

## La opinión del experto

### Impacto de la pandemia de Covid-19 sobre el diagnóstico y tratamiento de los pacientes onco-hematológicos: Un documento de opinión

**Bouza, E.<sup>1</sup>, Martín, M.<sup>2</sup>, Alés, J.E.<sup>3</sup>, Aragonés, N.<sup>4</sup>, Barragán, B.<sup>5</sup>, de la Cámara, R.<sup>6</sup>, Del Pozo, J.L.<sup>7</sup>, García-Gutiérrez, V.<sup>8</sup>, García-Sanz, R.<sup>9</sup>, Gracia, D.<sup>10</sup>, Guillem, V.<sup>11</sup>, Jiménez-Yuste, V.<sup>12</sup>, Martín-Delgado, M.C.<sup>13</sup>, Martínez, J.<sup>14</sup>, López, R.<sup>15</sup>, Rodríguez-Lescure, A.<sup>16</sup>, Ruiz Galiana, J.<sup>17</sup>, Sureda, A.M.<sup>18</sup>, Tejerina-Picado, F.<sup>19</sup>, Trilla, A.<sup>20</sup>, Zapatero, A.<sup>21</sup>, Palomo, E.<sup>22</sup>, San-Miguel, J.<sup>23</sup>**

**1.- CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), España. Patrono de la Fundación de Ciencias de la Salud. Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid.**

**2.- Catedrático de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Servicio de Oncología del Hospital Gregorio Marañón de Madrid.**

**3.- Responsable de Oncología en el Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila.**

**4.- Jefe de Servicio. Dirección General de Salud Pública, Comunidad de Madrid.**

**5.- Presidente, Grupo Español de Pacientes con Cáncer, GEPAC.**

**6.- Servicio de Hematología, Hospital de la Princesa, Madrid.**

**7.- Director del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Director del Servicio de Microbiología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona España.**

**8.- Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.**

**9.- Jefe de Unidad, Laboratorio de HLA y biología molecular en hematología. Profesor asociado en ciencias de la salud, Universidad de Salamanca. Presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.**

**10.- Presidente de la Fundación de Ciencias de la Salud.**

- 11.- **Jefe del Servicio de Oncología Médica del Instituto Valenciano de Oncología (IVO).**
- 12.- **Jefe servicio Hematología, Hospital La Paz. Madrid.**
- 13.- **Jefe Servicio Medicina Intensiva Hospital Universitario Torrejón. Universidad Francisco de Vitoria. Presidente de la Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.**
- 14.- **Jefe de Servicio. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital 12 de Octubre, Madrid. Prof Titular de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.**
- 15.- **Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.**
- 16.- **Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Elche, Alicante. Presidente de SEOM.**
- 17.- **Jefe de Equipo de Medicina Interna del Hospital Ruber Internacional. Madrid.**
- 18.- **Jefe de Servicio de Hematología en Hospital Universitario Quiron Dexeus, Presidente del Grupo Español de Trasplante y Terapia Celular, Presidenta Electa del EBMT.**
- 19.- **Adjunto Servicio Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas Hospital Gregorio Marañón. Madrid.**
- 20.- **Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital Clínic de Barcelona. Catedrático de Medicina (Salud Pública) Universidad de Barcelona.**
- 21.- **Viceconsejero de Salud Pública y Plan COVID-19 Comunidad de Madrid.**
- 22.- **Doctor en Farmacia. Director Fundación de Ciencias de la Salud. Madrid.**
- 23.- **Director de Medicina Clínica y Traslacional de la Clínica Universidad de Navarra.**

## **Introducción**

La información disponible sobre el impacto de la pandemia de COVID-19 sobre los enfermos onco-hematológicos se centra, generalmente, en determinar la incidencia de la enfermedad en algunos grupos de pacientes con determinados procesos y en su pronóstico. Por el contrario, la información es escasa sobre el impacto global de esta situación en la asistencia, manifestaciones clínicas, protección vacunal, costes económicos y otras variables en el conjunto de pacientes con enfermedades hemato-oncológicas.

La Fundación de Ciencias de la Salud (FCS) pensó que era pertinente, reunir a un grupo de expertos con distinta orientación profesional que pudieran arrojar luz sobre aspectos más amplios del impacto que la pandemia de COVID-19 ha tenido en estos pacientes.

Los miembros del Patronato de la FCS se plantearon una serie de cuestiones relacionadas primero con el problema en pacientes con tumores de órgano sólido, después en pacientes con hemopatías malignas y finalmente con las posibles soluciones a alguna de las situaciones creadas.

Para ello, se reunió a profesionales de la Hematología, la Oncología, la Farmacia, la Ética, la Salud Pública, los Cuidados Intensivos, la Microbiología, la Medicina Interna, las Enfermedades Infecciosas y la Gestión sanitaria tratando de abordar estos temas

con una visión multidisciplinar y alcanzando un consenso tras la discusión de los diferentes ítems.

Las líneas que siguen son el resultado de dichas discusiones en las que, además de revisar la literatura existente, se transmite una opinión colegiada, allí donde no llega la evidencia científica.

## **PRIMERA PARTE: DIMENSIÓN DEL PROBLEMA EN TUMORES DE ÓRGANO SÓLIDO**

### ***¿Cuántos enfermos con tumores sólidos se diagnosticaron en España en 2019? ¿Existen cifras sobre lo ocurrido en 2020 y 2021?***

Desgraciadamente no podemos proporcionar cifras precisas que permitan comparar la incidencia de tumores sólidos en España durante el año 2019 y siguientes, ya que no existe un registro poblacional de cáncer de toda la nación.

Si hacemos referencia a datos mundiales, el “Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2019 (GBD 2019)” estima que hubo 23,6 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo en 2019 (17,2 millones si se excluye el cáncer de piel no melanoma) y 10,0 millones de muertes por cáncer en todo el mundo, con una estimación de 250 millones (235-264 millones) de años vividos con alguna discapacidad (AVAD) debida al cáncer. Desde 2020, esto representó un aumento del 26,3% en nuevos casos, un aumento del 20,9% en muertes, y un aumento del 16,0% en AVAD. El cáncer fue el segundo causante de muertes, después de las enfermedades cardiovasculares, años de vida perdidos y AVAD a nivel mundial en 2019 [1].

La Asociación Española contra el Cáncer (AECC) publicó en 2021 un extenso documento sobre el impacto del cáncer en España, con una aproximación a la inequidad y los determinantes sociales [2] que pone los datos sobre cáncer en el contexto de nuestros desequilibrios poblacionales. El documento estimaba el número de nuevos casos diagnosticados de cáncer en España en 2021 en 285.530. De ellos, 119.682 ocurrieron en mujeres y 165.848 en hombres. La tasa de incidencia global fue de 603 episodios por 100.000 habitantes (496 casos por cada 100.000 mujeres y 715 por cada 100.000 hombres). La incidencia aumentó, como era de esperar, en los intervalos superiores de edad.

Los tipos de cánceres más frecuentes en nuestra nación son el colorrectal (14,33%), el de próstata (12,30%), el de mama (12,02%), el de pulmón (10,37%) y los tumores de la piel que no son melanomas (7,77%).

La estimación de mortalidad fue de 231 defunciones por 100.000 habitantes en el año 2021, de las cuales el 76% ocurrieron en personas de 65 o más años de edad. A la cabeza de las cifras de mortalidad está el cáncer de pulmón, seguido del cáncer colorrectal.

En España, se calcula que un 15% de los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos sufren cáncer de acuerdo con los datos del estudio ENVIN-HELICS [3].

En nuestro país, en algunas provincias que poseen registro poblacional, también se ha puesto en evidencia la asociación entre el estado socio-económico y la incidencia de cáncer, como ocurre en otros territorios europeos [4].

## Conclusión

**En España no se dispone de datos poblacionales de cáncer salvo en algunas regiones y por tanto, no es posible comparar, hasta este momento, la incidencia de diagnósticos de cáncer inmediatamente antes y durante los dos años de pandemia.**

### *¿Hay evidencia de que los tumores diagnosticados en el periodo de pandemia han sido detectados en estadios más avanzados?*

Todavía es pronto para afirmar que los tumores diagnosticados en 2020 y 2021 han sido detectados en estadios más avanzados que los diagnosticados en años previos. Se sospecha que la pandemia ha tenido un efecto tanto en el número de casos diagnosticados como en el estadio de los mismos, pero para disponer de datos reales que permitan constatarlo se debe esperar, al menos, uno o dos años, y consolidar los datos de incidencia de 2020 y 2021.

Los datos recogidos por los registros poblacionales de cáncer son los únicos que permitirán evaluar el impacto de la pandemia en la población general. Esto es así porque dichos registros incluyen información sobre todos los nuevos diagnósticos de cáncer que se producen en una población, estando libres por tanto de sesgos de selección. Los registros poblacionales de cáncer, además, permitirán calcular indicadores válidos de supervivencia globalmente y por tipo de tumor, para toda la población, y de forma separada para ambos sexos, por grupos de edad, estadio tumoral e incluso por otras variables, como el territorio en el que se reside o el nivel socioeconómico.

Algunos países y/o regiones que disponían, desde antes del comienzo de la pandemia, de un Registro de Cáncer de Base Poblacional (RCBP), han detectado un descenso en el número de casos de cáncer diagnosticados durante 2020, y hay alguna evidencia sobre posibles retrasos diagnósticos que pueden haber tenido como consecuencia diagnósticos en estadios más avanzados y una mayor mortalidad [5-8]. Estos datos, sin embargo, deben ser interpretados con cautela, pues la mayor parte de los registros siguen recogiendo y validando información, y sus resultados son todavía provisionales.

En Dinamarca, por ejemplo, entre marzo y diciembre de 2020 se registraron un 6% menos de nuevos casos de cáncer que en los mismos meses del año previo, debido, sobre todo, a un descenso en los casos diagnosticados en los meses de abril y mayo, que no se recuperó en los meses posteriores [6]. A pesar de este descenso, no se observó un cambio a estadios más avanzados de los cánceres registrados en los meses posteriores (hasta finales de 2020). Según los autores de esta investigación, la falta de evidencia de cambio a estadios más avanzados puede deberse, entre otros motivos, a que en algunos casos los retrasos pueden haber sido de sólo meses, lo que dificulta la detección de cambios.

