediata y precisen de un diagnóstico rápido.

#### 6. Tratamiento de la enfermedad por SARS-CoV2 y desarrollo de la vacunación

La búsqueda de un tratamiento eficaz contra la pandemia por el virus SARS-CoV2 ha constituido un desafío para la comunidad científica. A pesar de ello, hasta la fecha no existe un tratamiento claramente efectivo, salvo las medidas de soporte y sintomáticas empleadas para combatir la infección<sup>9</sup>. Tampoco existen ensayos clínicos precedentes para recomendar un tratamiento específico, pero se ha intentado recuperar fármacos empleados en otras infecciones por coronavirus, algunos de ellos actualmente empleados como uso compasivo. A continuación, se describen los tratamientos más empleados durante los brotes de la pandemia por SARS-CoV2.

- *Remdesivir*: es un análogo nucleótido que actúa inhibiendo la proteína ARN polimerasa y el proceso de multiplicación del virus. Se ha considerado un tratamiento prometedor en la infección por SARS-CoV2 por la eficacia demostrada en estudios in vitro, aunque en ensayos clínicos no se ha observado diferencias en mortalidad entre grupos y el único dato positivo ha sido la disminución del número de días hasta la mejoría si se inicia en los primeros 10 días desde la aparición de los síntomas<sup>9,10</sup>.
- *Tocilizumab*: es anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de la interleucina 6. Se ha señalado la utilidad de este fármaco como freno a la conocida como “tormenta de citocinas” asociada a la infección por SARS-CoV2. Los ensayos clínicos sobre el uso de Tocilizumab aún se encuentran en fase de desarrollo<sup>9</sup>. Se dispone de resultados esperanzadores en pequeñas series de pacientes, como el estudio REMAP-CAP, que encontró efecto beneficioso del

fármaco en pacientes sin soporte de órganos y en la mortalidad de los mismos. En otros, como un ensayo publicado en *The BMJ*, agregó que este fármaco no es mejor que las medidas de soporte para mejorar los resultados clínicos en 15 días y, además, reveló que existían mayor número de muertes, por lo que el estudio se detuvo.

- *Anakinra*: es un antagonista del receptor de la interleucina 1. La experiencia con el uso de Anakinra en pacientes con COVID-19 es escasa. Un estudio observacional en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19, en el que se empleó altas dosis de Anakinra, se asoció una evidente mejoría clínica, incluso de supervivencia, en comparación con el tratamiento convencional<sup>11</sup>. Si bien, es cauto esperar los resultados de los ensayos clínicos en marcha para determinar la eficacia de este fármaco.
- *Glucocorticoides*: se ha planteado el empleo de este fármaco por sus efectos antiinflamatorios para disminuir el daño pulmonar y el síndrome de distrés respiratorio. Se ha centrado su uso en pacientes graves, con daño alveolar difuso, en un intento de mejorar su progresión disminuyendo la respuesta inflamatoria. Algunos estudios observacionales han revelado su posible beneficio reduciendo la mortalidad<sup>12</sup>. Los resultados del ensayo clínico RECOVERY han mostrado una reducción de la mortalidad con dexametasona en pacientes con COVID-19 que requerían asistencia respiratoria.
- *Lopinavir/ritonavir*: inhibe la multiplicación viral, con actividad demostrada previamente in vitro y en modelos contra el SARS-CoV y el MERS-CoV. No se ha demostrado en los estudios publicados diferencias significativas en cuanto a mejoría clínica, mortalidad a los 28 días o en términos de aclaramiento viral. De ahí que su uso actualmente esté limitado<sup>9</sup>.
- *Hidroxicloroquina*: es un derivado de la 4-aminoquinolina. Su mecanismo de acción como antiviral no se conoce por completo, pero se ha postulado que puede bloquear la entrada del virus en las células mediante la alcalinización del pH de organelas intracelulares. Desde el punto de vista clínico, existe una importante controversia sobre la seguridad de su uso en pacientes con COVID-19. Los datos disponibles no permiten pronunciarse a favor del uso sistemáticos de cloroquina o hidroxycloroquina en el paciente con COVID-19.

En las enfermedades infecciosas, las vacunas han demostrado ser un tratamiento eficaz para el control de las mismas. Desde el inicio de la pandemia, se ha puesto en marcha múltiples iniciativas con la intención de desarrollar vacunas seguras y eficaces en tiempo récord. Basados en los datos que ya se conocían sobre la experimentación con otros coronavirus como SARS y MERS, la mayoría de las vacunas frente a SARS-CoV2 están basadas en la proteína S, que se une al receptor y media la fusión de membranas. Se estima que hay más de 300 ensayos en desarrollo en la actualidad, tanto para la búsqueda de un tratamiento eficaz en la infección por SARS-CoV2 como en la creación de vacunas contra el virus, algunas de ellas ya administradas a la población general.

### 7. Inmunosupresión y COVID-19

Los grupos de mayor riesgo para desarrollar una enfermedad grave por COVID-19 son las personas mayores de 60 años, con enfermedad vascular o factores de riesgo como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, enfermedades pulmonares crónicas, cáncer, inmunosupresión o embarazo. Dentro del grupo de inmunosupresión, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), y otras agencias internacionales, incluyen personas con tratamiento para el cáncer, fumadores, trasplantados, personas con inmunodeficiencias, VIH o SIDA con mal control y personas con uso prolongado de corticoides u otros inmunosupresores.

Actualmente existen pocos estudios realizados en pacientes con infección por SARS-CoV2 que presenten algún tipo de inmunosupresión, ya sea por patología de base o de etiología farmacológica. En las epidemias previas por los virus SARS y MERS, los pacientes inmunosuprimidos, especialmente los trasplantados, no presentaron peores resultados que la población general.

Hasta el momento, dada la fisiopatogenia que se conoce del nuevo coronavirus, podrían plantearse dos hipótesis. Por un lado, un posible beneficio en los pacientes con estas características, debido a que el estado de inmunosupresión podría evitar la respuesta inmune no controlada, o más conocida “tormenta de citocinas”. Y, por otro lado, el mayor riesgo de infecciones que padecen estos pacientes, que les clasifica como grupo de riesgo.

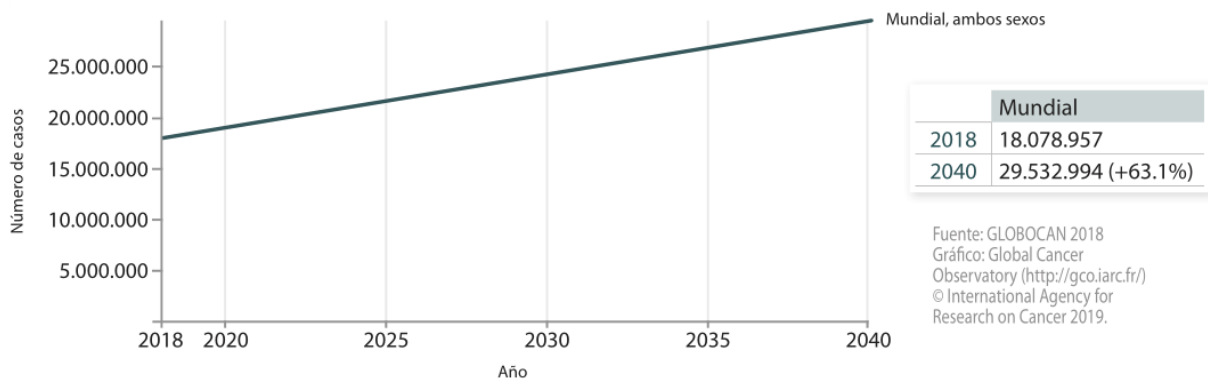
### 8. Situación epidemiológica del cáncer en el mundo y en España

#### ▪ Prevalencia mundial del cáncer

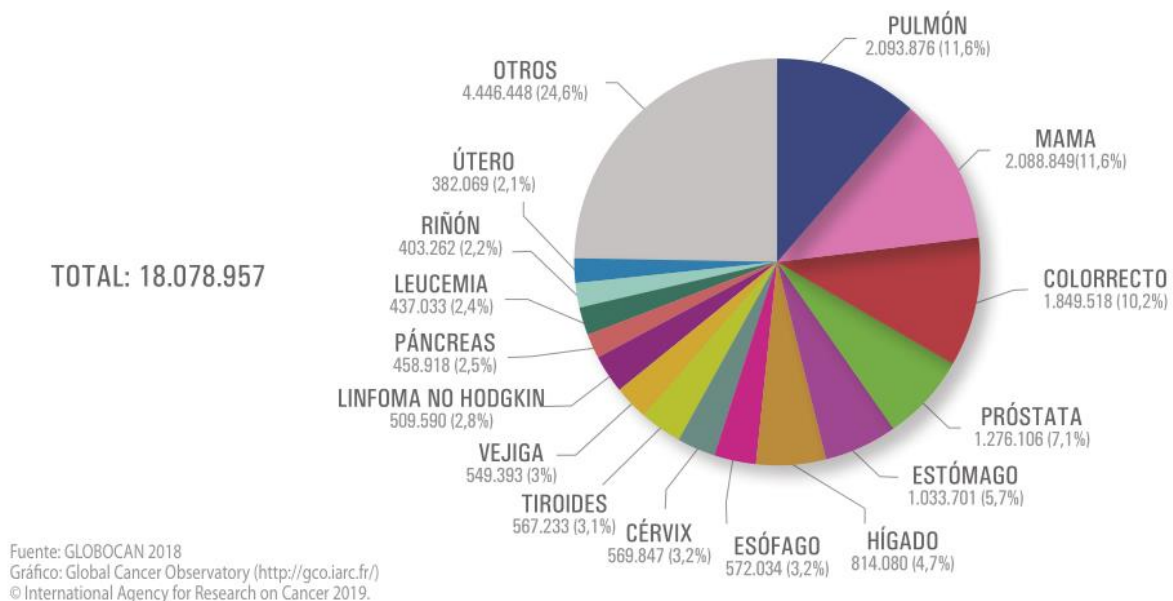
El cáncer constituye una de las causas principales de morbilidad mundial, con aproximadamente 2 millones de casos nuevos en el año 2018. Las estimaciones

poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará en las próximas dos décadas hasta los 30 millones al año en el año 2040<sup>13</sup>. Los tumores más frecuentemente diagnosticados en el año 2018, según el último registro disponible de GLOBOCAN, fueron los de pulmón, mama, colorrectal, próstata y estómago para ambos sexos (figura 4, 5).

**Figura 4.** Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el período 2018-2040, ambos sexos. *Fuente: GLOBOCAN 2018.*



**Figura 5.** Tumores más frecuentes diagnosticados en el mundo en el año 2018. *Fuente: GLOBOCAN 2018.*



- Las cifras del cáncer en España en términos de incidencia

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) edita un informe anual en el que se recoge los datos de la incidencia, mortalidad, supervivencia y prevalencia del cáncer en España a través de distintos registros, como el elaborado por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) con los datos actualizados proporcionados por otros registros de cáncer en el país<sup>13</sup>.

En España, el cáncer también es una de las principales causas de morbimortalidad. El número de tumores malignos diagnosticados en España en el año 2020 se estima aproximado a los 300000 casos, un número muy similar a los del año previo. Dentro de estas estimaciones no se tienen en cuenta los tumores cutáneos no melanoma.

Las neoplasias malignas más frecuentemente diagnosticadas en España en el año 2020 fueron la colorrectal (44231 nuevos casos), seguidas de la próstata (35126), mama (32953), pulmón (29638) y vejiga urinaria (22350). A distancia le siguen el linfoma no Hodgkin, los cánceres de cavidad oral y faringe, páncreas, estomago, riñón y útero<sup>13</sup>.

Atendiendo a la distribución por sexos, en varones los cánceres más frecuentes son los de próstata, colorrectal, pulmón y vejiga urinaria. En las mujeres lo son la mama, el cáncer colorrectal y, a distancia, el pulmonar, útero, vejiga urinaria, linfoma no Hodgkin y cáncer de tiroides<sup>13</sup>.

El número de diagnósticos de cáncer en España continúa en ascenso desde hace décadas, en relación probable con el aumento de la esperanza de vida, que conlleva al envejecimiento poblacional, exposición a factores de riesgo, como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad, el sedentarismo, entre muchos otros. Si bien, se ha apreciado una estabilización en la incidencia de nuevos casos de cáncer asociados al tabaco en el varón, dado la reducción del consumo en este grupo. Al contrario, en las mujeres se observa un incremento global de los tumores relacionados con el tabaquismo debido al aumento del número de fumadoras desde el año 1970.

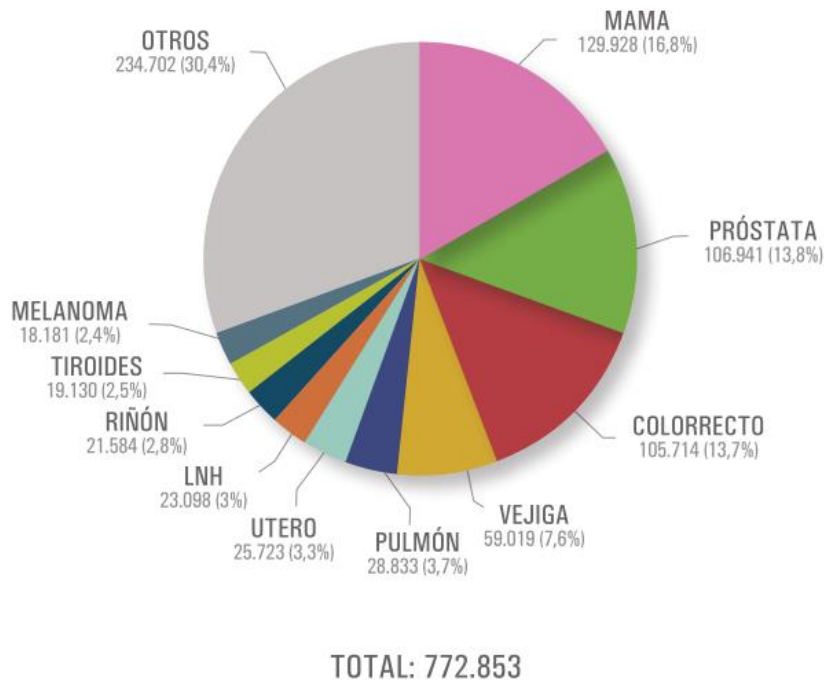
- **Las cifras del cáncer en España en términos de prevalencia**

Los tumores más prevalentes en España en el año 2018 fueron los de mama, próstata, colorrectal, vejiga y pulmón. En varones predominaban los cánceres de próstata, colorrectal, vejiga urinaria y pulmón, y en la mujer, los cánceres de mama, colorrectal y útero (prevalencia a los 5 años)<sup>13</sup> (figura 6).