Como ya se mencionó, la incidencia de cáncer está íntimamente ligada con las condiciones sociales y económicas tanto en España como en otras naciones europeas[2] [9-11]. Aunque la pandemia puede haber agravado estas desigualdades, no puede descartarse que el posible retraso en el diagnóstico haya afectado en mayor o menor medida a toda la población -incluida la de mayor nivel socioeconómico, dado que la pandemia ha ocasionado demoras en la atención sanitaria también por retraso en las primeras consultas por miedo al contacto con el sistema sanitario por el riesgo de infección por COVID-19.

## Conclusión

**Al no existir un registro nacional de cáncer, es difícil evaluar el impacto de la pandemia en la detección de casos de cáncer en España en 2020 y 2021 y en el estadio de los tumores en el momento del diagnóstico. Algunos datos internacionales permiten suponer que la pandemia puede haber tenido un efecto negativo sobre la detección de cáncer en estadios precoces. Es necesario desarrollar un sistema de vigilancia del cáncer a nivel nacional que sea capaz de recoger datos estandarizados y comparables.**

### *¿Hay evidencia de que los enfermos con tumores sólidos tengan mayor predisposición a contraer COVID? ¿Es peor la respuesta de anticuerpos ante un episodio de COVID en estos enfermos?*

Los pacientes con enfermedad tumoral parecen presentar un mayor riesgo de desarrollar infección por SARS-CoV-2, un hecho que podría estar en relación con factores relacionados con situaciones de inmunosupresión asociadas a tratamientos antineoplásicos y/o al propio tumor; o bien con la necesidad de estos pacientes de acudir de forma frecuente al sistema sanitario. Esta afirmación se basa en una evidencia científica poco sólida, existiendo incluso conclusiones y datos discordantes entre diferentes series de pacientes oncológicos. Esto es debido a que la inmensa mayoría de los estudios analizan de forma retrospectiva a cohortes de pacientes oncológicos, en ocasiones sin grupo control y con una sobrerrepresentación de los primeros meses de la pandemia (marzo-mayo de 2020), momento en el cual la capacidad diagnóstica de los distintos sistemas de salud era muy inferior a la actual.

A pesar de todas estas limitaciones, la literatura científica actual apunta a que los pacientes oncológicos tienen un mayor riesgo a adquirir la infección por SARS-CoV-2. En un meta-análisis realizado sobre estudios que evaluaban pacientes con COVID-19 en China se estimó una prevalencia de cáncer del 1,4% en pacientes con infección por SARS-CoV-2, prevalencia muy superior a la de población general en China con neoplasias (0,26%) [12].

Un estudio retrospectivo en EE.UU. con una muestra poblacional de más de 70 millones de pacientes y más de 2.000.000 de pacientes oncológicos, encontró 16.570 pacientes con COVID-19 de los cuales 1.200 eran pacientes oncológicos. Cuando se realizaba el análisis por distintos tipos de tumores, eran los pacientes con neoplasias hematológicas (leucemia y linfoma no Hodgkin) los que presentaban un mayor riesgo, y en el caso de los pacientes con tumores de órgano sólido eran aquellos con neoplasias de pulmón [13]. La mayor incidencia en pacientes afroamericanos sugiere también que diferencias en el acceso al sistema sanitario, el nivel socioeconómico y el estilo de vida pueden ser también factores relevantes añadidos a la propia enfermedad [14].

En un estudio multinacional que abarcaba más de 1.800.000 individuos de los cuales 23.266 presentaban diagnóstico de cáncer, los pacientes con neoplasias presentaban un riesgo mayor (60%) de infección por SARS-CoV-2, siendo esta asociación mayor en pacientes varones con una edad superior a los 65 años. El tratamiento con quimioterapia/inmunoterapia aumentaba el riesgo de infección y de hospitalización [15].

Contrariamente a los anteriores estudios, un trabajo retrospectivo realizado en Italia, en 2020, que incluía a más de 200.000 pacientes con un 10% de enfermos de cáncer,

encontró una incidencia de COVID-19 menor en los pacientes oncológicos frente al resto (11,7% vs 16,2%) [16], pero el diseño de este estudio, tiene defectos importantes.

Caben menos dudas sobre el mayor riesgo de hospitalización y de desarrollo de formas graves de COVID-19 en enfermos con tumores de órgano sólido [17].

En lo referente a la respuesta de la inmunidad humoral en pacientes oncológicos infectados por SARS-CoV-2, existen pocos estudios que evalúen la respuesta de anticuerpos tras el desarrollo de COVID-19 en pacientes con cáncer. Dicha respuesta parece estar condicionada por el tipo de neoplasia, el tratamiento antitumoral y el tiempo transcurrido entre el tratamiento recibido y el episodio de infección por SARS-CoV-2.

Al inicio de la pandemia, los primeros estudios que describieron la respuesta de anticuerpos en pacientes oncológicos fueron realizados con tests diagnósticos rápidos, cualitativos y basados en técnicas de inmunocromatografía, con una sensibilidad y especificidad menor a los test serológicos realizados mediante plataformas ELISA/CLIA disponibles en el momento actual.

Dos estudios observacionales, uno realizado en China y otro en Francia, sugerían que la respuesta humoral desarrollada por pacientes oncológicos era menor que en la población general [18]. Posteriormente, un tercer estudio realizado en Italia, discrepaba con los 2 anteriores y observaba una respuesta de anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2 similar en pacientes con cáncer comparado con un grupo control de trabajadores sanitarios [19]. Los pacientes del estudio francés habían recibido tratamiento citostático durante las 4 semanas previas, mientras que en el estudio italiano esto ocurrió sólo en el 14% de los casos. El tratamiento citostático en las 2-4 semanas previas a la infección parece un factor relevante en el desarrollo de una respuesta humoral deficiente [13, 20].

Otros tratamientos, como los anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos se asocian con unas menores tasas de seroconversión. En cambio, parece que tanto los tratamientos inmunoterápicos con inhibidores del *checkpoint*, como las terapias hormonales, no inciden en un menor desarrollo de anticuerpos contra SARS-CoV-2.

En lo referente al tipo de tumor, los pacientes con neoplasias hematológicas presentan tasas de seropositividad inferiores en comparación con aquellos con tumores de órgano sólido [21] [22].

El hecho de no desarrollar una adecuada respuesta humoral condiciona en ocasiones una incapacidad para el aclaramiento viral de SARS-CoV-2, pudiendo presentar los pacientes persistencia viral prolongada, tanto a nivel sistémico como respiratorio, incluso durante meses [23, 24].

## Conclusión

**A pesar de no existir una evidencia robusta, los pacientes oncológicos parecen presentar un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2.**

**La respuesta de anticuerpos frente a la infección en pacientes con cáncer va a estar condicionada fundamentalmente por el tipo de neoplasia presente, el tratamiento recibido y el momento de su administración.**

## ¿Son las neoplasias de órgano sólido un factor independiente de mala evolución en pacientes con COVID-19?

Los datos disponibles sobre si el cáncer es un factor de riesgo independiente de mala evolución en pacientes con COVID-19 son contradictorios. Las variables que influyen en la evolución incluyen la edad, el estado general de los pacientes en el momento de la exposición al virus, las comorbilidades, la agresividad y extensión del tumor y el tipo de tratamiento administrado durante el periodo de exposición.

En un estudio reciente [25], se compararon retrospectivamente dos cohortes de pacientes diagnosticados de infección con SARS-CoV-2, una con cáncer y otra sin cáncer. Globalmente hubo mayor mortalidad entre los pacientes diagnosticados de cáncer, pero la heterogeneidad de la población oncológica era muy importante. Cáncer activo o en progresión y tratamiento reciente fueron factores pronósticos significativos en este estudio y en otros [26, 27].

Otros estudios no han podido identificar si el cáncer “per se” es o no un factor de riesgo independiente de peor pronóstico [28]. Un trabajo sobre una base poblacional numerosa, realizado en España, ha encontrado que el diagnóstico de cáncer, globalmente, se asoció a mayor mortalidad por COVID, especialmente aquellos de diagnóstico reciente [29].

En cualquier caso, la mortalidad de los pacientes oncológicos ingresados por COVID-19 ha ido disminuyendo en las oleadas sucesivas, lo que probablemente refleja un diagnóstico más temprano, un mejor manejo de la enfermedad y los cambios inducidos en la historia natural de la enfermedad por las vacunaciones y las distintas variantes del virus [30].

Es importante reseñar que, especialmente durante los momentos más críticos de la primera oleada, el diagnóstico de cáncer era un elemento de cribaje negativo para el acceso a cuidados intensivos, independientemente del estado general previo a la infección por COVID-19, su estimación de supervivencia o de la fase de la enfermedad. Esto condujo a desarrollar unos criterios orientadores de acceso a cuidados intensivos para pacientes con tumores sólidos publicados, juntamente con otras pautas por el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama [31]. La razón básica de esta guía fue evitar precisamente que el mero diagnóstico de cáncer, sin las necesarias consideraciones de estado general, comorbilidades y expectativas de supervivencia previa, se pudiera convertir en un factor independiente para la atención a los pacientes con la consiguiente repercusión negativa en sus expectativas de curación de la enfermedad.

### Conclusión

**No hay datos sólidos que permitan definir con precisión si el cáncer “per se” condiciona un peor pronóstico de la COVID-19. La mayor mortalidad hay que considerarla en el contexto de la fase de la enfermedad, los tratamientos recientes administrados y la presencia de comorbilidades. La oleada de la pandemia en la que ocurrió el episodio pudo condicionar en los primeros momentos la aplicación de medidas restrictivas de terapia intensiva a estos pacientes.**

### **¿Responde igual a la vacunación y está igualmente protegido un paciente con cáncer que un paciente que no lo tiene?**

Las series de la primera parte de la pandemia parecían corroborar el mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y una peor evolución de la misma en el paciente oncológico [14, 32-35]. Sin armas curativas para el proceso agudo, la idea de conseguir inmunidad a través de las vacunas fue la gran apuesta.

Con poca representación de pacientes tumorales en los ensayos de fase III de las vacunas para COVID-19, pareció evidente incluirlos en los grupos prioritarios de vacunación junto a otros grandes inmunodeprimidos, como son los trasplantados de órgano sólido.