La prevalencia de una enfermedad se encuentra influenciada por la supervivencia de la misma. Los tumores con más supervivencia son más prevalentes y, por el contrario, las neoplasias con supervivencias más cortas podrían tener menor prevalencia, aunque se diagnostiquen con frecuencia. Un ejemplo de ellos es el cáncer de pulmón. En España, el cáncer pulmonar es un tumor muy frecuente, con 29638 casos nuevos estimados cada año, pero, su alta mortalidad hace que su prevalencia a los 5 años sea relativamente baja. El cáncer de mama también es un tumor muy frecuente, con hasta 33000 casos nuevos

cada año, pero su mortalidad ha disminuido considerablemente y, por tanto, su prevalencia a los 5 años es muy alta<sup>13</sup>.

Figura 6. Estimación de la prevalencia de tumores en España en el año 2018 (población general, prevalencia a los 5 años). Fuente: GLOBOCAN 2018.



- Las cifras del cáncer en España en términos de mortalidad

El cáncer sigue constituyendo una de las causas principales de mortalidad en el mundo, siendo la segunda causa de fallecimiento en España (24,6% de las defunciones) por detrás de las enfermedades cardiovasculares. Los tumores responsables del mayor número de muertes fueron el cáncer de pulmón y el cáncer de colon. Entre los varones, el cáncer de pulmón, el colorrectal y la próstata ocupan los primeros tres puestos en número de fallecimientos. Entre las mujeres lo son el cáncer de mama, colorrectal y el de pulmón<sup>13</sup>.

Si bien, la mortalidad de cáncer en España ha decrecido en las últimas décadas, debido a la mejora de la supervivencia de los pacientes, a las actividades preventivas, el diagnóstico precoz, los avances en los tratamientos o el abandono de conductas de riesgo.

## 9. Enfermedad por SARS-CoV2 en el paciente oncológico

- Generalidades

Los pacientes oncológicos presentan predisposición a padecer más comorbilidades y problemas de salud, asociados o no a su patología de base. El tratamiento activo de la enfermedad puede provocar inmunosupresión, retraso del crecimiento, disminución de la



función física y cognitiva, y toxicidades y efectos adversos secundarios al tratamiento antitumoral. El paciente previamente tratado de una neoplasia maligna también tienen mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, alteración de la función renal, insuficiencia respiratoria, entre otras. Y todo esto afecta a la gravedad de la infección y a las complicaciones de la enfermedad por el nuevo coronavirus. Los oncólogos y sus pacientes han tenido que tomar decisiones difíciles a lo largo de la pandemia, destinadas a limitar la exposición potencial al virus, influyendo en las pautas de tratamiento, disminuyendo el número de visitas al hospital o reduciendo el número de pruebas complementarias<sup>14</sup>.

Existe escasa evidencia que describa la historia natural de la enfermedad por SARS-CoV2 en el paciente oncológico<sup>15</sup>. Extractos de la literatura han descrito que la tasa de infección por COVID-19 era mayor en pacientes con cáncer activo en comparación con los pacientes sin cáncer y, dentro del grupo de oncológicos, estos tienen más probabilidades de incurrir en casos graves<sup>16</sup>, con una tasa de mortalidad cercana al 2%.

Los pacientes con enfermedades oncológicas se han considerado de alto riesgo durante la actual pandemia, junto con los pacientes de edad avanzada, con sobrepeso u obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y otras condiciones asociadas. Desde el inicio de la pandemia se han realizado suposiciones sobre el papel de la terapia contra el cáncer y el riesgo de complicaciones graves por la COVID-19. La quimioterapia puede inducir neutropenia y linfopenia, pudiendo predisponer al paciente a la infección viral. Las terapias diana, siendo un tratamiento común en múltiples neoplasias malignas, podrían aumentar el riesgo de síndromes hiperinflamatorios y, por tanto, de enfermedad respiratoria aguda por SARS-CoV2, y la radioterapia limita la reserva de la médula ósea, pudiendo producir neumonitis<sup>14</sup>.

Entre los estudios con más número de pacientes recogidos, se ha encontrado asociaciones significativas entre el aumento de la tasa mortalidad a los 30 días por cualquier causa en el paciente oncológico y factores generales como la edad avanzada, el sexo masculino, el consumo de fármacos esteroideos y otros inmunosupresores. Además, estos pacientes tienen alto contacto con el sistema de salud a través de consultas programadas para la aplicación del tratamiento antitumoral, seguimiento, prevención y cuidados de soporte.

### 9.1. Evidencia científica a través de ensayos multicéntricos en el paciente oncológico con infección por SARS-CoV2

- Características clínicas y factores de riesgo asociados a gravedad de la enfermedad COVID-19 en pacientes con cáncer: un estudio cohorte retrospectivo multicéntrico

En un estudio realizado en China entre enero y marzo de 2020<sup>17</sup>, en el que participaron 751 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV2 ingresados en distintos hospitales del país, 232 padecían una neoplasia (se describieron 24 tipos de tumores diferentes).

Al comparar los síntomas con los de los pacientes sin diagnóstico de cáncer, los oncológicos eran más propensos a desarrollar disnea y expectoración, pero tenían menos odinofagia y rinitis. El patrón en vidrio deslustrado descrito en la tomografía computarizada era más frecuente en los pacientes con neoplasia. En cuanto a los índices bioquímicos, las citocinas inflamatorias como IL6, IL2 y TNF- $\alpha$ , fueron más elevadas en pacientes con cáncer que en los sin cáncer, y otros reactantes como la procalcitonina y la proteína C reactiva también fueron más altas en el grupo con neoplasias. La proporción entre células T CD4+ y T CD8+ fue más pronunciada en el paciente oncológico, al igual que la cifra de neutrófilos, alanina transaminasa y lactato deshidrogenasa. Los eosinófilos, la albúmina y las proteínas totales eran más bajas en los pacientes con cáncer. Entre los indicadores relacionados con la coagulación, la caída del recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina alargado fue más frecuente en el grupo con cáncer.

Los pacientes con cáncer tuvieron un seguimiento más prolongado, más probabilidades de fallecer durante el mismo, y el tiempo de eliminación viral fue más largo que en aquellos sin cáncer.

Los pacientes que presentaban enfermedad por SARS-CoV2 grave tenían edad más avanzada, ECOG 3-4 y etapas más evolucionadas de la neoplasia en comparación con los pacientes con neoplasia y COVID-19 no grave. Además, los pacientes con COVID-19 grave tenían menores intervalos de tiempo entre haber recibido quimioterapia, radioterapia, terapias diana o inmunoterapia y el ingreso hospitalario por la infección que aquellos que no estaban graves.

En cuanto al tratamiento, el 79% recibió antivirales, el 88% antibióticos y el 37% inmunomoduladores, sin diferir estadísticamente con el grupo sin cáncer. Los pacientes con cáncer recibieron más terapia con ventilación mecánica no invasiva que los del grupo control. El 9% de los pacientes con neoplasias recibieron ventilación mecánica invasiva, frente al 4% de los pacientes sin cáncer. El 10% de los pacientes con neoplasia que ingresaron con infección por SARS-CoV2 no grave y el 26% de los pacientes con SARS-CoV2 grave fallecieron durante el seguimiento.

Aunque se trata de uno de los mayores estudios multicéntrico en pacientes con COVID-19 y cáncer, que proporciona información clínica y de laboratorio detallada, el ensayo cuenta con varias limitaciones. Debido a su diseño retrospectivo, carece de dinámica clínica y de datos de laboratorio, reclutó a todos los pacientes con cualquier tumor, ya sea sólido o hematológico, por lo que se precisan otros estudios para aclarar las características de la infección por SARS-CoV2 dentro de cada estirpe.

- **Prevalencia y mortalidad de COVID-19 en pacientes con cáncer y el efecto del subtipo de tumor primario: un estudio de cohorte prospectivo**

En Reino Unido, en abril de 2020<sup>18</sup>, se realizó un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de investigar el riesgo de infección por SARS-CoV2 de acuerdo al subtipo de tumor y a la demografía del paciente con cáncer. A través de un registro nacional, se eligieron pacientes adultos con diagnóstico de cáncer activo e infección por SARS-CoV2 confirmada por PCR nasofaríngea. Se definió como cáncer activo aquel que presentara metástasis o que estaban en tratamiento con cualquiera de las modalidades (curativo, radical, adyuvante o neoadyuvante) o aquellos tratados con cirugía en un tiempo inferior a 1 año. No se incluyeron los pacientes con cáncer de piel.

Se reclutaron un total de 1044 pacientes con cáncer activo e infección viral documentada, de los que se excluyeron 87 por presentar cáncer de piel o neoplasia maligna no especificada. Se comparó a este grupo de pacientes con una muestra de pacientes representada en el censo de cáncer de la Oficina de Estadística Nacional del Reino Unido. El 56,9% del grupo eran varones, con una mediana de edad de 70 años, descubriendo que los pacientes con cáncer y COVID-19 tenían más probabilidad de ser hombres, pero la edad no varió significativamente entre ambos grupos.

Algunos de los subtipos de tumor estaban sobrerrepresentados en la cohorte de pacientes con la infección vírica. Los pacientes con neoplasias hematológicas tenían un riesgo

significativamente mayor de infección por SARS-CoV2, sobretudo los pacientes con leucemia, linfoma y mieloma múltiple. En cambio, los pacientes con cáncer de pulmón y cáncer de próstata fueron relativamente subrepresentados en comparación con el grupo control.

Un 30,5% de los pacientes oncológicos con la infección fallecieron, y en el 92% de esos fallecidos se registró, como causa primaria de muerte, la infección por SARS-CoV2. La letalidad en pacientes con cáncer que habían contraído COVID-19 se asoció con el sexo masculino y la edad avanzada. Los pacientes con cáncer de próstata y leucemia tenían mayor riesgo de muerte, y éste era significativamente menor en el cáncer de mama y ginecológico, pero, al realizar un análisis multivariante, aunque los pacientes con leucemia sí seguían presentando mayor riesgo de mortalidad, los pacientes con cáncer de próstata y mama se igualaban, destacando el efecto de la edad y el sexo del paciente en la tasa de mortalidad. No se encontró aumento de casos de muerte por COVID-19 en pacientes con cáncer de pulmón en comparación con el grupo control.

Este estudio pretende demostrar que los pacientes con cáncer tienen susceptibilidades distintas a la infección por SARS-CoV2 dependiente del tipo de tumor. También presentan distintos fenotipos de la enfermedad. Existen controversias a la hora de considerar si COVID-19 fue causa directa de la muerte de un paciente, o si ésta fue determinada por un evento terminal al final de la atención del paciente con cáncer. No se ha demostrado, ni en este estudio<sup>15,19</sup>, que la quimioterapia reciente aumente la mortalidad por COVID-19.

Las limitaciones más importantes de este estudio, aparte de que compara dos grupos con enfermedades neoplásicas (el grupo control está recogido del registro estadístico de 2017), los pacientes incluidos presentaban cáncer sintomático, que podría no ser representativo de la población oncológica, con alto número de pacientes con enfermedad metastásica y seguimiento oncológico hospitalario estrecho.

## **9.2. Impacto de la pandemia COVID-19 en la atención del enfermo oncológico**

La pandemia por la COVID-19 ha impactado de forma significativa en el sistema de salud público del territorio español. La sanidad española se ha visto obligada, sobre todo durante el primer brote de la enfermedad, entre marzo y junio de 2020, a reorganizar gran parte de la atención sanitaria, activando protocolos específicos para evitar el contagio de trabajadores y de pacientes hospitalizados o en seguimiento en consultas médicas.

Según un estudio realizado por Amador M<sup>20</sup>, en 2021, se ha observado un aumento de tres veces el número de atenciones vía telefónica con respecto a la era pre-pandemia. Se adaptaron esquemas de tratamiento y horarios a la situación sanitaria en ese momento, de tal modo que, se disminuyó en el 9,5% el número medio de quimioterapias realizadas y en un 1,3% las sesiones de radioterapia. Para los tumores sólidos se observó una disminución en el número de biopsias realizadas durante este período de tiempo, en comparación con los años previos. Para tumores hematológicos, hubo también una disminución significativa del número de diagnósticos y de la realización de procedimientos tales como aspirados y biopsia de médula ósea, reduciendo el número de trasplantes alogénicos y autotrasplantes de células madres hematopoyéticas. Los estudios de investigación también se redujeron un 12,9%.

Este estudio<sup>20</sup> señala que uno de cada cinco pacientes con cáncer no fue diagnosticado o fue diagnosticado tarde durante la primera ola de la pandemia en España. Esta brecha no se ha cubierto, y podría verse amplificada después de la segunda y tercera ola de la pandemia. Un diagnóstico y tratamiento tempranos se asocian con mejor pronóstico y mejores resultados de supervivencia en pacientes con cáncer. El diagnóstico y tratamiento tardío está relacionado con un aumento de la mortalidad y empeoramiento de la morbilidad y calidad de vida.

## JUSTIFICACIÓN

Tanto el cáncer como los tratamientos antitumorales causan inmunosupresión. Los pacientes con cáncer conforman un grupo de riesgo para el desarrollo del síndrome respiratorio agudo grave secundario a la enfermedad por SARS-CoV2, con una probable tasa de mortalidad más elevada. La magnitud de este riesgo no se conoce con certeza, pero los estudios realizados sugieren que existe un aumento sustancial del riesgo de muerte asociado a la infección por el nuevo coronavirus, quizás más alto en pacientes que ya presentan compromiso pulmonar o son mayores de 60 años.

## **OBJETIVOS**



## 1. Objetivos principales

1.1. Analizar la supervivencia del paciente oncológico con cáncer activo en seguimiento por Oncología Médica/Hematología y Hemoterapia, que requirió ingreso hospitalario por enfermedad por SARS-CoV2 entre marzo y mayo de 2020 en un hospital de tercer nivel.

## 2. Objetivos específicos

2.1. Analizar las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas del paciente con cáncer activo en seguimiento por Oncología Médica/Hematología y Hemoterapia con infección por SARS-CoV2 que precisaron ingreso hospitalario.

2.2. Analizar la prevalencia de otras comorbilidades y factores de riesgo para enfermedad por SARS-CoV2 grave en pacientes oncológicos que necesitaron ingreso hospitalario.

2.3. Determinar si el tratamiento antitumoral con quimioterapia, radioterapia o terapias dianas influyeron en la supervivencia del paciente con cáncer y enfermedad por SARS-CoV2 que requirieron ingreso hospitalario.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### 1. Diseño y tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, de corte longitudinal, retrospectivo, en el que se identifica, a través de Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), a pacientes con neoplasias malignas activas, con o sin tratamiento antitumoral, en seguimiento por el Servicio de Oncología Médica/Hematología y Hemoterapia, que ingresaron en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca entre marzo y mayo de 2020 con infección por SARS-CoV2.

### 2. Criterios de inclusión

En el estudio se incluyeron sujetos mayores de 18 años, con independencia del sexo, que cumplieran los siguientes criterios:

- Diagnóstico de neoplasia maligna activa o metastásica de cualquier tipo
- Seguimiento por el Servicio de Oncología Médica o de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, con independencia del tratamiento antitumoral recibido
- Ingreso hospitalario en el Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca entre marzo y mayo de 2020, con diagnóstico principal de Neumonía/Enfermedad por SARS-CoV2 con PCR positiva al ingreso

### 3. Criterios de exclusión

En el estudio no se incluyeron sujetos menores de 18 años. Los criterios de exclusión fueron:

- Diagnóstico de neoplasia maligna en remisión completa
- Sin seguimiento por el Servicio de Oncología Médica o de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, o seguimiento en otro centro
- Infección por SARS-CoV2 que no precisa ingreso hospitalario
- Ingreso hospitalario con diagnóstico principal de Neumonía/Enfermedad por SARS-CoV2 con PCR positiva en un servicio distinto a Medicina Interna
- Sujetos sin PCR positiva al ingreso hospitalario
- Ingreso hospitalario en un periodo no comprendido entre marzo y mayo de 2020

### 4. Selección de la muestra

A través de CMBD de hospitalización recopilados por la Unidad de Documentación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, se seleccionaron todos los pacientes

con diagnóstico secundario de neoplasia maligna, que hubieran precisado ingreso hospitalario entre el 1 de marzo y 31 de mayo de 2020 en el Servicio de Medicina Interna de dicho centro, con diagnóstico primario de infección/enfermedad/neumonía por SARS-CoV2/COVID-19, identificado en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) con los códigos U07.1 y J12.89.

Los diagnósticos secundarios de neoplasias malignas se agruparon en 13 subtipos, codificados en CIE-10 como neoplasia maligna de origen desconocido (D37-D48), neoplasia broncopulmonar (C34), neoplasia colorrectal (C18-C20), neoplasia mamaria (C50), neoplasia prostática (C61), neoplasia del sistema urinario (C64-C67), neoplasia esófago-gástrica (C15-C52), neoplasia de páncreas (C25), neoplasia de ovario (C56), neoplasia cerebral (C71), neoplasia de vías biliares (C23-C24), melanoma maligno (C43) y neoplasias hematológicas.

Se identificaron un total de 65 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión, y ninguno de exclusión. Las características de la muestra se detallan en el apartado de *Resultados* de este ensayo.

## 5. Recolección de datos y obtención de variables

Las variables que se han recogido para la realización de este estudio son:

- Número de identificación del paciente
- Edad y sexo
- Provincia de residencia
- Hábitos tóxicos (fumador activo independiente del número de cigarrillos e índice paquetes-año, bebedor activo > 25 g/día o > 2 o 3 Unidades de Bebida Estándar (UBE))
- Localización de la neoplasia maligna
- Presencia de metástasis ganglionares o a distancia
- Tratamiento antitumoral en los 6 meses previos a la infección por SARS-CoV2 (quimioterapia, radioterapia, cirugía, hormonoterapia, inmunoterapia, tratamiento paliativo)
- Seguimiento por Servicio de Oncología Médica/Hematología y Hemoterapia del CAUSA (Sí, No (criterio de exclusión))
- ECOG: escala diseñada por Eastern Cooperative Oncology Group para la valoración general del paciente con cáncer (*Ver en Anexos*)

- Comorbilidades de interés:
  - Diagnóstico de hipertensión arterial esencial
  - Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
  - Sobrepeso u obesidad de cualquier grado
- Tratamiento anticoagulante crónico
- Tratamiento inmunosupresor simultáneo a la infección por SARS-CoV2
- Fecha de ingreso en el Servicio de Medicina Interna del CAUSA
- Fecha de PCR positiva para SARS-CoV2
- Días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario
- Síntomas de interés recogidos al ingreso:
  - Disnea
  - Tos
  - Fiebre
  - Ageusia/anosmia
  - Clínica gastrointestinal de cualquier tipo
- Presencia de neumonía en las pruebas de imagen al ingreso hospitalario
- Presencia de tromboembolismo en las pruebas de imagen al ingreso hospitalario
- Resultados analíticos de interés al ingreso:
  - Número de linfocitos
  - Valor de LDH
  - Valor de Ferritina
  - Valor de Proteína C Reactiva (PCR)
  - Valor de Procalcitonina
  - Valor de Interleucina-6
- Oxigenoterapia suplementaria
- Ventilación mecánica no invasiva
- Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos
- Tratamientos de interés durante el ingreso (*Ver protocolo de tratamiento en Anexos*):
  - Bolos de corticoesteroides
  - Tratamiento inmunomodulador (Tocilizumab, Sarilumab, Anakinra)
  - Antibioterapia
- Tipo de alta médica (alta a domicilio, traslado a otro centro, fallecimiento)
- Fecha de alta médica

## 6. Método de análisis estadístico

La construcción de una base de datos con las variables sociodemográficas, clínicas y diagnósticas de la muestra descrita se realizó con el editor de datos y programa estadístico IBM SPSS statistics® en su edición número 25.

En cuanto al análisis de variables, se ha empleado estadístico descriptivo, con media y desviación estándar, o mediana y percentiles, según la distribución, para el análisis de variables cuantitativas continuas y discretas. Se recurre a la regresión lineal y correlación lineal de Pearson para la comparación de variables cuantitativas. La prueba T de student para muestras independientes y la prueba ANOVA se aplican para la comparación de variables categóricas y cuantitativas, según el número de categorías que se adjudiquen. Para la comparación de variables cualitativas se emplea la prueba Xi-cuadrado y la comparación de proporciones. Y, el análisis de supervivencia se realiza con Kaplan-Meier por Long Rank.

## 7. Aspectos éticos

Para la realización de este proyecto de fin de máster se han revisado las historias clínicas/bases de datos de los pacientes incluidos en la muestra. En ninguno de los casos se ha introducido, modificado o suprimido datos de los sistemas de información, y la realización de este ensayo no ha supuesto un contacto directo con los pacientes para obtener información adicional. Las historias clínicas pertenecen a pacientes hospitalizados a cargo del Servicio de Medicina Interna, del que forma parte el alumno del máster, y al Servicio de Oncología Médica, al que pertenece el tutor del mismo. Todos los datos se han anonimizado o codificado, suprimiéndose la identificación personal.

Se trata de un ensayo únicamente con objetivo docente, no existiendo conflictos de intereses. El estudiante y el tutor están obligados a mantener absoluta confidencialidad y reserva sobre cualquier dato de carácter personal que pudiera conocer con ocasión de la realización del trabajo. No obstante, se ha remitido el proyecto al Comité de Ética de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca para su evaluación, con código de referencia CEIm: PI 2021 04 758.

## **RESULTADOS**

## 1. Descripción de la muestra

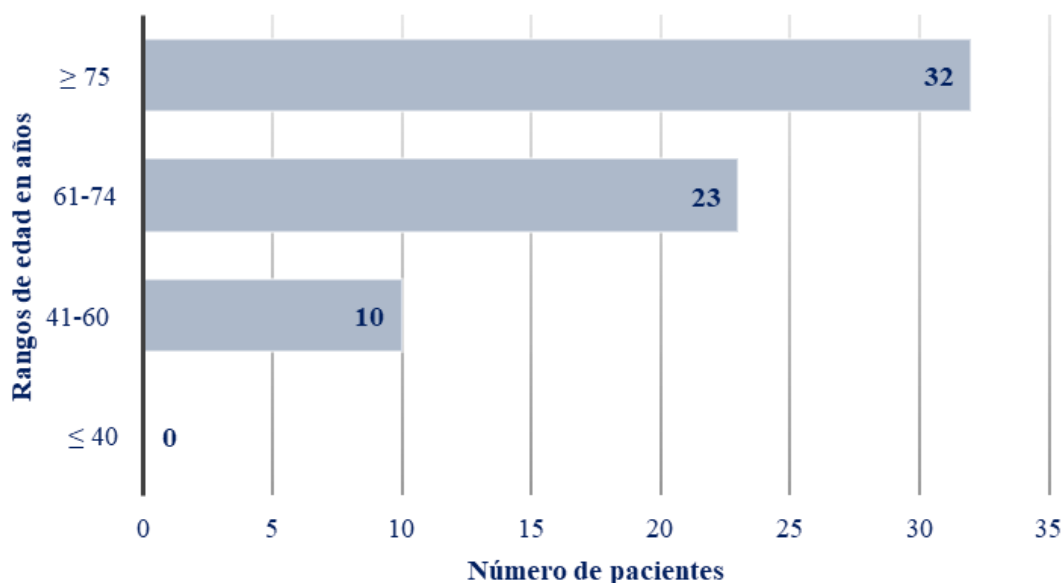
Se analizaron un total de 65 pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión de los establecidos en este estudio. A modo de resumen, la muestra está representada por todos los pacientes con cáncer activo en seguimiento médico, que presentaron enfermedad por SARS-CoV2 moderada o grave durante el primer brote de la pandemia COVID-19, requiriendo ingreso hospitalario en un centro sanitario concreto del territorio español.

## 2. Características de los pacientes de la muestra

### 2.1. Factores biológicos: edad y sexo

De los 65 pacientes que se incluyeron en el estudio, 42 pacientes eran varones (64,6%) y 23 eran mujeres (35,4%), con una relación aproximada 2:1. La edad media de los pacientes fue de 72 años, con una desviación estándar de 12,04 años, con edades comprendidas entre los 41 y los 93 años. El 49% de los pacientes analizados tenía más de 75 años (gráfico 1).

*Gráfico 1.* Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según rangos de edad.



La totalidad de los pacientes residían en la provincia de Salamanca (Castilla y León, España) y estaban en seguimiento médico por el Servicio de Oncología Médica o de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

### 2.2. Particularidades de la enfermedad tumoral

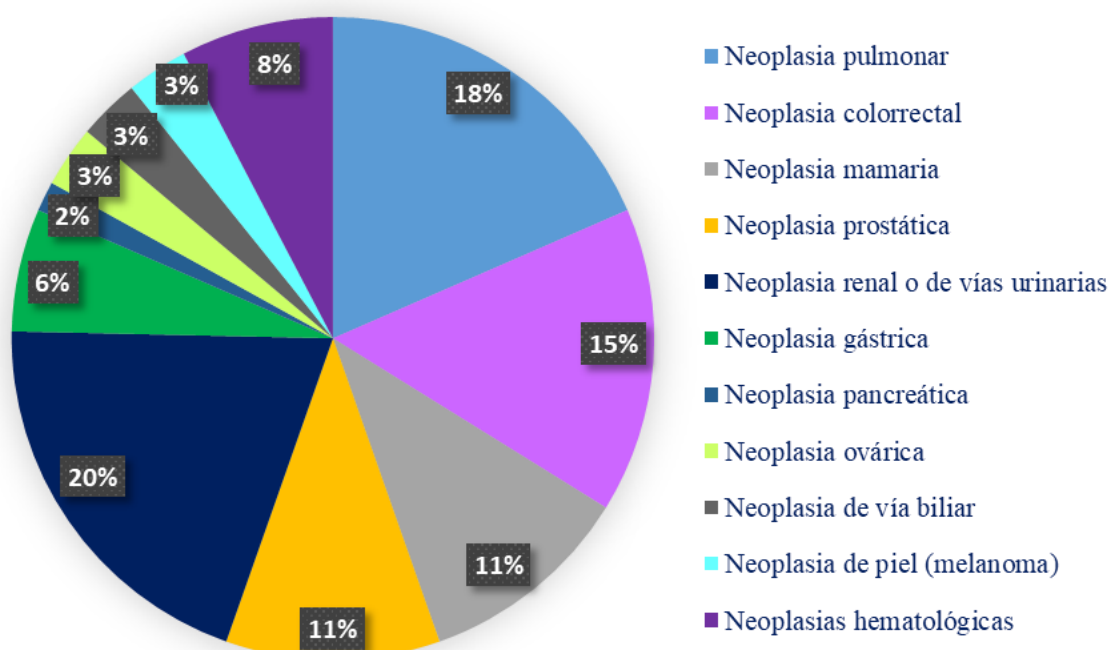
Todos los pacientes que se analizaron en este ensayo habían sido diagnosticados de una neoplasia maligna con anterioridad al ingreso hospitalario por enfermedad por SARS-



CoV2, incluyéndose en la base de datos con independencia del subtipo de tumor y del tratamiento realizado.