La seguridad demostrada de los inmunógenos de ARNm, y la ausencia de virus replicantes en el resto de vacunas aprobadas, ofrecían garantías de seguridad y más ventajas que inconvenientes. Había que esperar la demostración de la eficacia y una tolerancia igual de aceptable que la de la población general. Existían otros colectivos de mayor incertidumbre sobre todo en lo referente a los tratamientos que recibían (potenciadores de la inmunidad, células modificadas con función inmune...) y en situaciones clínicas de especial preocupación (neutropenias, gran inmunodepresión...).

Con dos años de experiencia en la vacunación sabemos que, globalmente, el paciente con cáncer tiene una menor respuesta inmune a las vacunas frente a COVID, pero con un gradiente de eficacia muy pronunciado [36-39].

La respuesta humoral en pacientes oncológicos, varía desde la normalidad hasta una situación de ausencia total de producción demostrable de anticuerpos. Por otro lado, la respuesta celular sigue siendo una esperanza de fondo, de la que tenemos menos conocimiento de su significado en esta enfermedad [40].

El tipo de tumor; su actividad o remisión; el tiempo de evolución; la acción de un tratamiento antiproliferativo o biológico activo o el lapso temporal desde que lo recibió el paciente, son determinantes para construir la respuesta inmune. Otras consideraciones como la edad y las comorbilidades son importantes, tal como sucede en la población control [37].

Por la menor respuesta cuantitativa que se constataba en las cohortes de pacientes con tumores activos y en los trasplantados, han sido justamente estos colectivos en los que antes se han ensayado las dosis de potenciación inmune, los “*booster*” [41, 42]. Las terceras dosis rescataban de estos colectivos a un 40% de los que no habían seroconvertido con las dos primeras [43-45]. Por tanto, su pauta estándar de inmunización primaria se ha consensuado en tres dosis de vacuna (3 de ARNm). Para los que la primera inmunización fue de vacunas con vector de Adenovirus serían dos dosis con la vacuna de Astra-Zeneca y un *booster* con ARNm y 1 ó 2 dosis de la vacuna de Janssen -Ad26.COVS- y un *booster* con vacuna de ARNm.

Los intervalos establecidos entre las dosis se corresponden con las pautas iniciales recomendadas y las dosis de recuerdo adelantadas a tres meses, dada la baja respuesta habitual, a las dos iniciales y la necesidad de generar una pronta respuesta.

Con los pacientes tratados con inhibidores de los puntos de control de la inmunidad (ICIs), se temió una mayor incidencia de efectos secundarios, tanto de los que pudieran producirse por el inmunógeno en sí, como por la potenciación que sobre la

autorrespuesta inmune pudieran tener los monoclonales utilizados. El resultado ha sido una tolerancia equiparable a la población general y solamente más efectos adversos autoinmunes inherentes al tratamiento cuando se utilizan más de un preparado en combinación. Esta situación ya es conocida sin necesidad de la intervención de las vacunas. Como con otro tipo de vacunas se ha llegado a plantear la potenciación inmune de la respuesta vacunal y la propia frente al tumor [46-48].

La respuesta humoral cuantitativa está mejor estudiada en las series oncológicas que en la población general. Algunas de las series llegan a analizar los resultados incluso con estudios de neutralización viral sobre muestra celular y algunos miden parcialmente la respuesta de la inmunidad celular [49]. El problema es la falta de correlación con la eficacia clínica, explicable porque las cohortes ensayadas son de pocos pacientes; relativamente recientes para que se pueda confrontar su capacidad protectora en la vida real frente a la infección y su gravedad. El cambio de variantes virales y su notable capacidad de evasión a la inmunidad generada por las vacunas en uso es otro factor de confusión [50].

La vacunación sigue siendo el pilar activo más importante en la lucha contra el COVID-19 y, por tanto, todas las estrategias apuntan a rentabilizar mejor las vacunas de las que se dispone. Elegir las que se han demostrado más eficaces, potenciar la mejora con el espaciado de dosis - (más eficacia y menos toxicidad) - cuando es posible y combinar los inmunógenos.

Está en marcha la investigación en vacunas que induzcan respuesta frente a antígenos más estables del virus para dificultar el escape de la respuesta inmune y probar vías de administración que bloqueen la entrada del virus por las mucosas, potenciando la inmunidad de barrera tanto innata como selectiva.

## Conclusión

**Las vacunas ensayadas frente a SARS-CoV-2 en los pacientes que sufren una enfermedad tumoral provocan una respuesta humoral positiva aunque con un gradiente de respuesta muy variable según el tipo de tumor, su actividad, el tratamiento y el lapso de tiempo desde que se ha recibido.**

**Prácticamente todas las cohortes estudiadas se han hecho con vacunas de ARNm y alguna con Ad26.CoV2.s y un booster con ARNm, con resultados similares. La pauta básica de vacunación para estos pacientes es de tres dosis.**

**No hay suficiente evidencia del beneficio de la cuarta dosis ni tampoco existe un correlato de eficacia clínica con la respuesta humoral.**

## ¿Cuáles han sido los cambios en el tratamiento de los tumores sólidos que la pandemia ha forzado?

Es indudable que la pandemia COVID-19 generó numerosos cambios en todas las modalidades de tratamiento de los pacientes con cáncer, particularmente en los primeros meses de evolución, época en que muchos hospitales tuvieron que centrarse esencialmente en el tratamiento de los enfermos COVID, abandonando transitoriamente otras actividades. La alta incidencia de profesionales sanitarios infectados complicó aún más la asistencia oncológica. A ello, se sumó la reticencia de muchos pacientes a acudir a los hospitales por miedo a infectarse. Estas limitaciones afectaron a todos los tipos de

tratamiento oncológico, aunque en diversos grados, como ha puesto de manifiesto la asociación americana de investigación en cáncer (AACR) [51].

La cirugía oncológica, en general, se detuvo en la mayoría de los centros durante varios meses, esencialmente por la necesidad de dedicar todas las camas de cuidados intensivos a los pacientes COVID. El American College of Surgeons recomendó restringir las cirugías a los centros libres de COVID y demorar las operaciones más largas cuando ello era posible [52]. Una excepción a esta situación fue la cirugía del cáncer de mama, que se mantuvo en algunos centros que pudieron habilitar áreas libres de COVID, dado que las enfermas usualmente no requieren cuidados intensivos durante el postoperatorio. El restablecimiento de la cirugía oncológica mayor sólo comenzó a producirse muy paulatinamente tras la denominada primera ola de la pandemia, pero se mantuvo en niveles bajos durante muchos meses.

La radioterapia sufrió asimismo de serios problemas organizativos a causa de frecuentes infecciones de profesionales sanitarios y del miedo de los pacientes a acudir a los hospitales. Muchos pacientes tuvieron demoras en el tratamiento a causa del impacto organizativo de la pandemia, en especial en sus primeros meses.

El tratamiento quimioterápico fue suspendido o demorado inicialmente en muchos pacientes a causa del temor de inducir una inmunosupresión que favoreciera la infección por COVID y/o un empeoramiento de la enfermedad en caso de infección. Sin embargo, esta idea se revisó posteriormente, encontrándose que la quimioterapia *per se* no aumentaba el riesgo de infección o muerte por COVID en la mayoría de los tumores [53]. Una excepción a este hallazgo fueron los pacientes con cáncer de pulmón (que usualmente presentan importantes comorbilidades) y los pacientes con neoplasias hematológicas, que reciben tratamientos con corticoides y otros supresores de la inmunidad celular [54, 55]. En todo caso, muchos pacientes oncológicos vieron suspendido el tratamiento quimioterápico en el primer año de la pandemia, a causa del miedo por parte de médicos y pacientes a que este tratamiento pudiera tener consecuencias negativas para la infección, lo que (unido al riesgo de infección en el medio hospitalario) aumentó la reticencia de los pacientes a acudir al hospital. En algunos casos, el tratamiento quimioterápico intravenoso se substituyó por quimioterapia oral menos mielosupresora.

Los tratamientos inmunoterápicos antitumorales fueron también inicialmente considerados potencialmente peligrosos para los pacientes en el contexto de una pandemia COVID. Este concepto sufrió una profunda revisión ulterior, hasta el punto de haberse considerado que el tratamiento con inhibidores de los “*checkpoints*” inmunes podrían ayudar a prevenir la infección por COVID [55].

El tratamiento endocrino del cáncer de mama hormonossensible localizado, de nuevo diagnóstico, adquirió un papel relevante en los centros en los que la cirugía era problemática. Muchas enfermas recibieron terapia endocrina como tratamiento inicial de sus cánceres operables con el fin de inhibir el crecimiento tumoral hasta que la cirugía de intención curativa fuera factible.

Finalmente, los tratamientos de investigación sufrieron un duro revés durante los primeros meses de pandemia [51]. Muchos ensayos tuvieron que detener el reclutamiento de pacientes y modificar el seguimiento de los participantes usando en su lugar métodos telemáticos. En 2020, el inicio de nuevos estudios sufrió asimismo una enorme caída

respecto a los años previos [56]. Esta situación comenzó a mejorar en el segundo semestre del año 2020, y se ha normalizado en la actualidad.

## Conclusión

**El tratamiento oncológico sufrió un severo impacto en todas sus modalidades durante los primeros meses de la pandemia COVID, a causa de la reorganización del sistema sanitario para atender a la avalancha de enfermos COVID, a la infección del personal sanitario, a las ideas preconcebidas acerca de la peligrosidad de algunos tratamientos y a la reticencia de los pacientes a acudir a los hospitales por miedo a infectarse. Esta situación mejoró en el segundo año de la pandemia y se ha normalizado en el año 2022, aunque se asume que las consecuencias de los cambios ocurridos se dejarán ver durante los próximos años.**

## *¿Hay alguna vacuna anti SARS-COV-2 que sea más adecuada para pacientes con cáncer?*

Dado que los pacientes con cáncer fueron excluidos de los ensayos clínicos realizados para desarrollar las vacunas y respaldar su autorización de uso, las preguntas sobre si las vacunas son seguras en esta población vulnerable y si brindan protección adecuada contra las formas graves de COVID-19 a las personas cuyo sistema inmunitario puede verse debilitado por diversos medicamentos solo se han podido responder a partir del uso de las vacunas en población general y en diversos estudios paralelos [57, 58]. Disponemos ya de resultados y datos sólidos que demuestran que la vacunación contra la COVID-19 es segura, eficaz y efectiva en pacientes con cáncer. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo con vacunas de RNAm y las personas con cáncer tienen una respuesta inmunitaria protectora adecuada a la vacunación, aunque los títulos de anticuerpos alcanzados pueden ser menores sin experimentar más efectos secundarios que la población general [57] [58].

La evidencia sugiere que una tercera inyección de "refuerzo" podría aumentar aún más el nivel de protección entre esta población de pacientes. Varios estudios han demostrado que un refuerzo de vacunación en personas de 60 años o más, después de 5 meses desde que completaron su ciclo de vacunación, redujo la incidencia de COVID-19 y enfermedades graves. Las dosis de refuerzo pueden mejorar la respuesta inmunitaria en pacientes con cáncer sin protección suficiente después de la segunda dosis [59].

En la Estrategia Nacional de Vacunación se ha priorizado a todos los pacientes con una función inmunológica comprometida, incluidos los pacientes con cáncer para ser vacunados. En este grupo (el denominado Grupo 7) se ha empleado siempre una vacuna ARNm (Pfizer o Moderna) para la primovacuna. La tercera dosis se ha considerado integrante de la pauta completa en este grupo y por ello se ha empleado de nuevo una tercera dosis de vacuna ARNm (Pfizer o Moderna) independientemente de la pauta inicialmente recibida. En dos revisiones sistemáticas [60, 61] se evidencia el riesgo de mala respuesta inmunológica en pacientes inmunodeprimidos, especialmente los receptores de órganos sólidos y los pacientes con neoplasias hematológicas. A pesar de que aún faltan datos al respecto, se indica la necesidad de adoptar estrategias que traten de potenciar la vacunación (dosis adicionales de vacunas) y/o emplear anticuerpos monoclonales como profilaxis pre-exposición, por ejemplo. En un meta-

análisis recientemente publicado [62], que incluyó 82 estudios de los que en el 94% se emplearon vacunas de ARNm se concluyó que tras una dosis de vacuna la tasa de seroconversión fue inferior al 50% al comparar los resultados con los de pacientes inmunocompetentes y aumentó moderadamente tras la segunda dosis (60-90% según se tratase de pacientes con neoplasia hematológica o cáncer sólido, respectivamente). El trabajo publicado incluye una revisión sistemática de 11 estudios en los que se constata que una tercera dosis de una vacuna ARNm se asocia a mayor tasa de seroconversión entre los pacientes con neoplasias hematológicas o sólidas que responden mal inicialmente a las dosis previas de vacuna.

Es muy importante considerar el efecto que pueden producir determinados tratamientos en la respuesta inmune a la vacunación. Por ello, en algunos casos, debe ajustarse la pauta individualmente. Se pueden utilizar estrategias como administrar la vacuna entre ciclos de terapia y después de períodos de espera apropiados para pacientes que reciben trasplantes de células madre y tratamiento con inmunoglobulina, para reducir los riesgos y mantener la eficacia de la vacunación. En situación de pandemia por la variante Ómicron y habiendo transcurrido ya más de 5 meses tras la tercera dosis, a este grupo de población se le ha ofrecido una dosis de refuerzo. En este caso, se emplea de nuevo una vacuna ARNm (Pfizer, dosis estándar o Moderna, mitad de dosis estándar).

### Conclusión

**Disponemos ya de datos sólidos que demuestran que la vacunación contra la COVID-19 es segura en pacientes con cáncer, aunque las personas con cáncer tienen una respuesta inmunitaria protectora no tan adecuada como la de la población general. La evidencia sugiere que una tercera inyección de "refuerzo" podría aumentar el nivel de protección entre esta población de pacientes. Las vacunas que han mostrado mejores resultados son las de ARNm, por lo que deben ser consideradas las más adecuadas en estos momentos.**

## SEGUNDA PARTE: COVID Y PACIENTE CON HEMOPATÍAS MALIGNAS

### *¿Cuál ha sido la incidencia de COVID en pacientes con hemopatías malignas? ¿Ha supuesto el COVID un retraso en el diagnóstico y tratamiento de estos enfermos?*

Las neoplasias hematológicas son el cuarto grupo de cánceres más frecuentemente diagnosticado en todo el mundo, con una tasa de incidencia anual de 39,37 por cada 100.000 habitantes en Europa en 2000-2002. Abarcan un grupo heterogéneo de enfermedades con etiología, presentación y pronóstico diversos. En la actualidad, la clasificación de las neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicada por primera vez en 2001 y actualizada posteriormente en 2008 y 2016, es el estándar de oro para el estudio de estas neoplasias. Sin embargo, estos continuos refinamientos de las definiciones han planteado importantes problemas para que los registros de cáncer basados en la población presenten datos completos y precisos para todo el espectro de neoplasias hematológicas y en particular para las neoplasias mieloides (NM).

La incidencia real de COVID-19 en enfermos con hemopatías malignas es desconocida, aunque creemos que ha sido más baja que en la población general. Solo así se explica

que los primeros artículos que salieron referidos a la primera ola en España estimaran una incidencia del 0'7-3'9% en estos enfermos [63] cuando en los trabajadores sanitarios llegó al 11%. Hay varias razones que explican esta menor incidencia, como el elevado grado de compromiso higiénico-sanitario de estos pacientes, con menor actividad social, uso habitual de la mascarilla y alejamiento de personas con síntomas respiratorios. También habría que considerar la posibilidad de infra-diagnóstico por el alejamiento del hospital que también tuvieron estos pacientes durante los períodos más duros de la pandemia. Se desconoce también qué ha pasado en las sucesivas olas de la pandemia, aunque hay estimaciones personales de que se han ido produciendo casos de forma constante, pero con un número menor de casos graves, probablemente por la selección natural inicial y la llegada de las vacunas. Eso sí, la mortalidad ha sido mucho más elevada que en otros grupos de la población, llegando al 40'7% en la 1ª ola y al 24'8% en la 2ª [64].

En lo referente al retraso diagnóstico de las neoplasias hematológicas los datos de un grupo español de referencia en biología molecular hematológica (Ramón García Sanz, aportación personal) que recibe unas 18.000 muestras anuales, sufrió una caída en la demanda de pruebas del 75% durante el mes de marzo y abril de 2020, aunque luego se recuperó a lo largo del año para acabar teniendo un descenso global de 1.400 muestras (un 9%) a lo largo del año 2020 completo. Durante 2021 dicho laboratorio experimentó un ascenso del 16% respecto a 2020, algo que se aproxima bastante a los datos arrojados por el estudio de la AECC. Eso sí, hay que aclarar que estas variaciones afectaron sobre todo a leucemia mieloide crónica y síndromes linfoproliferativos indolentes, sin apenas afectar a leucemias agudas, mieloma múltiple y linfomas agresivos, por lo que las consecuencias reales sobre los pacientes fueron menos relevantes.

## Conclusión

**La incidencia de COVID-19 ha sido menor en enfermos hematológicos que en la población general, al menos durante la primera ola, aunque la gravedad y mortalidad han sido superiores.**

**Ha habido un retraso en los diagnósticos de neoplasias malignas que se puede cifrar en unos 2 meses y una reducción en el número de diagnósticos que se estima en un 15% aproximadamente.**

## **¿Están las unidades de ingreso de pacientes hematológicos más protegidas de brotes nosocomiales de COVID?**

Probablemente sí, debido a la toma de medidas de protección adicionales que en estas unidades se contemplan, aunque no hay clara evidencia de ello. Si bien existe varias publicaciones de brotes en unidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) hay escasa evidencia comparativa de unidades de hematología frente al resto de unidades de ingreso hospitalaria [65, 66]. En uno de ellos, no hubo diferencia entre la unidad de hematología y otras unidades en la incidencia de casos en un brote nosocomial [67].

Lo que ciertamente requieren los pacientes hematológicos con hemopatías malignas y receptores de TPH, es una mayor protección frente a la infección por COVID-19 dado su mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave. Es un hecho que los pacientes con

hemopatías malignas y receptores de TPH tiene una elevada mortalidad asociada al COVID-19 (20-45%), si bien no todos se pueden considerar dentro de este grupo de elevada mortalidad, como se tratará más adelante (50%) [68].

La prevención de brotes de COVID-19 en estas unidades y la disminución de su impacto clínico se ha basado en 3 puntos: medidas de prevención frente a la infección; detección precoz de los casos; y tratamiento precoz de las infecciones o de los casos de COVID-19 leve para evitar su progresión a formas más graves [69].

Las infecciones nosocomiales suponen un 8% (67) (variando de un 4-12%) de los casos atendidos en el hospital.

Las habitaciones con filtros HEPA y presión positiva ayudan a proteger a los pacientes de infecciones transmisibles por vía aérea como el SARS-CoV-2. No obstante, si el paciente presenta infección por SARS-CoV-2, debe trasladarse a una habitación sin HEPA ni presión positiva o desconectarla si es factible, dado que, si el enfermo permanece en dicha habitación, y dependiendo del circuito de aire de la unidad, puede suponer un riesgo para el personal y otros pacientes de la misma.

El personal sanitario y acompañantes/visitantes son la otra fuente posible de infección para los pacientes ingresados. Una de las medidas para prevenir la infección nosocomial es prohibir las visitas y limitar al máximo los acompañantes a los casos imprescindibles. En los casos que se autorice acompañante, la realización de PCR en exudado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 antes de su acceso a la habitación y la permanencia en la unidad sin salir de ella durante todo el tiempo, ayudan a minimizar el riesgo de transmisión. Lógicamente no deben admitirse acompañantes con síntomas sospechosos de COVID-19 y si durante el ingreso los desarrollasen deberán realizarse estudios diagnósticos mediante técnicas rápidas tanto para SARS-CoV-2 como para otros virus respiratorios.

Para minimizar la transmisión se deben observar escrupulosamente las medidas de prevención. Estas medidas se deben tomar no solo en el contacto con pacientes, sino que también con los otros trabajadores sanitarios, en particular al comer o beber juntos. En la mayoría de casos de adquisición nosocomial de infección por parte de trabajadores sanitarios, el caso índice es otro trabajador sanitario [70].

Hay que tener en cuenta que durante la primera oleada de infección por SARS-CoV-2, el porcentaje de infecciones asintomáticas eran del 40-50% [71], porcentaje que ha aumentado con la variante Omicron incluso en vacunados [72]. Por lo tanto, el escrutinio de síntomas tiene una eficacia relativa en la prevención de la transmisión ya que más del 40% de las infecciones son transmitidas por individuos con infección asintomática [71].