De los 65 analizados, 13 pacientes presentaban neoplasia renal o de vías urinarias (20%), 12 pacientes había sido diagnosticados de neoplasia pulmonar (18,5%), 10 pacientes tenían una neoplasia colorrectal (15,4%), seguidos por los tumores de mama y próstata, con una representación del 10% respectivamente, y por las neoplasias hematológicas (5%) en sexto lugar (gráfico 2).

Gráfico 2. Porcentaje de pacientes según subtipo de enfermedad tumoral.



16 pacientes de los estudiados (24,6%) presentaban enfermedad tumoral localmente avanzada o avanzada con presencia de metástasis linfáticas y/o hematógenas. La media de edad de los pacientes con enfermedad metastásica fue de 68,1 años, y en la distribución por sexos, el 50% eran varones. El paciente más joven con enfermedad tumoral avanzada tenía 43 años (tabla 1).

Los tumores que con más frecuencia se encontraban en estadio metastásico fueron la neoplasia pulmonar, renal o de vías urinarias, colorrectal y de ovario, seguidas con un caso cada una, los cánceres de páncreas, vía biliar y gástrico (gráfico 3).

Gráfico 3. Número de casos de enfermedad metastásica según subtipo de neoplasia.

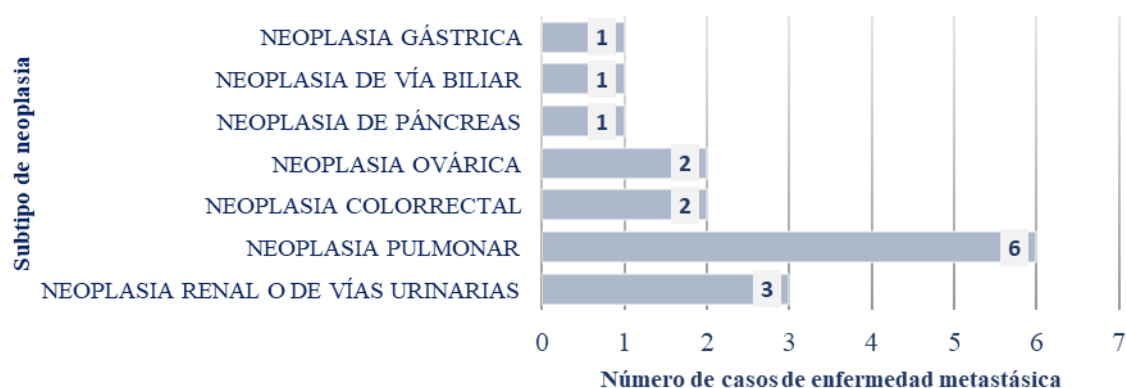


Tabla 1. Distribución de los subtipos de tumor, edad media y número de casos de enfermedad tumoral metastásica según localización de la neoplasia.

Tipo de tumor	Número de casos (% muestra)	Edad media (DS)	Enfermedad metastásica (nº de casos)
Neoplasia renal o de vías urinarias	13 (20%)	74,5 años (DS 10,3)	3
Neoplasia pulmonar	12 (18,5%)	71,1 años (DS 13,5)	6
Neoplasia colorrectal	10 (15,4%)	73,6 años (DS 11,9)	2
Neoplasia mamaria	7 (10,8%)	73,1 años (DS 15,8)	0
Neoplasia prostática	7 (10,8%)	73,5 años (DS 10,9)	0
Neoplasias hematológicas	5 (7,7%)	70,8 años (DS 7,6)	0
Neoplasia ovárica	2 (3,1%)	64,5 años (DS 13,4)	2
Neoplasia de páncreas	1 (1,5%)	69 años	1
Neoplasia de vía biliar	2 (3,1%)	68 años (DS 21,2)	1
Neoplasia gástrica	4 (6,2%)	63,0 años (DS 17,7)	1
Neoplasia de piel (melanoma)	2 (3,1%)	77,5 años (DS 2,1)	0

### 2.3. Funcionalidad del paciente con cáncer estimada por *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

La escala ECOG (*ver en anexos*) valora las capacidades del paciente, exclusivamente oncológico, en su vida diaria, siendo una forma práctica de medir su funcionalidad y estado general.

En los gráficos 4 y 5 puede apreciarse el ECOG de los pacientes de forma global, y en cuanto a presencia o no de enfermedad metastásica, predominado la situación de ECOG 1.

Gráfico 4. Estimación del ECOG de los pacientes oncológicos estudiados.

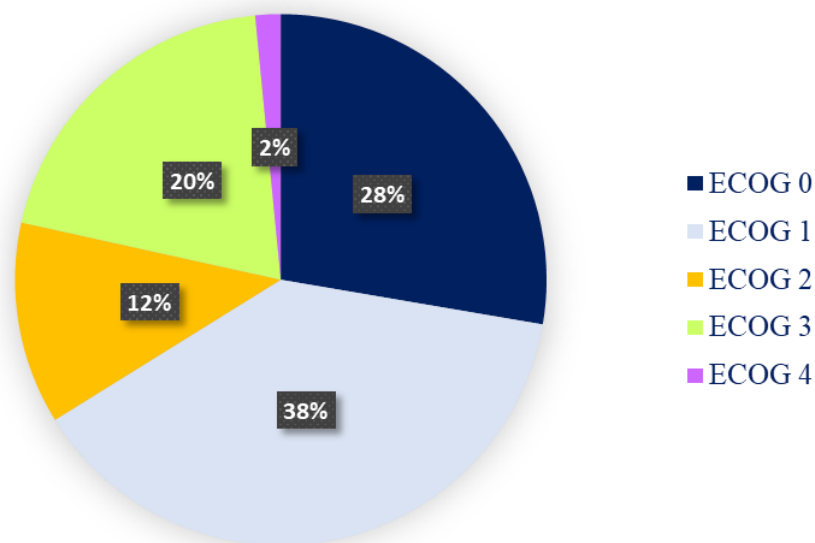
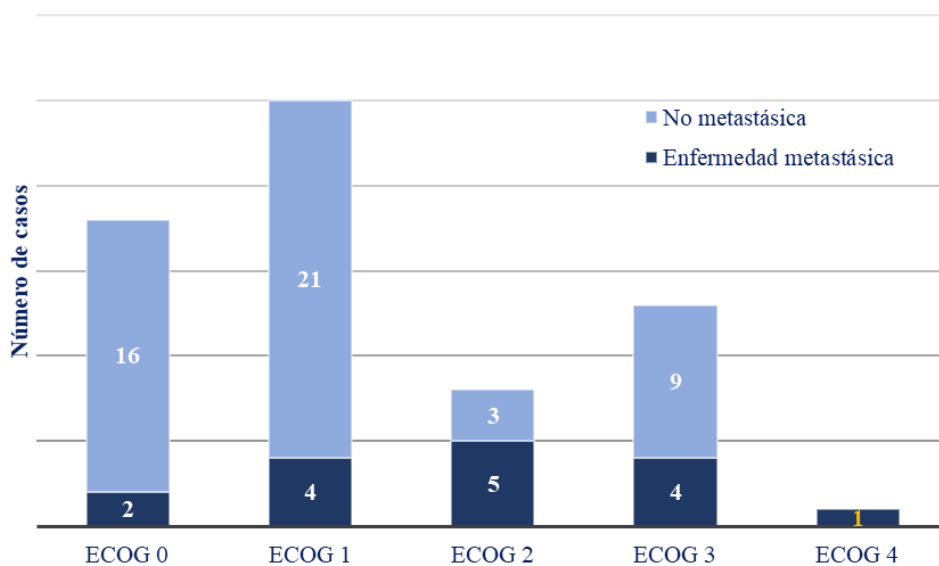


Gráfico 5. Distribución de la enfermedad metastásica y no metastásica según puntuación de ECOG.



## 2.4.Descriptiva del tratamiento antitumoral recibido

### 2.4.1. Tratamiento antitumoral con quimioterapia

De los 65 pacientes estudiados, 19 personas habían recibido tratamiento antitumoral con quimioterapia en alguna ocasión durante los 6 meses previos al ingreso por enfermedad por SARS-CoV2 (29,2%).

Lo más frecuente en este subgrupo fue presentar una neoplasia de pulmón; el 26,3% de los pacientes que recibieron quimioterapia tenía este diagnóstico, seguido de las

neoplasias renales o de vía urinaria (21,1%), colorrectal (15,8%) y las gástricas u ováricas, con porcentajes de 10,5%, respectivamente.

#### *2.4.2. Tratamiento antitumoral con radioterapia*

Del total de la muestra, 10 pacientes habían recibido tratamiento antitumoral con radioterapia en los 6 meses previos al ingreso hospitalario por enfermedad por SARS-CoV2 (15,4%). La edad media de este subgrupo fue de 70,5 años, siendo la mayoría varones (90%), habiendo solo una mujer entre las tratadas con radioterapia.

Las neoplasias que más frecuentemente habían sido tratadas con radioterapia fueron las prostáticas (30%), seguidas de las pulmonares (20%) y las renales o de vías urinarias (20%).

#### *2.4.3. Tratamiento antitumoral con cirugía*

La cirugía había sido el tratamiento antitumoral de 4 de los 65 pacientes analizados (6,15%) en los 6 meses previos al ingreso hospitalario por enfermedad por SARS-CoV2. En este subgrupo de tratamiento, la media de edad fue de 68,5 años, siendo la mitad de los pacientes varones, y la otra mitad, mujeres.

Las neoplasias que recibieron tratamiento quirúrgico con más frecuencia fueron las de origen colorrectal, seguidas de las gástricas y de las neoplasias renales o de vía urinaria.

#### *2.4.4. Otros tratamientos antitumorales*

En cuanto a la hormonoterapia como tratamiento antitumoral, 7 pacientes de los incluidos en este estudio la recibían en el momento del ingreso hospitalario por enfermedad por SARS-CoV2. El 57,1% de los tratados con hormonoterapia eran mujeres. La edad media de los pacientes con esta terapia era de 80,6 años.

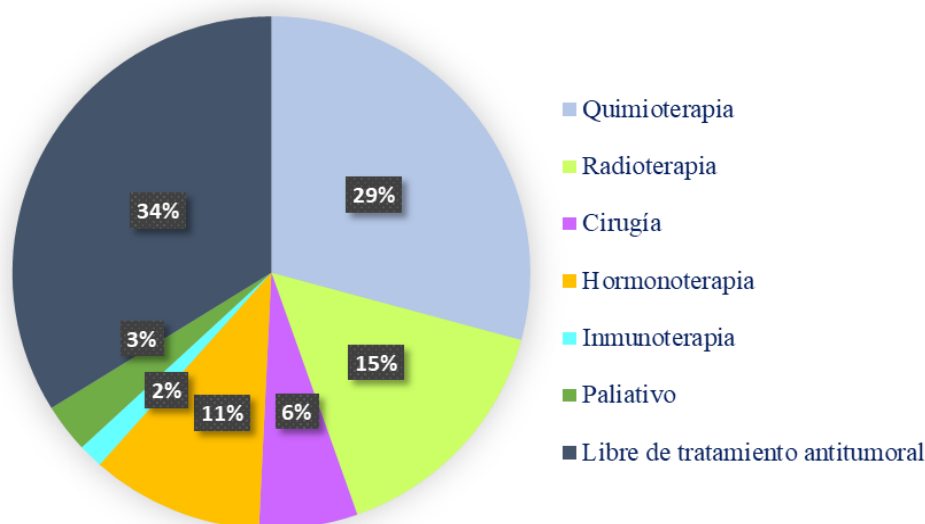
Todas las mujeres que recibían hormonoterapia presentaban como diagnóstico una neoplasia maligna de mama, y los varones, una neoplasia prostática.

Solo 1 paciente recibía inmunoterapia en el momento del ingreso por COVID-19. Se trataba de un varón, de 76 años, con diagnóstico de neoplasia maligna de pulmón. 2 casos del total de la muestra habían sido refractarios a tratamiento activo antitumoral, siendo derivados a la Unidad de Cuidados Paliativos del área de salud. Ambos pacientes eran varones, con edades de 53 y 75 años, y con neoplasia de vía biliar y pulmonar, respectivamente.

Y los 22 pacientes restantes no recibían tratamiento antitumoral en el período más cercano a la infección por SARS-CoV2. De ellos, 15 eran varones (68,2%), tenía una edad media de 77,1 años, con desviación estándar de 11,3 años, y edades comprendidas entre los 55 y 92 años.

En resumen, 41 pacientes de los analizados (63,1%) habían recibido algún tipo de tratamiento durante los 6 meses previos a la infección por SARS-CoV2, 2 pacientes habían sido derivados recientemente a Cuidados Paliativos (3,1%) y 22 pacientes (33,8%) estaban en seguimiento por Oncología Médica/Hematología, sin recibir tratamiento antitumoral 6 meses antes de presentar la enfermedad infecciosa (gráfico 6, tabla 2).

*Gráfico 6.* Distribución de la modalidad de tratamiento antitumoral recibido.



*Tabla 2.* Modalidad de tratamiento antitumoral recibido según subtipo de neoplasia y edad media de cada subtipo.

Modalidad de tratamiento antitumoral	Nº de pacientes (% muestra)	Edad media (DS)
Quimioterapia	19	65,1 años (DS 10,3)
Neoplasia pulmonar	5	
Neoplasia renal o de vías urinarias	4	
Neoplasia colorrectal	3	
Neoplasia gástrica	2	
Neoplasia de ovario	2	
Neoplasias hematológicas	1	
Neoplasia mamaria	1	
Neoplasia de piel (melanoma)	1	
Radioterapia	10	70,5 años (DS 8,1)
Neoplasia de próstata	3	
Neoplasia pulmonar	2	
Neoplasia renal o de vías urinarias	2	
Neoplasia colorrectal	1	
Neoplasia mamaria	1	

Neoplasias hematológicas	1	
Cirugía	4	68,5 años (DS 18,5)
Neoplasia colorrectal	2	
Neoplasia gástrica	1	
Neoplasia renal o de vías urinarias	1	
Hormonoterapia	7	80,6 años (DS 10,3)
Neoplasia mamaria	4	
Neoplasia prostática	3	
Inmunoterapia	1	
Neoplasia pulmonar	1	
Paliativo	2	
Neoplasia de vía biliar	1	
Neoplasia pulmonar	1	
Libre de tratamiento antitumoral	22	77,1 años (DS 11,3)
Neoplasia colorrectal	4	
Neoplasia renal o de vía urinaria	4	
Neoplasia prostática	3	
Neoplasias hematológicas	3	
Neoplasia pulmonar	3	
Neoplasia mamaria	1	
Neoplasia gástrica	1	
Neoplasia pancreática	1	
Neoplasia de vía biliar	1	
Neoplasia del piel (melanoma)	1	

### 2.5. Otras comorbilidades

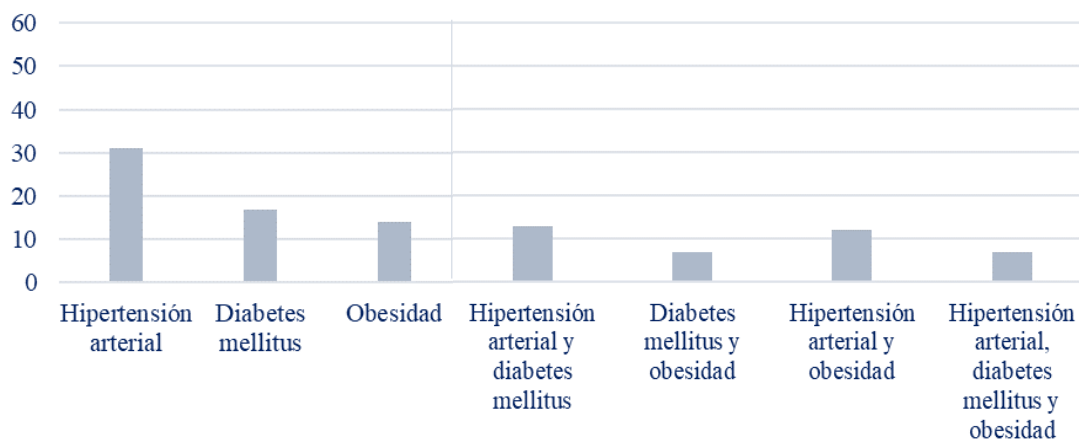
Un 47,7% de los pacientes de la muestra presentaban hipertensión arterial esencial en tratamiento, el 26,2% eran diabéticos, un 21,5% tenía recogido entre sus antecedentes personales, la obesidad. Solo 6 pacientes (9,2%) recibían tratamiento anticoagulante de forma crónica, la totalidad de ellos por presentar fibrilación auricular con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  (tabla 3).

*Tabla 3.* Distribución de las comorbilidades por edad media y sexo

	N de casos	Edad media (años)	Mujeres (%)
Hipertensión arterial esencial	31	76,4	41,9
Diabetes mellitus	17	73,7	35,3
Obesidad	14	78,8	71,4
Tratamiento anticoagulante crónico	6	71,8	66,7

A modo de resumen, casi el 50% de los pacientes de la muestra presentaban al menos dos factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial esencial, diabetes mellitus u obesidad). Un 11% presentaban los tres (gráfico 7).

Gráfico 7. Distribución de las comorbilidades.



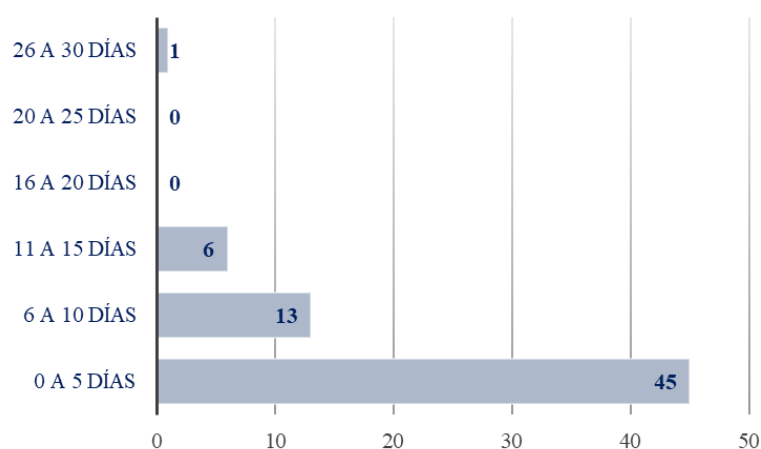
### 3. Características de la enfermedad por SARS-CoV2 en el paciente oncológico

Los 65 pacientes incluidos en el estudio precisaron ingreso hospitalario por presentar enfermedad por SARS-CoV2 moderada o grave. El 61,5% de la muestra ingresó en el Servicio de Medicina Interna del CAUSA durante el mes de marzo, el 38,5% durante el mes de abril, y no se registró ningún ingreso con los criterios de inclusión propuestos en el mes de mayo de 2020.

#### 3.1.Descriptiva de la semiología de la COVID-19 en el enfermo oncológico

La media de días sintomáticos hasta que el paciente requirió ingreso en el hospital fue de 5,3 días, con una desviación estándar de 4,9 días, habiendo enfermos que ingresaron el primer día tras el inicio de los síntomas, y otros que lo hicieron en el día 30 de evolución. El 89% de los pacientes ingresaron en algún momento de los primeros 10 días de clínica (gráfico 8).

Gráfico 8. Distribución de los ingresos por rangos de días de evolución clínica.

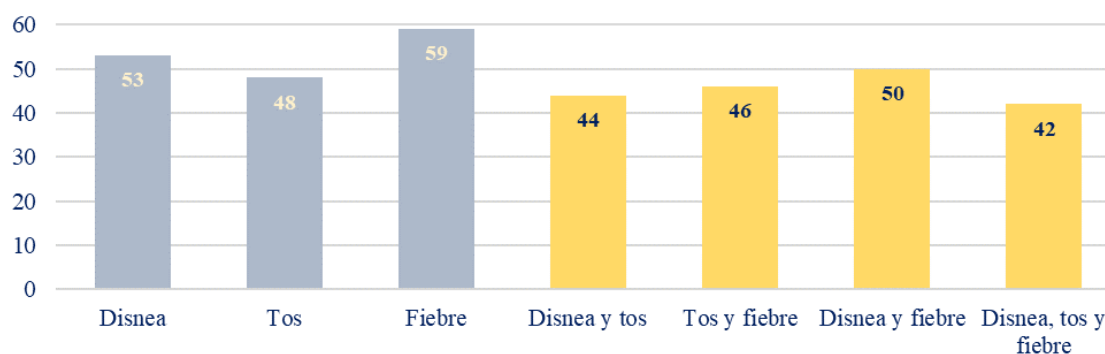


El 81,5% de los pacientes presentaba sensación disneica con independencia del grado en el momento del ingreso hospitalario, el 73,8% de los pacientes refería tos, un 90,8% de

los pacientes presentaba o había presentado fiebre mayor de 37,8 °C en su domicilio los días previos a su ingreso (gráfico 9).

La clínica gastrointestinal, consistente en vómitos y/o deposiciones líquidas, estaban presentes en el 16,9% de los pacientes que ingresaban, y la ageusia/disgeusia y la anosmia fueron los síntomas menos recogidos en las historias clínicas de los pacientes ingresados. Solo la presentaron un 1 y 3% de los pacientes, respectivamente. En el 4,6% los casos (3 pacientes) no se recogieron datos clínicos en la historia; en dos de los casos el paciente presentaba deterioro cognitivo moderado/avanzado que impidió la anamnesis y en el tercer caso, el paciente ingresaba en estado comatoso.

*Gráfico 9.* Descriptiva de los síntomas y signos de la enfermedad por SARS-CoV2 referidos



### 3.2.Particularidades de las pruebas diagnósticas de la COVID-19 en el paciente oncológico

El 98,5% de los pacientes presentaban infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax al ingreso hospitalario, la mayoría consistente en opacidades pulmonares bilaterales con patrón en vidrio deslustrado y con predominio en áreas inferiores y periféricas del parénquima pulmonar, datos compatibles con neumonía vírica. Solo un paciente (1,5% de la muestra) no presentaba neumonía en la radiografía de tórax, pero había sido diagnosticado de tromboembolismo pulmonar agudo de ramas segmentarias en contexto de enfermedad por SARS-CoV2.

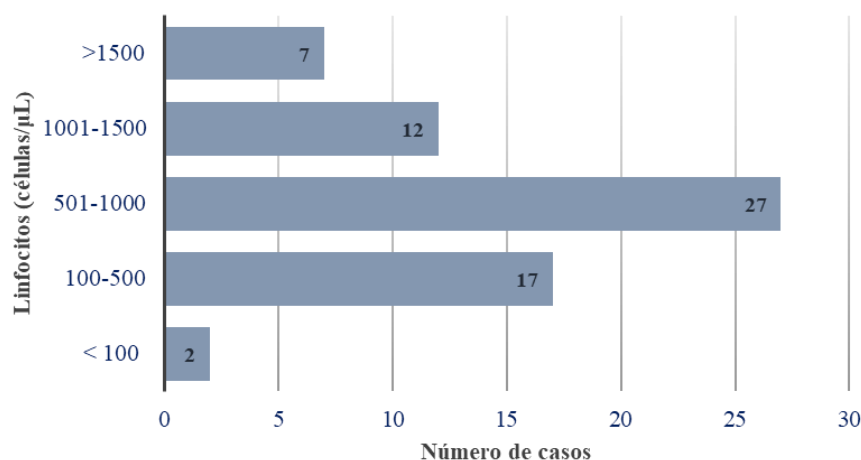
- **Recuento de linfocitos**

46 pacientes de los analizados (70,8% del total) presentaban linfopenia en el momento del ingreso (linfocitos < 1000 células/ $\mu$ L), cifra que aumenta hasta 53 pacientes (81,5% de la muestra) si consideramos linfopenia a cifras menores a 1200 células/mL, rango



inferior marcado por el laboratorio de referencia del hospital de ingreso (gráfico 10). Dos de estos pacientes (3,1%) presentaban una cifra de linfocitos < 100 células/ $\mu$ L.

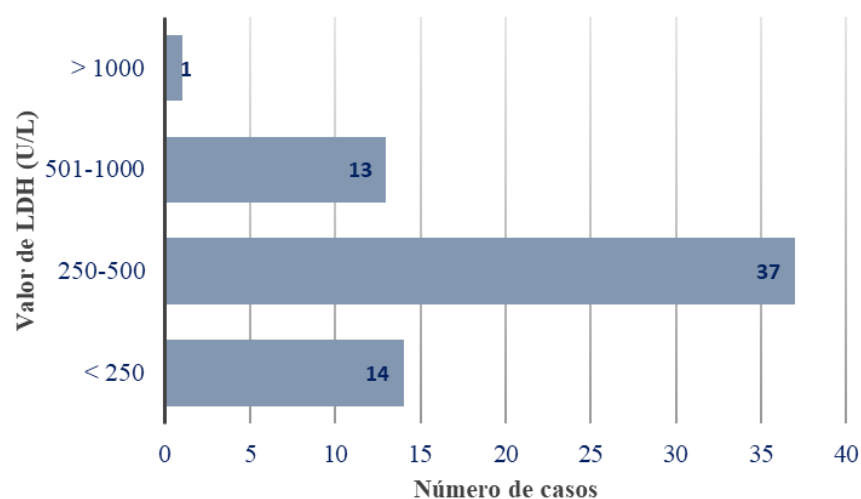
Gráfico 10. Cifras de linfocitos en el paciente oncológico con COVID-19



- Valores de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH)

Un 78,5% de los pacientes de la muestra (51 casos) presentan valores de LDH por encima del rango de la normalidad (> 250 U/L). 14 pacientes (21,5% del total de la muestra) tenía cifras de LDH mayor a 500 U/L, y un paciente presentó incluso una cifra de LDH > 1000 U/L. Casi el 22% de la muestra mantenía cifras de LDH dentro del rango de la normalidad (gráfico 11).

Gráfico 11. Valores de LDH en el paciente oncológico con COVID-19



- Valores de la proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina

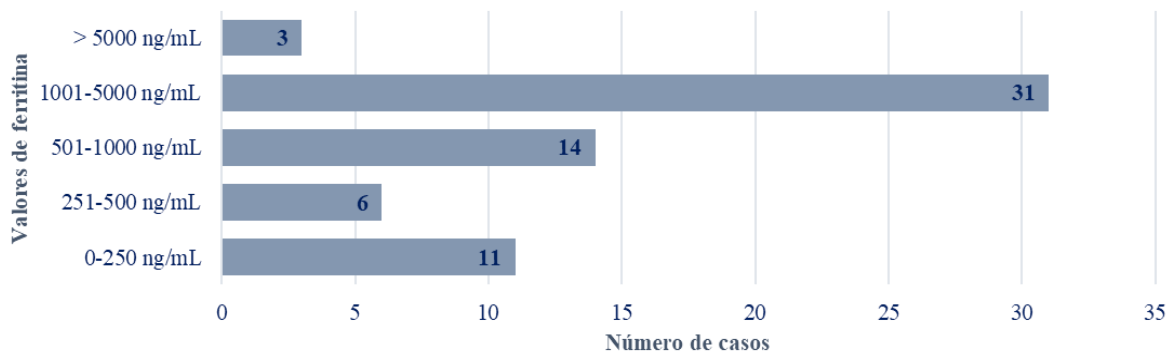
El 98,5% (64 pacientes de los 65 analizados) presentaban una cifra de proteína C reactiva elevada (> 0,5 mg/dL). Los valores de procalcitonina estaban aumentados en 13 pacientes

de los incluidos en la muestra (20%), con cifra superior a 0,5 ng/mL según límite superior de la normalidad del laboratorio de referencia.