La posible transmisión tanto desde enfermos como desde trabajadores o visitantes asintomáticos obliga al uso sistemático de mascarillas FFP2 tanto en pacientes como en sanitarios [73], siguiendo la recomendación más reciente del CDC.

La otra medida que contribuye a la disminución de la transmisión es la correcta y completa vacunación por SARS-CoV-2 ya que, las vacunas, además de para prevenir la enfermedad disminuyen también el riesgo de infección, aunque en menor grado. Por ello, todo el personal sanitario y acompañantes, si los hay, deben estar completamente vacunados. La presencia de sanitarios/accompañantes no vacunados es un riesgo que no se debería aceptar en estas unidades.

Pese a seguir escrupulosamente las medidas de protección pueden producirse infecciones nosocomiales. Por ello el cribado repetido periódico con PCR de todos los pacientes ingresados en unidades de Hematología, ayuda a su detección precoz y manejo diferenciado, incluyendo traslado fuera de la unidad y tratamiento precoz. El cribado periódico del personal sanitario choca con diversas dificultades lo que hace que en la inmensa mayoría de centros no se aplique.

Si se detecta precozmente infección por SARS-CoV-2 o COVID-19 leve, ahora disponemos tanto de anticuerpos monoclonales como de antivirales (orales e intravenoso) que han mostrado ser eficaces en la prevención de la progresión a formas más graves.

Una medida adicional de protección para nuestros pacientes es la profilaxis pre-exposición mediante la administración de anticuerpos monoclonales, Ronapreve (casirivimab/imdevimab) y Evusheld (cilgavimab/tixagevimab), este último ofrece protección durante >6 meses tras su administración. Recientemente el Ministerio de Sanidad ha adoptado unos criterios de administración de estos monoclonales como profilaxis pre-exposición (<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/prevencion-frente-a-la-covid-19/farmacos-con-indicacion-de-profilaxis-preexposicion/>).

## Conclusión

**Probablemente, aunque no hay clara evidencia de ello, las unidades de ingreso de pacientes hematológicos/TPH están más protegidas de la adquisición nosocomial de COVID que otras áreas del hospital. Ello se explicaría por el cumplimiento estricto de las medidas habituales de prevención de infecciones y la detección precoz de los casos.**

## ¿Qué sabemos de COVID y Leucemia Mieloide Crónica?

En series publicadas sobre pacientes con enfermedades oncohematológicas con COVID-19 la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) ha representado entre el 4,1 y el 6.7% de los casos [74, 75].

Ni la incidencia de COVID-19 ni la evolución clínica de la enfermedad parecen ser peores en los pacientes con LMC que en las personas con la misma comorbilidad [76]. Un grupo italiano ha publicado la experiencia con 8.665 pacientes con LMC de los que 217 (2,5%) sufrieron infección por la COVID-19 [77]. La gravedad de la infección fue, en general, comparable a la observada en la población normal (la mayoría fueron asintomáticos o padecían la forma leve de la enfermedad, y hasta 170 pacientes no requirieron ingreso hospitalario). Fallecieron 12 pacientes, con una tasa de mortalidad del 5,5%, inferior a la encontrada en la literatura disponible sobre otras neoplasias malignas hematológicas, pero aún, ligeramente más alta que en la población italiana general (2,97%).

Al igual que en la población general, la edad y los factores de riesgo cardiovascular se observaron como factores pronósticos adversos en pacientes con LMC. Es importante señalar como la infección por SARS-CoV-2 se relacionó con una suspensión del tratamiento en hasta una cuarta parte de los pacientes ingresados y tuvo efectos negativos en la monitorización de los pacientes (prolongación del tiempo entre monitorización o no optar por estrategias de suspensión de tratamiento planificadas).

En una serie de dimensiones muy inferiores a la anterior y publicada con casos del comienzo de la pandemia (estudio global CANDID) se observó una tasa de mortalidad del 13,7% en 110 pacientes diagnosticados de COVID-19 y LMC en julio de 2020. Hay que destacar que la mayoría de los diagnósticos se realizaron tras ingreso hospitalario [78].

Existen varias posibles explicaciones al hecho de que la LMC no juegue un papel pronóstico tan adverso como otras neoplasias oncohematológicas. En primer lugar, a pesar de que es bien conocida la disfunción del sistema inmune en el momento del diagnóstico de la enfermedad, se ha comprobado cómo tras el tratamiento con inhibidores de tirosin-cinasa (ITC) esta respuesta inmune es restaurada [79]. En un estudio [80] se recogieron datos de una gran cohorte de 6.883 pacientes con LMC, y sólo se confirmaron 12 casos de infección por COVID-19, con una prevalencia del 0,17%. Los resultados de este estudio muestran que la incidencia de la infección por COVID-19 es extremadamente baja en pacientes con LMC tratados con inhibidores de la tirosina quinasa (ITC)

Se sabe que los ITC, lejos de producir inmunodepresión (como ocurre en la mayoría de los tratamientos utilizados para otras neoplasias), podrían potenciar la respuesta inmune frente a virus conocidos [81] (y que presumiblemente pudiera ocurrir frente al SARS-CoV-2). Igualmente, se ha comprobado como la respuesta inmune humoral es robusta en pacientes con LMC, tanto tras la infección por la COVID-19 como tras la vacunación. Un estudio realizado en 62 pacientes con LMC en tratamiento con ITC observó tasas de seroconversión en 96% de los pacientes, siendo la duración de la respuesta inmune similar a la de sujetos sanos [82]. El mismo grupo mostró como la mayoría de pacientes con LMC con adecuada respuesta humoral tras la vacunación presentaban respuesta de anticuerpos neutralizantes [77]. Cuando se ha comparado la respuesta inmune humoral entre sujetos con distintas neoplasias mieloproliferativas, se ha observado la mayor tasa de seroconversión en pacientes con LMC [77]. Por último, nuestro grupo ha mostrado recientemente como la respuesta inmune celular medida mediante estudios de citotoxicidad celular directa (CCD) frente a células Vero E6 infectadas con SARS-CoV-2 es superior en pacientes con LMC frente a otras neoplasias hematológicas siendo muy similar a la de sujetos sanos (figuras 1 y 2)[83, 84].

Figure 1. Levels of IgGs against SARS-CoV-2 in the different groups of patients and against healthy donors.

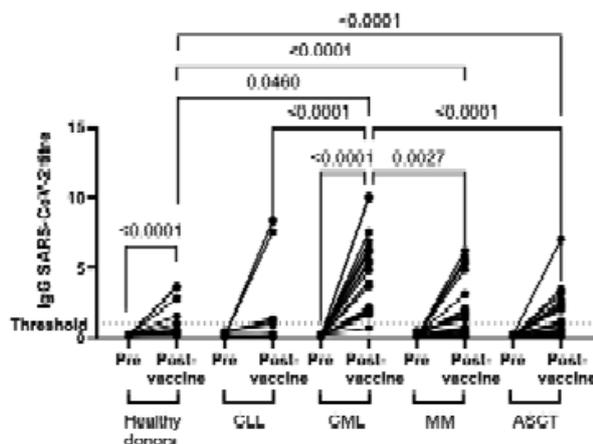
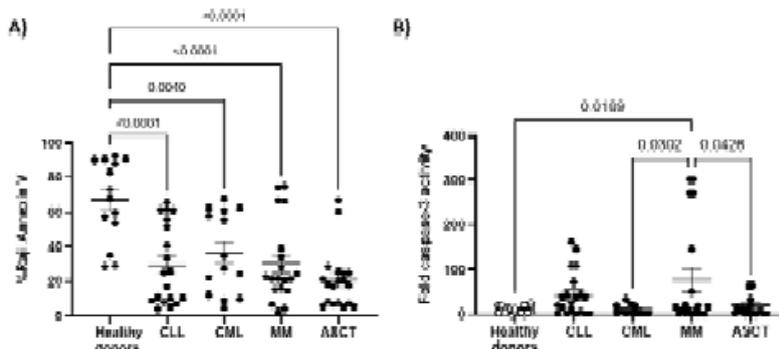


Figure 2. Unspecific ADCC (A) and specific DCC (B) responses in the different groups of patients in comparison with healthy donors.



## Conclusión

En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), ni la incidencia ni la gravedad de la COVID-19 parece superior a la de la población con la misma comorbilidad. No hay evidencia de la necesidad de suspender los Inhibidores de la Tisoin Cinasa en estos pacientes cuando adquieren COVID-19. La respuesta inmune inducida por vacunas parece comparable a la de la población general.

## ¿Cuál es la situación de la COVID-19 en pacientes con Mieloma múltiple?

Los pacientes con mieloma múltiple (MM) por su inmunodeficiencia multifactorial tienen un riesgo elevado de infecciones causadas por distintos agentes etiológicos que constituyen, en ellos, una causa importante de morbilidad y mortalidad [85-87]. Los virus se han demostrado, en estudios recientes, una etiología frecuente de infecciones en pacientes con MM, particularmente los que afectan al tracto respiratorio [87, 88].

No ha sorprendido, por tanto, que los pacientes con MM sean una población particularmente vulnerable a la infección por SARS-CoV2, con alto riesgo de mala

evolución, entendiéndolo por ello la necesidad de hospitalización y el riesgo de muerte [89, 90].

Martínez-López et al. [91, 92] utilizando tres grandes bases de datos de pacientes con MM (Hospital 12 de Octubre, EMEA, Red Global) han demostrado que el primer impacto de la pandemia ha sido que el número de nuevos diagnósticos de MM fue estadísticamente menor en 2020 que en 2019.

La incidencia de COVID-19 fue mayor en pacientes con MM que en otros grupos de población y la mortalidad en ellos fue muy superior a la de la población general, situándose alrededor del 32%. [91, 92]. Los factores más importantes asociados con esta elevada mortalidad fueron, la presencia de MM activo o en progresión, la insuficiencia renal, la edad avanzada y el sexo masculino (89).

Estudios recientes sugieren que una proporción sustancial de pacientes con MM, especialmente los que están en tratamiento con terapias anti-CD38 o antígeno de maduración de células B (BCMA), no desarrollan anticuerpos anti-SARS-CoV-2 o tienen una respuesta insuficiente, incluso después de la vacunación completa [93]. En el día 50 tras la segunda dosis vacunal (ARNm o AZD1222 (AstraZeneca), sólo el 53,5% de los pacientes con MM tenían un título de NAb del 50% o superior frente al 81% de los controles.

En la publicación de Van Oekelen et al. [94], un 16% de 260 pacientes con MM que recibieron vacunación completa con vacunas de ARNm no desarrollaban títulos de anticuerpos IgG detectables frente a la proteína S del SARS-CoV-2 en una mediana de 51 días después de recibir la segunda dosis de la vacuna. En cambio, todos los controles de edad y sexo similares tenían anticuerpos anti-SARS-CoV-2 detectables. De los 41 pacientes sin respuestas de anticuerpos, 24 (58,5%) estaban en terapia con anticuerpos anti-CD38 en el momento de la vacunación, 13 (31,7%) estaban en terapia con anticuerpos anti-BCMA, y 4 (9,8%) habían sido sometidos a terapia CAR-T anti-BCMA más de 3 meses antes.

Estos datos sugieren la necesidad de controlar los títulos de anticuerpos tras la vacunación en pacientes con MM con la consiguiente aplicación de medidas personalizadas de reducción del riesgo en los que no son capaces de montar una respuesta inmune adecuada a la vacuna. Desafortunadamente, esas medidas distan de estar claras y probadas en el momento presente en pacientes con MM pero podrían pasar por la administración de nuevas dosis de vacunas, o de anticuerpos monoclonales con carácter profiláctico.

## Conclusión

**Los enfermos con Mieloma Múltiple tienen una mayor incidencia de COVID-19 y una mayor gravedad de la infección, con mayor riesgo de ingreso hospitalario y muerte. La respuesta a dosis convencionales de vacunas es peor, especialmente en los enfermos que están recibiendo tratamientos anti-CD38 y anti-BCMA. Los enfermos que no responden con elevación significativa del título de anticuerpos deberían ser protegidos especialmente con una serie de medidas no claramente precisadas hasta el momento presente por las agencias correspondientes.**

### ¿Qué se sabe de COVID-19 en pacientes con Linfomas?

Los linfomas son un grupo heterogéneo de cánceres que se dividen a grandes rasgos en dos subtipos histológicos principales: El linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma No Hodgkin (LNH). El LNH puede extenderse a órganos extraganglionares, médula ósea y bazo.

Junto a la quimioterapia con rituximab, contribuyen a la inmunodepresión en estos pacientes la hipogammaglobulinemia, la neutropenia y la linfopenia [95].

En los últimos años se han aprobado tratamientos con diferentes mecanismos de acción (anticuerpos monoclonales, agentes biológicos, terapia celular,..) que han permitido ampliar el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de los linfomas.

Los pacientes con linfomas están poco representados en las series de enfermedad por COVID-19 y no está claro si estos pacientes tienen un mayor riesgo o no de infectarse por SARS-CoV-2 que otras poblaciones con la misma comorbilidad. Lo que parece menos dudoso es que los pacientes con linfoma, coinfectados con SARS-CoV-2 tienen una peor evolución[95]. Un estudio retrospectivo, multicéntrico, de 19 centros en Madrid, evaluó los factores de riesgo de mortalidad en pacientes adultos con COVID-19 y linfoma [96]. Se incluyeron alrededor de 177 pacientes (55,9% hombres) con una mediana de seguimiento de 27 días y una mediana de edad de 70 años. En el momento del diagnóstico de COVID-19, el 49,7% de los pacientes se encontraba en tratamiento activo. La tasa de mortalidad global fue del 34,5%. La edad mayor de 70 años, la confusión, la concentración de urea elevada, la frecuencia respiratoria alta, la hipertensión arterial y la enfermedad cardíaca, se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad. La enfermedad activa aumentó significativamente el riesgo de muerte. Sin embargo, el estar recibiendo tratamiento anti-tumoral no modificó el riesgo de mortalidad y no se encontraron diferencias entre los diferentes regímenes terapéuticos. La persistencia de la PCR positiva para el COVID19 después de la semana 6 se asoció significativamente con un incremento en la mortalidad. En este estudio se confirma el aumento de mortalidad por COVID-19 en comparación con la población general en enfermos con linfoma. A la vista de estos resultados, debería cuestionarse cualquier interrupción o retraso en el inicio del tratamiento dado que no se ha demostrado que el tratamiento activo aumente el riesgo de mortalidad y que lograr la remisión de la enfermedad podría conducir a mejores resultados.

El Grupo Español de Linfomas (GELTAMO) realizó también un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó pacientes con el diagnóstico histológico de linfoma e infección por SARS-COV-2 antes del 30 de junio de 2020 [97].

Se incluyeron un total de 218 pacientes que habían recibido una mediana de 1 línea (0 - 7) de tratamiento, y el 44,9% estaba en tratamiento activo en el momento del diagnóstico de la infección por COVID19. Sólo el 6,4%, 1,8% y 0,9% de los pacientes habían recibido previamente un trasplante autólogo o alogénico de progenitores hematopoyéticos o terapia con células CART, respectivamente. El 89% de los pacientes fueron hospitalizados, el 71% requirió oxígeno y el 15% ventilación mecánica. Con una mediana de seguimiento de 91,5 días (13-203), habían fallecido 65 pacientes (60 de COVID-19, 4 por linfoma y 1 por otras causas), con una supervivencia global estimada a los 60 días del 68,6 % . El análisis multivariable mostró que sólo la edad  $\geq 70$  años demostró influencia independiente en el riesgo de muerte.

En pacientes con linfoma agresivo de células B, la enfermedad activa impactó de manera negativa la supervivencia mientras que, en los pacientes con linfoma folicular, fue el tratamiento activo de la enfermedad de base el que tuvo un impacto negativo en la misma. Los resultados de este análisis retrospectivo confirman la elevada mortalidad de la infección por SARS-COV-2 en pacientes con linfoma, especialmente en aquellos con edad  $\geq 70$  años. En pacientes con linfoma agresivo de células B, el control de la enfermedad de base parece esencial para reducir el riesgo de mortalidad en caso de contraer la infección mientras que en pacientes con linfoma folicular esto no debe de considerarse estrictamente necesario.

Con relación a la respuesta inmune tras la infección por SARS-CoV-2, un estudio prospectivo (PROSECO) [98] analizó la respuesta inmune de 457 pacientes con linfoma que recibieron dos o tres dosis de la vacuna COVID-19. El 52% de los pacientes en tratamiento activo presentaron respuesta humoral indetectable tras dos dosis de vacuna. Además, el 60 % de los pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD<sub>20</sub> presentaron anticuerpos indetectables tras la vacunación completa en los 12 meses posteriores a recibir el tratamiento antineoplásico específico. Sin embargo, el 70% de los individuos con un linfoma indolente presentaron mejores respuestas de anticuerpos después de la dosis de refuerzo y, en particular, el 63% de todos los pacientes presentaron respuestas antigénicas específicas de células T que se incrementaron después de la tercera dosis independientemente de la situación del tratamiento de la enfermedad de base. Los resultados de este estudio y de otros hacen énfasis en la necesidad de monitorización cuidadosa de las respuestas inmunes específicas anti-COVID19 para guiar las estrategias de vacunación de estos pacientes.

De lo anterior puede deducirse que los pacientes con linfoma deben recibir tratamiento en centros altamente especializados en los que se hayan implementado procedimientos generales para minimizar el riesgo de propagación de COVID-19. Para el linfoma indolente/leucemia linfocítica crónica/enfermedad de Waldenström que requiere terapia, con frecuencia se puede explorar una mayor flexibilidad en el inicio de la terapia. Sin embargo, si el linfoma indolente requiere tratamiento de acuerdo con las pautas de consenso nacional, entonces el tratamiento no debe retrasarse. El tipo de terapia debe decidirse en función del tratamiento más efectivo y, solo si tiene una eficacia comparable, se debe considerar la alternativa menos inmunosupresora [99].

En el caso de pacientes con patrones histológicos agresivos (linfoma agresivo de células B, linfoma de células del manto, linfoma de células T), los retrasos en el inicio del tratamiento pueden provocar un empeoramiento significativo del resultado. Es importante iniciar el tratamiento después de la realización del diagnóstico, obviando si es posible aplicar esquemas de quimioterapia más agresivos que aumenten la duración de la neutropenia y la inmunosupresión. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos no debe de retrasarse en aquellas enfermedades en las que se considera una estrategia terapéutica curativa; este concepto aplica también al tratamiento con células CART. El trasplante alogénico puede eventualmente retrasarse siempre teniendo en cuenta riesgos / beneficios para un paciente determinado.

## **Conclusión**

**No está demostrado si los pacientes con linfoma tienen una mayor facilidad de infectarse con SARS-CoV-2 pero tras la infección, su gravedad y evolución es peor que la de la población con igual co-morbilidad. La respuesta inmune en estos**

**enfermos tras la vacunación es peor que la de la población normal lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de programar revacunaciones y de proteger a estos pacientes.**

**El riesgo de COVID-19 o el COVID-19 mismo no debe posponer las necesarias intervenciones terapéuticas en estos enfermos.**

***¿Cómo deben vacunarse los pacientes con hemopatías malignas? ¿Constituyen un grupo preferente para la vacunación? ¿Se espera una respuesta vacunal y una protección igual en el paciente hematológico que en otros individuos?***

Ya hemos mencionado los riesgos de adquisición de COVID-19 en distintos pacientes con tumores sólidos o hemopatías malignas así como su evolución clínica y riesgo de muerte en las páginas previas [100][101][102, 103]. Por todo ello, la vacunación de estos pacientes y del personal sanitario que los atiende debe ser prioritaria.

Las vacunas frente al SARS-CoV-2 han aliviado la amenaza inmediata de la pandemia para los pacientes con neoplasias hematológicas. Sin embargo, la respuesta inmunológica a estas vacunas se ve reducida por la naturaleza inmunosupresora de las propias neoplasias y sus tratamientos. La mayoría de los datos disponibles en relación con la eficacia de la vacunación en pacientes con enfermedades neoplásicas hacen referencia a las vacunas de ARNm, ya sea BNT162b2 (BioNTech and Pfizer) o ARNm-1273 (Moderna). En ninguno de los trabajos publicados hasta la fecha se han descrito problemas de seguridad distintos de los reportados en la población general [57, 104]. En todo caso, los beneficios de la vacunación superan los potenciales efectos adversos en los pacientes sin contraindicaciones conocidas a los componentes de la vacuna.