- **Valores de la cifra de ferritina**

Del total de la muestra, 54 pacientes presentaban valores de ferritina elevados (> 300 ng/mL en varones, > 200 ng/mL en mujeres). Hasta 34 de estos pacientes presentan cifras de ferritina superiores a 1000 ng/mL (gráfico 12).

*Gráfico 12. Valores de ferritina en el paciente con cáncer y COVID-19*



- **Valores de la interleucina-6 (IL6)**

El 18,5% de los pacientes tenía una cifra de interleucina-6 elevada, por encima de 40 pg/mL. En 31 pacientes (47,7% de los casos incluidos) no se determinó la interleucina-6 al ingreso o antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. En 22 pacientes (33,8% de los casos), la determinación de IL-6 estuvo entre los rangos de la normalidad.

### 3.3.Descriptiva del tratamiento recibido por el enfermo oncológico con enfermedad por SARS-CoV2

- **Oxigenoterapia suplementaria y ventilación mecánica no invasiva en el paciente oncológico con COVID-19**

El 95,4% de los pacientes precisó oxigenoterapia suplementaria al ingreso hospitalario por enfermedad por SARS-CoV2. El 66,1% de estos pacientes eran varones, y los tumores malignos que presentaron con mayor frecuencia fueron el pulmonar (19,4%), el renal o de vías urinarias (19,4%) y el colorrectal (16,1%).

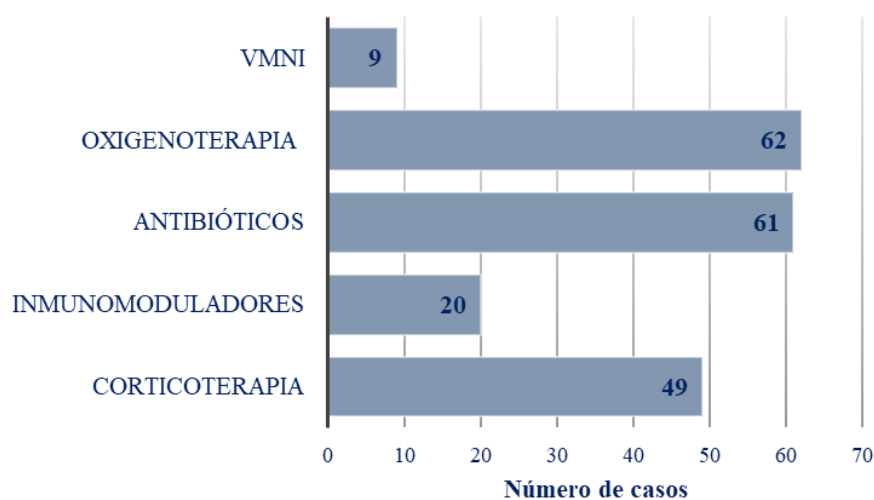
9 pacientes de los incluidos en la muestra (13,8%) precisaron soporte respiratorio con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en la Unidad de Cuidados Respiratorio Intermedios (oxigenoterapia de alto flujo o dispositivo de presión positiva en dos niveles).

Los cánceres que con más frecuencia precisaron de este soporte fueron el pulmonar, el renal o de vías urinarias y el colorrectal (gráfico 13).

- Tratamiento corticoideo, inmunomodulador y antibiótico en el paciente oncológico con COVID-19

El 75,4% de los pacientes fueron tratados con corticoides durante el ingreso hospitalario, el 30,8% de los pacientes precisó tratamiento inmunomodulador (Tocilizumab, Anakinra, Sarilumab) durante el ingreso por neumonía por SARS-CoV2. Las neoplasias malignas que padecían con mayor frecuencia entre los tratados con inmunomoduladores fueron las hematológicas (20%), las de pulmón, próstata y renal o de vías urinarias.

Gráfico 13. Alternativas terapéuticas en el paciente oncológico con COVID-19



Por otro lado, hasta en el 93,8% de los pacientes se prescribió tratamiento antibiótico de amplio espectro durante su estancia hospitalaria.

- Cuidados Intensivos en el paciente oncológico con COVID-19

5 pacientes de los incluidos en el estudio (7,7%) precisaron traslado a Medicina Intensiva durante su ingreso hospitalario. Tenían una edad media de 63 años, con desviación estándar de 5,4 años, y edades comprendidas entre los 57 y 70 años. Entre ellos:

- Un varón de 58 años, con neoplasia prostática localizada, que había recibido tratamiento con radioterapia, y precisó soporte ventilatorio en Medicina Intensiva, falleciendo durante su estancia hospitalaria.

- Un varón de 65 años, con neoplasia de vías urinarias no metastásica, que había recibido tratamiento con radioterapia, y precisó soporte ventilatorio en Medicina Intensiva, recibiendo el alta médica tras 26 días de ingreso.
- Una mujer de 65 años, con neoplasia hematológica, que no había recibido tratamiento oncológico reciente, y que precisó soporte ventilatorio en Medicina Intensiva, recibiendo el alta médica tras 12 días de ingreso.
- Un varón de 57 años, con neoplasia de pulmón no metastásica, con cirugía previa, que no había recibido tratamiento oncológico reciente, y que precisó soporte ventilatorio en Medicina Intensiva, falleciendo durante su estancia hospitalaria.
- Un varón de 70 años, con neoplasia de vías urinarias no metastásica, que no había recibido tratamiento oncológico reciente, y que precisó soporte ventilatorio en Medicina Intensiva, recibiendo el alta médica tras 78 días de ingreso.

Se trataba de pacientes jóvenes, sin otras comorbilidades, con tumores localizados, la mayoría en seguimiento médico, sin tratamiento antitumoral activo.

#### 4. Análisis de supervivencia del paciente oncológico con enfermedad por SARS-CoV2 moderada o grave

El 52,3% de los pacientes de la muestra (31 pacientes) fallecieron durante el ingreso hospitalario con enfermedad por SARS-CoV2, como diagnóstico principal. Estos pacientes tenían una edad media de 78 años, con desviación estándar de 11 años, y edades comprendidas entre los 53 y 93 años. 21 de ellos eran varones. Los pacientes que más fallecieron fueron los que padecían cáncer de pulmón y colorrectal. La mediana de supervivencia global durante el tiempo de seguimiento fue de 22 días, con un mínimo de 16,2 días y un máximo de 27,8 días. El 26,3% de los pacientes que habían recibido quimioterapia y presentaban enfermedad por el nuevo coronavirus fallecieron durante el ingreso (gráfico 14).

En cuanto la supervivencia por sexos durante el tiempo de seguimiento, la mediana de supervivencia de las mujeres fue de 19 días, con un mínimo de 14 días y un máximo de 24 días. Entre los varones, la mediana de supervivencia global fue de 24 días, con un mínimo de 7,8 días y un máximo de 40 días (gráfico 15).

La mediana de días de estancia hospitalaria fue de 12 días, con un mínimo de 1 día de ingreso y un máximo de 78 días de estancia hospitalaria.

Gráfico 14. Análisis de supervivencia global de los pacientes oncológicos con enfermedad por SARS-CoV2

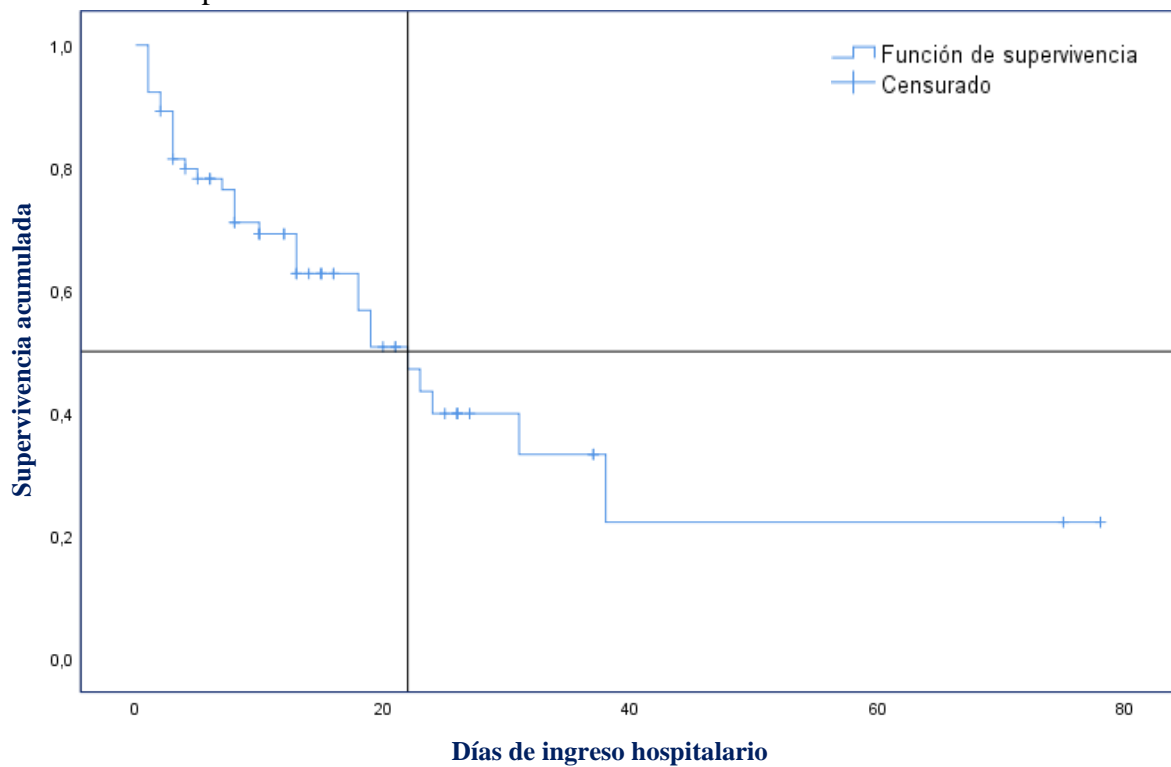
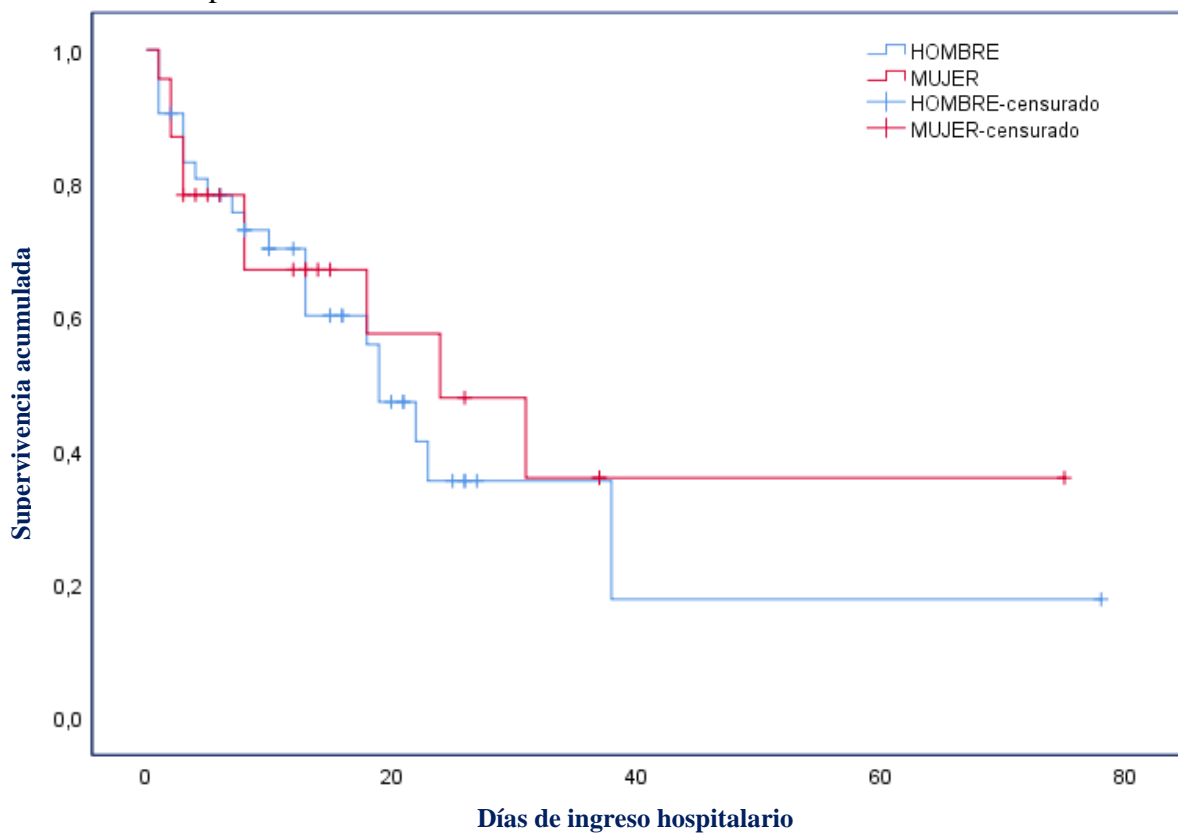


Gráfico 15. Análisis de supervivencia por sexo de los pacientes oncológicos con enfermedad por SARS-CoV2