Como ya mencionamos, la respuesta inmunológica a las vacunas frente a SARS-CoV2 puede ser subóptima en los pacientes con neoplasias hematológicas [105, 106]. Estos pacientes presentan respuestas serológicas heterogéneas y muy atenuadas a dos dosis de BNT162b2 en comparación con los individuos sanos, independientemente de la edad o el tipo de tratamiento. La respuesta a la vacuna es especialmente pobre en los pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), ruxolitinib, venetoclax y/o anticuerpos anti-CD<sub>20</sub> [104]. Del mismo modo, el tratamiento con anti-CD<sub>38</sub> o anti-BCMA se ha asociado significativamente con un fracaso de la respuesta a la vacuna [107]. En un estudio que incluyó 320 pacientes con mieloma múltiple, sólo el 84% de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-*spike* después de la vacunación completa con BNT162b2 o ARNm- 1273, y con títulos muy variables [94]. Los pacientes sometidos a un trasplante de precursores hematopoyéticos (autólogo o alogénico), pacientes sometidos a quimioterapia sistémica o los pacientes tratados con imatinib, dasatinib, nilotinib o gilteritinib más de 6 meses antes de la vacunación muestran una mejor respuesta serológica tras la inmunización con BNT162b2 [104].

Por tanto, los pacientes que requieran tratamiento para una neoplasia hematológica maligna deben ser vacunados, si es posible, antes de iniciar tratamiento con quimioterapia, terapias celulares o tratamientos depletivos de células T o B, pero esto no debe retrasar el tratamiento urgente. Si es factible, la vacunación debe completarse al menos 2 semanas antes del tratamiento inmunosupresor. En el caso de los pacientes que ya han empezado a recibir terapias específicas para la enfermedad, no se recomienda la interrupción del tratamiento durante la vacunación. Es adecuado retrasar la vacunación durante al menos 3 meses después de una terapia de depleción de

células B o de un trasplante de células madre. En estos pacientes, la vacunación de los contactos familiares es una medida preventiva esencial.

En los pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas (HSTC) o a terapia celular, y teniendo en cuenta la opinión de expertos se debería considerar la vacunación a partir de los 3-6 meses después de un HSCT alogénico, excepto si el paciente sigue con inmunosupresión (ciclosporina, tacrolimus, etc ) [108]

Hay que considerar la vacunación con una vacuna COVID-19 a partir de los 3-6 meses después de un HSCT autólogo. Los pacientes con EICH crónica leve y/o que reciben > 0,5mg/kg /día de prednisolona (o equivalente) deberían ser vacunados. En el caso de pacientes con EICH moderada/grave o con un tratamiento inmunosupresor más intensivo (dosis altas de esteroides >0,5mg/kg/día) es recomendable individualizar caso a caso.

Los pacientes con sospecha o confirmación de infección previa por COVID-19 deben ser vacunados según las directrices internacionales, ya que la inmunidad puede disminuir a lo largo del tiempo [109].

A pesar de estos datos la eficacia real de las vacunas frente a SARSCoV2 en los pacientes con neoplasias hematológicas y trasplante/terapia celular no está del todo bien definida. Se necesitan más estudios sobre el valor de las dosis de refuerzo y la eficacia a largo plazo. Sería necesario, por ejemplo, poder determinar los títulos de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 en estos pacientes para asegurarse de que se han alcanzado títulos protectores de anticuerpos neutralizantes. De no ser así, podría administrarse una tercera dosis de refuerzo. Eventualmente, se podría considerar un régimen de refuerzo heterólogo en estos pacientes [110, 111]. Sin embargo, la interpretación de la respuesta inmunológica a la vacunación es compleja y requiere tener en cuenta la patología subyacente, el estado de la enfermedad, el tratamiento actual o pasado, el intervalo entre el tratamiento y la vacunación, la edad, el tipo de vacuna y la correlación entre los niveles de anticuerpos y la protección clínica.

La ocurrencia de infecciones graves por SARS-CoV-2 en pacientes con neoplasias hematológicas totalmente vacunados pone de relieve la importancia de seguir estrictamente las intervenciones no farmacológicas, y la vacunación de los convivientes mientras el SARS-CoV-2 circule en la comunidad.

## Conclusión

**Pese a que los pacientes con neoplasias hematológicas presentan respuestas serológicas atenuadas y heterogéneas tras la vacunación con ARNm BNT162b2, la vacunación de en ellos y en el personal sanitario que los atiende y convivientes debe ser prioritaria ya que los beneficios de la vacunación superan los posibles efectos adversos.**

**Los pacientes que reciben tratamiento activo con BTKIs, ruxolitinib, venetoclax terapias con anticuerpos anti-CD<sub>20</sub>, anti CD38 y anti-BCMA parecen ser los más afectados y podrían quedar desprotegidos frente a la infección por SARS-CoV-2.**

**Los pacientes sometidos a un trasplante de precursores hematopoyéticos (autólogo o alogénico), pacientes sometidos a quimioterapia sistémica o los pacientes tratados con imatinib, dasatinib, nilotinib o gilteritinib más de 6 meses**

**antes de la vacunación muestran una mejor respuesta serológica tras la inmunización con BNT162b2.**

### TERCERA PARTE: PROPUESTAS PARA POSIBLES SOLUCIONES 2022

#### *¿Podríamos definir qué entendemos por síndrome post-COVID o COVID-prolongado?*

En nuestro medio, el COVID es ya una enfermedad mayoritariamente ambulatoria debido al cambio de espectro clínico que resulta de las variantes de predominio y de la respuesta de la población, mayoritariamente vacunada. El porcentaje de pacientes que necesitan del hospital es afortunadamente mucho menor desde hace meses.

En la primera fase de la epidemia, además del dramatismo de los aspectos clínicos de la enfermedad aguda que suponía la infección por SARS-CoV-2, se asistió a gran número de pacientes convalecientes que no terminaban de verse libres de enfermedad. Continuaban con algunos de los síntomas que definieron su cuadro agudo, como la disnea y la tos, y aparecían otros que, o eran nuevos o estaban en segundo plano en el momento álgido de primoinfección como la astenia o la disminución de la agilidad intelectual.

Los pacientes no tenían evidencia de actividad viral, sus exploraciones complementarias mejoraban o se normalizaban, pero sus síntomas persistían y lo hacían en un altísimo porcentaje de pacientes y sin una razón evidente y predecible. Siempre pareció que los más graves inicialmente lo sufrían más, pero los moderados y leves tenían una amplia representación en este continuo.

La edad, como en otros aspectos de la enfermedad se asociaba a la alteración funcional persistente, mientras que en los niños la incidencia era muy baja.

La primoinfección, objetivamente deja secuelas medibles y evidenciables en los órganos [112], tal y como ocurrió con las epidemias predecesoras de SARS y MERS [113, 114]. Las pruebas de función respiratoria, sobre todo la difusión pulmonar, la radiología y desde luego la histología, dan fe de las mismas. Ocurre en el pulmón y ocurre en otros órganos (corazón, sistema nervioso, intestino, piel...)[115-118].

El problema aparece cuando no existe un paralelismo entre los síntomas y los hallazgos.

La astenia persistente; la “niebla mental”; la disnea; la taquicardización ante pequeños esfuerzos y la sensación de tope respiratorio se convierten en quejas que no abandonan al paciente. Desafortunadamente, mucha de la literatura que aborda esta situación se basa en datos recogidos apresuradamente, con una metodología de muy dudosa validación (entrevistas telefónicas, con poco o nulo estudio clínico paralelo y por supuesto sin una población control)[119-121].

Ante la falta de especificidad de los síntomas, la evidencia de que esto ocurre tras otras enfermedades agudas y sobre todo tras los ingresos prolongados en UCI, el post-COVID empezó a ser un complejo de síntomas en los que se podían incluir entidades ya descritas, como las mencionadas y otras de síntomas equivalentes y sobre las que no tenemos una explicación fisiopatológica certera como la encefalomielopatía miálgica

(fatiga crónica), que viene a ocupar un espacio considerable, casi epidémico, en las consultas de segunda opinión o de enfermos pendientes de diagnóstico.

En cualquier caso, había que definir la entidad y por consenso se consideró como el conjunto de síntomas persistentes o de nueva aparición tras la fase aguda del COVID, a tres meses del inicio de los síntomas, que no se justifican por ningún otro proceso patológico.

El continuo de la recuperación de la primoinfección y la falta de especificidad del conjunto sintomático ha hecho que no se termine de admitir como una entidad y de hecho a efectos de catalogación se ha generado un código como estado inespecífico post-CovidU09.9 en la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD).

Otro hecho significativo es que, en el transcurso de la pandemia, los nuevos casos son notablemente menos numerosos y es muy posible que la vacunación tenga mucho que ver con la evolución y resolución de los pacientes que se infectan [122].

El seguimiento clínico, debe estar en manos de los médicos de asistencia general que conozcan y atiendan regularmente a estos pacientes. La valoración integral decidirá las exploraciones complementarias que deban realizarse, si es que hay que hacerlo o las consultas específicas a otras especialidades. No hay consensuado ni es posible tenerlo un protocolo inicial, dado el enorme abanico sintomático.

Existe una plataforma de la OMS para comunicar los casos de interés post-COVID con idea de depurar las series y orientar a las investigaciones que den respuesta a los síntomas.

De lo que no hay duda es que COVID-19 genera secuelas anatómicas y funcionales y cada vez más existe un goteo de nuevas complicaciones en relación a la reinfección y con las vacunas y donde la autoinmunidad juega un papel patogénico (hipertiroidismo, hepatitis...), y que seguirá generando doctrina post-COVID.