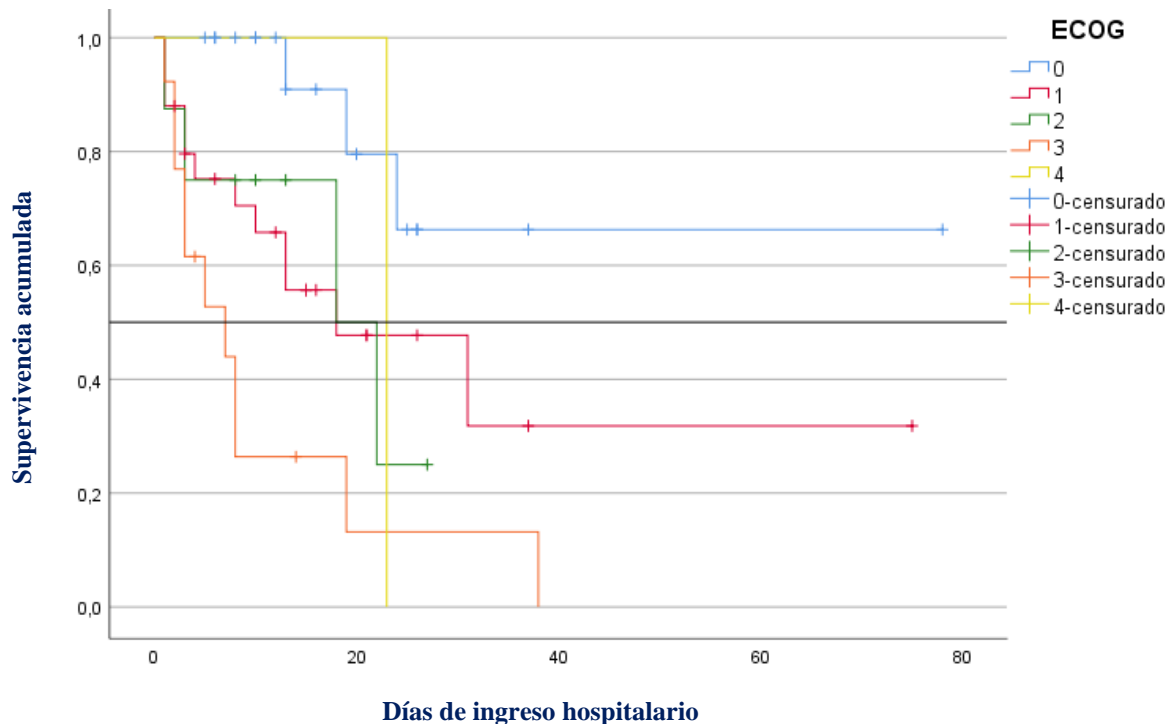
## 5. Análisis multifactorial de la mortalidad de la enfermedad por SARS-CoV2 en el paciente oncológico

La edad media de los pacientes oncológicos que fallecieron durante el ingreso hospitalario por enfermedad por SARS-CoV2 (M = 77,9, DS = 11,1, n = 31) fue significativamente mayor que la de los pacientes oncológicos que recibieron el alta médica (M = 66,6, DS = 10,3, n = 34) con  $p < 0.05$ .

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de tumores malignos y la mortalidad asociada a la enfermedad por el nuevo coronavirus, ni entre la extensión de la enfermedad tumoral y el fallecimiento por la infección. Tampoco las hubo entre la mortalidad asociada a la COVID-19 y el tratamiento antitumoral recibido. Es probable que el pequeño número muestral y la variabilidad de neoplasias malignas incluidas en el estudio no permita obtener resultados concluyentes en este aspecto.

Los pacientes con ECOG más alto tuvieron más días de ingreso hospitalario y mayor mortalidad que aquellos con ECOG 0-1, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) (gráfico 16).

*Gráfico 16.* Análisis de supervivencia por ECOG de los pacientes oncológicos con enfermedad por SARS-CoV2



Las cifras de LDH y ferritina fueron significativamente más elevadas en los pacientes oncológicos que fallecieron durante el ingreso hospitalario por neumonía vírica, en comparación con los que recibieron el alta médica ( $p < 0.05$ ). No se encontraron diferencias relevantes en ambos grupos en relación a los niveles de proteína C reactiva e interleucina 6.

El modelo de regresión lineal para conocer qué factores han podido influir en la supervivencia del paciente oncológico con enfermedad por SARS-CoV2 no ha resultado representativo por el alto número de variables y el pequeño número muestral.

## DISCUSIÓN



### *Vulnerabilidad, mortalidad y estancia hospitalaria del paciente con cáncer y COVID-19*

Desde el inicio de la epidemia en una provincia de China, en diciembre de 2019, la enfermedad respiratoria aguda causada por el nuevo coronavirus se ha extendido por todo el mundo, afectando a más de 240 países, declarándose pandémico en marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud. En el momento de escribir estas líneas, los contagios por la COVID-19 siguen al alza en más de 30 países, con más de 156 millones de contagios reportados y aproximadamente 3,5 millones de muertes a causa de esta enfermedad infecciosa.

Los factores de riesgo para enfermedad grave por el nuevo coronavirus se han descrito a lo largo de su trayectoria. Las personas mayores de 60 años, con patología que provoque inmunosupresión o que presenten inmunodeficiencias congénitas, que sufren enfermedades crónicas o varias patologías a la vez, incluidos los factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes mellitus, la obesidad y la hipertensión arterial, o simplemente que residen en residencias geriátricas o que trabajan en instituciones cerradas, podrían considerarse grupos de riesgo. En términos generales, la gravedad sintomática de la infección por SARS-CoV2 parece variar con la edad y la presencia de comorbilidades<sup>21</sup>.

Durante la pandemia por COVID-19, los pacientes oncológicos se han considerado un grupo altamente vulnerable debido a la afectación de su sistema inmunológico a causa, tanto de la enfermedad neoplásica, ya sea estable o en progresión, como al tratamiento contra el cáncer. Además, dada la existencia de transmisión nosocomial de SARS-CoV2 existente en las unidades hospitalarias, estos pacientes son más propensos a la infección por el nuevo coronavirus, porque precisan visitar los hospitales con regularidad para su recibir tratamiento y seguimiento<sup>21</sup>.

Un estudio retrospectivo<sup>22</sup> con 218 pacientes con cáncer y COVID-19 de un solo centro médico de la ciudad de Nueva York informó de que la mortalidad general superó el 25%, siendo entre 2-3 veces mayor que la mortalidad de los pacientes oncológicos sin infección por coronavirus. En nuestro estudio, el 52,3% de los pacientes de una muestra de enfermos oncológicos con COVID-19 fallecieron durante el ingreso hospitalario a causa de la enfermedad por SARS-CoV2 como diagnóstico principal. Se trata de un dato superior al registrado en el grupo total de pacientes hospitalizados durante el mismo periodo de tiempo con infección por SARS-CoV2, que fue aproximado al 20% de

defunciones. La edad media de los pacientes de nuestro estudio era discretamente mayor que la de los pacientes del ensayo descrito, sin existir grandes diferencias en cuanto a enfermedad metastásica. Si bien, mayor porcentaje de pacientes recibieron soporte ventilatorio en Medicina Intensiva o en una Unidad de Cuidados intermedios en comparación con nuestro estudio. La alta tasa de ingresos hospitalarios por neumonía vírica secundaria al nuevo coronavirus registrada en los primeros dos meses de la pandemia en nuestra área de estudio podría explicar, en parte, el limitado acceso a soporte ventilatorio debido al desbalance entre oferta y demanda.

Datos del estudio de cohorte del Consorcio de COVID-19 y cáncer (CCC19)<sup>23</sup>, que incluyó 1018 pacientes, también evidenció que la mortalidad y la enfermedad grave por el nuevo coronavirus era significativamente más alta en los pacientes con cáncer que en la población general.

De hecho, los pacientes con cáncer y COVID-19 presentaron estancias hospitalarias más prolongadas. En un estudio retrospectivo<sup>24</sup>, el 35,7% de los pacientes con estas características fueron dados de alta tras 13,5 días de hospitalización, el 35,7% permaneció en el hospital hasta 19 días. En nuestro estudio, la mediana de días de estancia hospitalaria fue de 12 días, con un mínimo de 1 día de ingreso y un máximo de 78 días de estancia hospitalaria.

#### *Particularidades del cáncer en la enfermedad por SARS-CoV2*

En un estudio de cohorte de 105 pacientes con cáncer realizado por Dai et al<sup>25</sup>, se informó de que la neoplasia maligna de pulmón era la histología más frecuente entre los pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV2, con 20,9% de casos, seguidos del cáncer gastrointestinal con un 12,3% de casos y del cáncer de mama, con un 10,4% de casos. En nuestro estudio, el tumor maligno más frecuente entre los pacientes hospitalizados por enfermedad por SARS-CoV2 fue la neoplasia renal o de vías urinarias en primer lugar, con un 20% de casos, seguida de la neoplasia maligna de pulmón con un 18,5% de casos y, en tercer lugar, las gastrointestinales, con un 15,4% de casos, lo que podría asemejarse a lo descrito en la literatura.

Otro estudio de cohorte con 28 pacientes con cáncer y COVID-19<sup>24</sup> determinó que, los pacientes con enfermedad oncológica en estadio IV, contaban con mayor porcentaje de infección por el nuevo coronavirus, hasta casi el 36% de casos, lo que sugiere que los pacientes con cáncer en etapas avanzadas pueden ser más susceptibles a la infección por

SARS-CoV2. En nuestro estudio, 16 pacientes hospitalizados con COVID-19 (un 24,6% de la muestra) presentaban enfermedad tumoral localmente avanzada o avanzada con presencia de metástasis linfáticas y/o hematógenas.

En cuanto al tratamiento antitumoral recibido, un estudio retrospectivo<sup>24</sup> de 28 pacientes con cáncer y COVID-19 encontró que el tratamiento contra el cáncer en algún momento de los 14 días previos al diagnóstico de la enfermedad infecciosa se asoció a mayor frecuencia de eventos clínicos graves en contexto de enfermedad por SARS-CoV2. Refieren además que, los pacientes sometidos a quimioterapia o a cirugía en el mes previo a la infección, tuvieron un riesgo significativamente mayor de eventos graves que aquellos que no recibieron quimioterapia o tratamiento quirúrgico reciente.

Otro estudio<sup>26</sup> de 205 pacientes con COVID-19 y cáncer mostró que la quimioterapia dentro de las 4 semanas previas a la aparición de los síntomas de infección y el sexo masculino fueron factores de riesgo de mortalidad. Los pacientes con cáncer y COVID-19 que recibieron inmunoterapia también presentaron mayores porcentajes de síntomas graves y muerte. Los pacientes que recibieron radioterapia no tuvieron un aumento significativo de la incidencia de eventos graves.

En nuestro estudio, 19 pacientes habían recibido tratamiento antitumoral con quimioterapia en alguna ocasión durante los 6 meses previos al ingreso por enfermedad por SARS-CoV2 (29,2%), 10 pacientes recibieron tratamiento antitumoral con radioterapia previo al ingreso hospitalario por enfermedad por SARS-CoV2 (15,4%), la cirugía había sido el tratamiento antitumoral de 4 de los 65 pacientes analizados (6,15%) y solo 1 paciente recibía inmunoterapia en el momento del ingreso por COVID-19. Es decir, el 52,3% recibía tratamiento antitumoral con algún esquema de los propuestos previo al ingreso hospitalario por COVID-19, la mayoría eran varones, con edad media superior a 65 años, lo que se asemeja a los resultados comentados en la literatura.

#### *Particularidades de la COVID-19 en el enfermo oncológico*

Un estudio retrospectivo<sup>24</sup> mostró que los síntomas más comunes de presentación de la enfermedad por SARS-CoV2 en pacientes oncológicos eran la fiebre, la tos seca y la fatiga. Los pacientes con neoplasia maligna de pulmón desarrollaban síntomas respiratorios mucho antes del diagnóstico de COVID-19, probablemente debido a la peor función pulmonar. En nuestro estudio, un 90,8% de los pacientes presentaba o había presentado fiebre > 37,8 °C en el momento del ingreso, el 81,5% de los pacientes

presentaba sensación disneica y un 73,8% refería tos. Otros signos y síntomas como la clínica gastrointestinal, consistente en vómitos y/o deposiciones líquidas, estaban presentes en el 16,9%, y la ageusia/disgeusia y la anosmia fueron los síntomas menos recogidos, un 1 y 3% de los pacientes, en probable relación con la escasa evidencia de los mismos en relación con la infección por SARS-CoV2 al inicio de la pandemia.

Entre los hallazgos radiográficos, las anomalías intersticiales y el patrón en vidrio deslustrado y broncograma aéreo fueron los más comunes en el paciente con COVID-19. Se han descrito datos bioquímicos característicos asociados a la enfermedad por SARS-CoV2. Un estudio demostró que el síndrome de liberación de citoquinas puede ser signo de progresión de la enfermedad infecciosa<sup>27</sup>. Los pacientes con COVID-19 presentaron niveles más altos de interleucina 6 y 10, así como menor número de linfocitos T CD4+ y CD8+, y los pacientes oncológicos con infección por el nuevo coronavirus presentaron recuentos sanguíneos similares<sup>27</sup>. La leucopenia, la elevación de la interleucina 6, ferritina y LDH fueron las alteraciones analíticas más características en los pacientes oncológicos ingresados por esta enfermedad infecciosa en nuestro centro.

El tratamiento sintomático más importante para la COVID-19 es la terapia suplementaria de oxígeno. Algunos estudios refieren que los pacientes oncológicos con enfermedad por SARS-CoV2 precisaron en mayor porcentaje oxigenoterapia<sup>24</sup>. La mayor proporción de pacientes con cáncer y COVID-19 que necesitaron oxígeno suplementario o ventilación mecánica podría estar en relación con la existencia de cuadros respiratorios más graves y con la inmunosupresión y la frecuente sobreinfección por otros patógenos. En nuestro estudio, el 95,4% de los pacientes precisó oxigenoterapia suplementaria al ingreso hospitalario por enfermedad por SARS-CoV2, y el 13,8% necesitó soporte respiratorio con ventilación mecánica no invasiva en una Unidad de Cuidados Respiratorio Intermedios.

En el momento actual, no se disponen de un fármaco antivírico específico para el tratamiento de la enfermedad por SARS-CoV2. Durante los meses de pandemia que se han sucedido, múltiples fármacos ya dispensados, han sido estudiados en relación a su beneficio en el tratamiento de la COVID-19. Entre ellos, el tratamiento con Remdesivir, Hidroxicloroquina, Tocilizumab, Lopinavir/Ritonavir, etc. Ningún fármaco antiviral ha producido ventajas en el tratamiento de la enfermedad por el nuevo coronavirus en pacientes oncológicos<sup>24,25</sup>.

El tratamiento con inmunoglobulina endovenosa podría ser prometedor en el paciente oncológico con COVID-19 debido al deficitario sistema inmune de estos enfermos. Si bien, los estudios en esta línea son escasos, con tamaños muestrales reducidos y falta de grupo control aleatorizado. En nuestro estudio, ningún paciente había recibido tratamiento con inmunoglobulinas.

La terapia antiinflamatoria se basa en la premisa de que la COVID-19 induce una tormenta de citoquinas, causando efectos graves sobre los tejidos. En algunos estudios controlados, abiertos, el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados con enfermedad por SARS-CoV2 resultó en una menor mortalidad a los 28 días entre los que recibieron oxigenoterapia y/o ventilación mecánica invasiva<sup>28</sup>.

En el caso del paciente oncológico, el uso de corticoides sigue siendo controvertido. Los pacientes oncológicos tienen mayor riesgo de infecciones oportunistas, y el uso de corticoides puede no ser efectivo para disminuir los síntomas de la infección. Un estudio demostró que los corticoides no reducen los eventos graves en el paciente con cáncer y COVID-19<sup>24</sup>. En nuestro estudio, el 75,4% de los pacientes fueron tratados con corticoides durante el ingreso hospitalario. De este subgrupo de pacientes, el 53% se recuperó y recibió el alta médica, y el 46% falleció en el hospital.

Se sabe que la interleucina 6 es una citoquina crítica involucrada en el cáncer y en la inflamación. Los altos niveles de interleucina 6 en el paciente con COVID-19 predicen enfermedad de mal pronóstico. Tocilizumab es un anticuerpo dirigido contra el receptor de interleucina 6, aprobado para aliviar el síndrome de liberación de citoquinas inducida por la terapia CAR-T. En un estudio con 129 pacientes hospitalizados por COVID-19, los que recibieron Tocilizumab además del tratamiento estándar, fueron significativamente menos propensos a necesitar ventilación mecánica, con una mortalidad inferior a 14 días en relación a los que solo recibieron tratamiento estándar<sup>29</sup>. En nuestro estudio, el 30,8% de los pacientes precisó tratamiento inmunomodulador (Tocilizumab, Anakinra o Sarilumab) durante el ingreso por neumonía por SARS-CoV2. De los pacientes que precisaron esta medicación, el 65% se recuperó y recibió el alta médica y el 35% falleció durante el ingreso hospitalario.

## CONCLUSIÓN

- La media de edad de los pacientes oncológicos, así como su sexo, con predominio de varones afectos, y los síntomas principales presentados al diagnóstico de la infección por el nuevo coronavirus, consistente en fiebre, tos y sensación disneica, no presentaron diferencias en relación a lo recogido en la literatura en contexto de cáncer, ni tampoco con la población general.
- La mitad de los pacientes oncológicos que ingresaron afectos por la enfermedad causada por SARS-CoV2 fallecieron durante el ingreso hospitalario.
- Nuestro estudio no ha podido demostrar mayor tasa de mortalidad en los pacientes que recibieron quimioterapia durante los meses previos a la infección por SARS-CoV2.
- Las neoplasias malignas de pulmón, colorrectal y de mama fueron las más documentadas entre los pacientes hospitalizados por la COVID-19, coincidiendo con la literatura.
- La hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la obesidad fueron las comorbilidades predominantes entre los pacientes estudiados. Los factores de riesgo vascular están ampliamente documentados como factor de riesgo para la enfermedad grave por el nuevo coronavirus.
- El aumento de los índices inflamatorios está estrechamente relacionado con la tormenta de citoquinas generada por la enfermedad, que se traduce de igual modo en la población general.
- El tratamiento antiviral frente a la COVID-19 es controvertido. No se registraron mejores datos en cuanto a mortalidad en los pacientes con cáncer y COVID-19 tratados con corticoterapia. Casi la totalidad de los pacientes precisaron oxigenoterapia, donde un escaso porcentaje fue subsidiario de manejo con ventilación mecánica invasiva y no invasiva, una cifra inferior a lo referido en la literatura.
- Nuestro estudio tiene un tamaño muestral limitado y, por tanto, no podemos extraer importantes conclusiones. Lo cierto es que en la literatura el número y la calidad de los estudios en pacientes oncológicos con infección por SARS-CoV2 es escasa, con tamaños muestrales pequeños, información clínica limitada, alta heterogeneidad de tumores y de estadios tumorales, distintas líneas de tratamiento y otras comorbilidades asociadas.

La investigación clínica continúa en curso a distintos niveles dada la extensa propagación de esta enfermedad infecciosa y el desafío que supone abordar una entidad desconocida en el paciente oncológico.



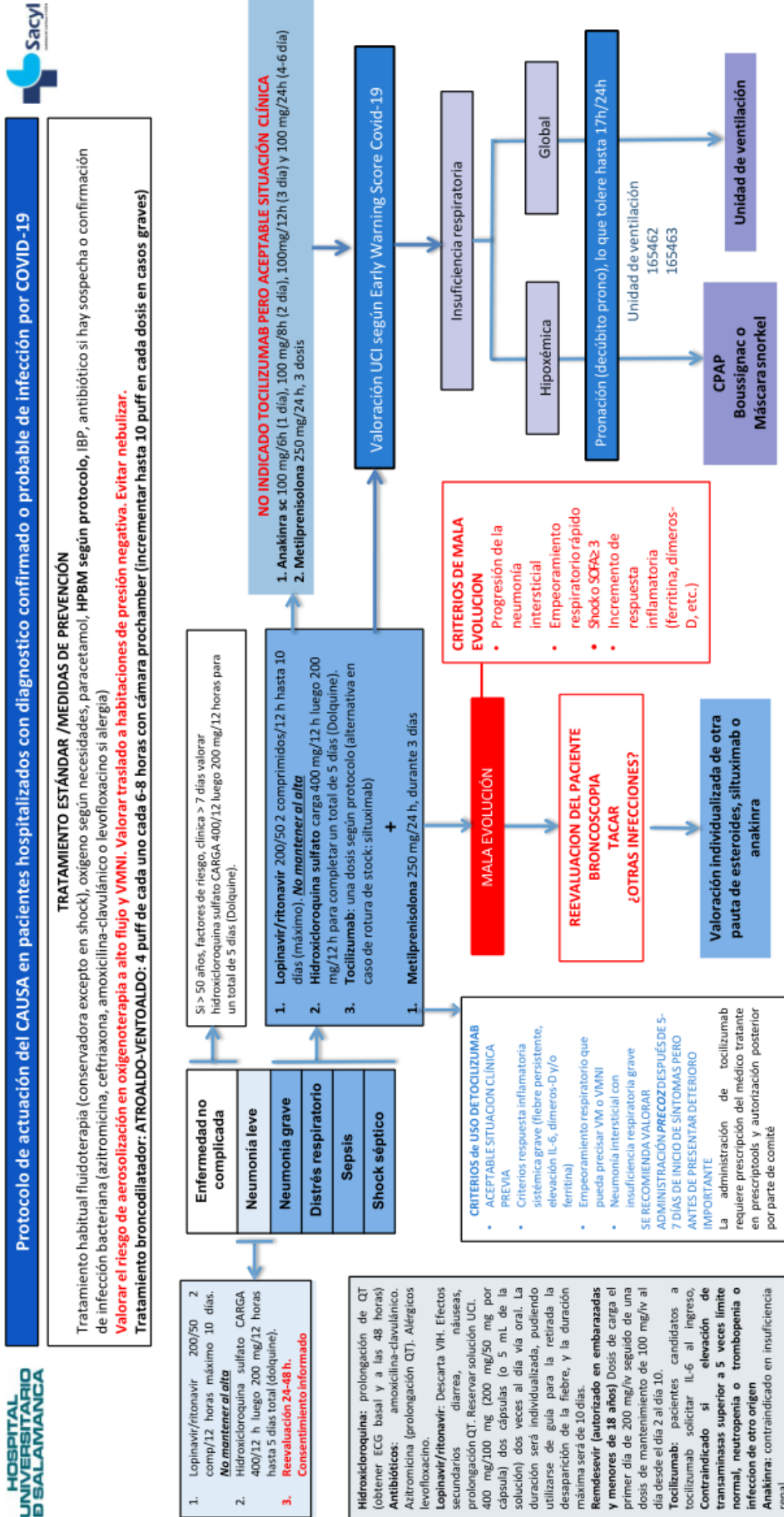
## **ANEXOS**

## ESCALA ECOG

### CLASIFICACIÓN EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)

<b>GRADO</b>	<b>ECOG</b>
<b>0</b>	ACTIVIDAD NORMAL, SIN RESTRICCIÓN NI AYUDA
<b>1</b>	ACTIVIDAD RESTRINGIDA, DEAMBULA
<b>2</b>	INCAPACIDAD PARA REALIZAR CUALQUIER ACTIVIDAD LABORAL. MENOS DEL 50% DEL TIEMPO ENCAMADO
<b>3</b>	CAPACIDAD RESTRINGIDA PARA LOS CUIDADOS Y EL ASEO PERSONAL. MÁS DEL 50% DEL TIEMPO ENCAMADO
<b>4</b>	INCAPACIDAD TOTAL. NO PUEDE CUIDAR DE SÍ MISMO. EL 100% DEL TIEMPO ENCAMADO
<b>5</b>	DIFUNTO

PROTOCOLO TERAPÉUTICO HOSPITALARIO PARA ENFERMEDAD POR SARS-COV2 ENTRE MARZO-MAYO DE 2020



## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1 García-Alamino JM. Aspectos epidemiológicos, clínica y mecanismos de control de la pandemia por SARS-CoV-2: situación en España. *Enfermería Clínica* 2021; **31**: 4–11.
- 2 Reina J. El SARS-CoV2, una zoonosis pandémica que amenaza el mundo. *Vacunas* 2020; **1**: 17–22.
- 3 Khan M, Adil SF, Alkathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M *et al.* COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules* 2021; **26**: 1–25.
- 4 Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; **104**: 246–251.
- 5 Casas-Rojo J, Antón-Santos J, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón J, Roy-Vallejo E *et al.* Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España. *Rev Clínica Española* 2020;1: **220**.
- 6 Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv* 2020; **1**: 1–26.
- 7 Ying-Ying Z, Yi-Tong M, Jin-Ying Z, Xiang X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; **17**: 1–2.
- 8 Chamorro-Martínez E, Tascón-Díez A, Ibá L, Vélez-Ossaba S, Borrueal S. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiología* 2021; **63**: 56–73.
- 9 Iglesias M, Benavent E, Murillo Ó, Luis J. Tratamientos farmacológicos de los pacientes con COVID19: interacciones e indicaciones. *Rev española Cardiol Supl* 2021; **20**: 33–39.
- 10 Wang Y, Zhang D, Du, G *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; **395**: 1569–1578.
- 11 Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and

- hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; **2**: 325–331.
- 12 Chaomin W, Xiaoyan CX, Yanping C, Xing Z, Sha X, Hanping H *et al*. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; **180**: 934–943.
- 13 INE. Las cifras del cáncer en España 2020 Hombres. *Soc Española Oncol Médica* 2020; **1**: 1–36.
- 14 Disis M. Oncology and COVID-19. *Jama* 2020; **324**: 1141–1142.
- 15 Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR *et al*. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; **395**: 1907–1918.
- 16 Ma J, Yin J, Qian Y, Wu Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center’s retrospective study. *J Infect* 2020; **81**: 318–356.
- 17 Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B *et al*. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020; **21**: 893–903.
- 18 Lee LYW, Cazier J, Starkey T, Briggs SEW, Arnold R, Bisht V *et al*. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2020; **21**: 1309–1316.
- 19 Lee L, Cazier J, Starkey T. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; **395**: 1919–1926.
- 20 Amador M, Matias-Guiu X, Sancho-Pardo G, Contreras Martinez J, de la Torre-Montero JC, Peñuelas Saiz A *et al*. Impact of the COVID-19 pandemic on the care of cancer patients in Spain. *ESMO Open* 2021; **6**: 100157.
- 21 Liu C, Zhao Y, Okwan-duodu D, Basho R, Cui X. COVID-19 in cancer patients:

- risk , clinical features , and management Risk of SARS-CoV-2 infection in cancer patients Clinical characteristics of cancer. *Cancer Biol Med* 2020; **1**: 1–9.
- 22 Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger MA. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov* 2020; **10**: 935–41.
- 23 Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM RD. Impacto clínico de COVID-19 en pacientes con cáncer(CCC19): un estudio de cohorte. *Lancet* 2020 2020; **395**: 1907–18.
- 24 Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang CR. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020; **31**: 894–901.
- 25 Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z *et al*. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2 : A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* 2020;1: 783–791.
- 26 Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol* 2020; **21**: e180.
- 27 Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X GL. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol* 2020; **189**: 428–37.
- 28 Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL LL. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med* 2020; **1**: 1–9.
- 29 No authors listed. Cytokine storm drugs move from CAR T to COVID-19. *Cancer Discov* 2020; **10**: OF8.