## Conclusión

**Adentrándonos en el tercer año de pandemia, aún no se ha podido definir el Post-Covid como una entidad claramente diferenciada. Se incluyen en este concepto síntomas directamente relacionados con las secuelas anatómicas o funcionales del proceso agudo; alteraciones crónicas equiparables a las de otras enfermedades severas o críticas, como el síndrome post-cuidados intensivos; complejos sintomáticos encuadrables en entidades ya conocidas y que pueden verse tras enfermedades infecciosas o procesos de otra etiología, como es la fatiga crónica y finalmente síntomas persistentes o de nueva aparición para los que no hay una explicación inmediata tras la resolución de la fase aguda y que están siendo objeto de estudio. Con el curso de la epidemia ha disminuido en número de pacientes con síntomas persistentes y es probable que la vacunación sea la causa.**

## ¿Es posible acortar la estancia hospitalaria y la estancia en UVI?

Durante la pandemia por el coronavirus SARS CoV-2, uno de los principales problemas, especialmente durante la primera ola, ha sido la saturación del sistema sanitario. Durante estos meses se han incrementado en todos los hospitales y Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) los ingresos de pacientes COVID, reduciéndose hasta límites absolutos

la posibilidad de atender a otros pacientes no COVID. La estancia hospitalaria y la estancia en UCI ajustados por patologías son indicadores de calidad, que se relacionan con la eficiencia en la utilización de recursos. La optimización de recursos escasos conlleva la necesidad de buscar estrategias que permitan reducir las estancias hospitalarias, y especialmente en UCI, sin reducir la calidad de los cuidados.

En las UCI, tras la estabilización del paciente, gran parte de las estancias se consumen en el manejo y tratamiento de complicaciones tales como el delirium y la debilidad muscular adquirida en UCI. Los paquetes de medida “ABCDEF”, relacionados con el manejo adecuado del dolor (A), las pruebas diarias de desconexión de la ventilación mecánica (B), la sedación adecuada (C), la prevención y manejo del delirium (D), la rehabilitación temprana (E) y la presencia y participación de la familia (F), han mostrado reducir los días de ventilación mecánica y estancia en UCI, además de impactar en otros resultados como la mortalidad. El abordaje nutricional de los pacientes, identificando las necesidades nutricionales específicas a cada situación mejora la capacidad funcional de los pacientes, reduciendo las secuelas y reduciendo los días de estancia hospitalaria [123-126].

La participación en el equipo de profesionales como rehabilitadores, fisioterapeutas, logopedas, nutricionistas y psicólogos reducen las secuelas de los pacientes. La prevención de las infecciones asociadas a la atención sanitaria, especialmente las bacteriemias relacionadas con catéter, la neumonía asociada a ventilación mecánica, la infección asociada a la sonda urinaria y las infecciones por microorganismos multi-resistentes (MDR) reducen las estancias en UCI y en el hospital, la morbilidad y mortalidad de los pacientes y el consumo de recursos. Los proyectos Zero de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y la Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEIUCC) han mostrado su efectividad en reducir este tipo de infecciones [127, 128].

Aunque no existe evidencia concluyente, algunos estudios proponen que el uso de traqueostomía precoz en algunas situaciones podría reducir los días de ventilación mecánica. La formación y entrenamiento del manejo de pacientes traqueostomizados en planta de hospitalización pueden permitir la atención de estos pacientes de forma segura reduciendo las estancias en las áreas de críticos [129].

El trabajo en equipo de forma interdisciplinaria mejora la práctica colaborativa. Las sesiones diarias multidisciplinares y los trasposos de información estructurados permiten enfocar los objetivos diarios y reducen los problemas de comunicación y de seguridad del paciente. El uso de protocolos y guías de práctica clínica reducen las estancias hospitalarias y mejoran los resultados. En el paciente quirúrgico los protocolos Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) combinan manejos perioperatorios basados en la evidencia científica, que trabajan sinérgicamente para mejorar la recuperación funcional de los pacientes tras la cirugía, minimizando la respuesta al estrés quirúrgico, mejorando los resultados y la eficiencia del proceso[130].

Los sistemas de información clínica y el uso de la tecnología permiten agilizar la toma de decisiones, aseguran la continuidad de los cuidados, reducen los errores especialmente en el uso seguro del medicamento y permiten la evaluación de los resultados y la implantación de acciones de mejora.

La toma de decisiones, especialmente en los pacientes más graves requiere una comunicación adecuada centrada en el paciente y en la familia. La información diaria y la participación de las familias en la toma de decisiones reducen los conflictos. La adecuación del tratamiento de soporte vital, identificando de forma proactiva aquellos pacientes que no responden a las medidas terapéuticas, y reorientando los esfuerzos a mejorar el bienestar físico, psíquico y emocional del paciente en los cuidados al final de la vida, reducen las estancias hospitalarias y mejora la satisfacción de los pacientes y familias. Estas decisiones deben realizarse de forma consensuada con todo el equipo, en base a la mejor evidencia disponible en relación con el pronóstico y teniendo en cuenta las preferencias del paciente. El “tratamiento condicional” permite ajustar las decisiones en el marco de incertidumbre. En algunos casos, de acuerdo con la familia la extubación terminal asegurando las medidas de confort puede ser una alternativa y permite el traslado del paciente a planta de hospitalización.

Las Unidades de Cuidados Intermedios permiten el traslado de pacientes a áreas hospitalarias con dotación técnica y humana suficiente para proporcionar una vigilancia y cuidados asistenciales con nivel inferior a las UCI, pero muy superior a las áreas convencionales de hospitalización.

Los equipos de respuesta rápida dirigidos a detectar pacientes en riesgo de deterioro en plantas de hospitalización, a través de sistemas de monitorización y scores predictivos como el National Early Warning Score (NEWS), han mostrado ser efectivos en reducir las complicaciones tales como las paradas cardiorrespiratorias, los reingresos en UCI así como los ingresos no indicados.

Finalmente, la hospitalización domiciliaria puede reducir los días de hospitalización y ofrecer una atención centrada en la persona.

## Conclusión

**La estancia hospitalaria y en UCI es un indicador de calidad que refleja la eficiencia del sistema. Existen diferentes estrategias para optimizar los procesos, especialmente enfocadas a mejorar la seguridad del paciente, reduciendo los eventos adversos evitables. La comunicación y el trabajo en equipo llevan a una práctica colaborativa que impacta en los resultados y reduce la ineficiencia y el uso inadecuado de recursos.**

***¿Qué pensamos de los hospitales monográficos para enfermos con COVID? ¿Son los resultados semejantes? ¿Cuál es la visión de las autoridades sanitarias sobre los aspectos que hemos comentado?***

Las situaciones de crisis y grandes catástrofes ponen a prueba la elasticidad y capacidad de adaptación de una sociedad y en este caso de su sistema de atención sanitaria. En España quizá el caso más paradigmático es el de la Comunidad de Madrid que utilizó primero los pabellones de un gran recinto ferial (IFEMA) que fueron reacondicionados para dar asistencia sanitaria en un tiempo record. La asistencia en dichas condiciones se demostró eficaz y efectiva [131-136].

Los hospitales monográficos, han sido otra alternativa tanto fuera como dentro de España. En España ha sido particularmente interesante la experiencia del hospital monográfico “Enfermera Isabel Zendal” que fue construido en tiempo record y con la idea de servir

como centro multifuncional y como hospital de pandemias. Por dicho centro han pasado durante los momentos más agudos de la pandemia más de 9.000 pacientes que constituyen algo más de un 10% de todos los que precisaron hospitalización en Madrid.

Estos centros, al ser monográficos tienen estandarizados los protocolos de manejo, médicos y de enfermería. Además, permiten el desarrollo de estudios y proyectos de investigación. Estos centros se han utilizado también como centros de vacunación masiva (con más de 2 millones de dosis administradas).

Como señaló el director del Comité de Catástrofes Sanitarias de la OMS, tienen un papel muy importante en la gestión de la pandemia en los momentos de mayor presión.

Estas experiencias han permitido comprobar la capacidad de desarrollar, dotar y hacer funcionar como centros sanitarios eficaces, estructuras no concebidas para ese fin e invitan a nuestro juicio a que en un futuro plan de catástrofes toda gran edificación, al igual que tiene su plan contra incendios, tenga también un plan de potencial reconversión en lugar de acogida y asistencia sanitaria.

## Conclusión

**La reconversión de grandes espacios e infraestructuras en lugares de asistencia sanitaria eficaz ha sido una de las experiencias derivadas de esta pandemia. La Comunidad de Madrid, particularmente, convirtió una parte de un gran centro ferial en un hospital de campaña COVID y posteriormente edificó en tiempo record un hospital de pandemias polifuncional que sigue en la actualidad utilizándose como centro de vacunación y que tiene una gran flexibilidad estructural que le permite adaptarse a otros cometidos.**

## *¿Cómo puede aumentarse la eficiencia de los sistemas de detección del cáncer en el supuesto que continúe la pandemia?*

Básicamente se puede contestar con dos grandes respuestas, una como recuperar el tiempo perdido o mejor dicho los pacientes que han sido privados del cribado durante el tiempo de la pandemia y en segundo lugar teniendo en cuenta que el cribado solo es una parte del espectro de todas las actividades para el control del cáncer, como recuperarse y transformarse para impactar en los resultados finales del cáncer en nuestra sociedad. Se calcula que a nivel europeo hay más de 100 millones de estudios de cribado que no se han realizado [137, 138]. A nivel español no tenemos datos. Esto supone, siguiendo modelos teóricos, que un 5% de pacientes con cáncer de mamá o un 8% de pacientes con cáncer de pulmón progresen de estadio I a estadio II, tras unos 6 meses de interrupción de las campañas de cribado. Evidentemente, todo parece indicar que este retraso o más bien parada supone un aumento en la mortalidad. También induce un aumento del gasto sanitario, ya que por norma los cánceres más avanzados suelen consumir más recursos que los cánceres iniciales. Por lo tanto, una acción urgente es retomar las campañas de cribado en aquellos procesos que se ha demostrado un aumento en la supervivencia, cómo son el cáncer de mamá, el cáncer de cuello de útero y el cáncer de colon y recto[139-141]. Adicionalmente se podrían valorar dentro de un amplio programa de recuperación e investigación algunos programas piloto en otros tumores que pudieran ser susceptibles.

Afortunadamente, LM Kregting y colaboradores[142] han ideado diferentes estrategias de reanudación del cribado y evaluado su impacto en los Países Bajos. Las 5 estrategias que han propuesto son: reanudar el programa sin intentar capturar a los pacientes perdidos; retomar el programa siguiendo con la misma dinámica, en los pacientes que no pudieron seguirlo; reanudar el programa a los que inician pero citándolos a una fecha posterior a los que ya están en el mismo; posponer todo el programa con los que inician pasándolos a una fecha posterior a los que ya están y aumentando la edad límite; y finalmente reanudar todas las actividades como de nuevo y capturar de forma extraordinaria a los que se perdió durante el parón, incluyendo la posibilidad de aumentar la edad límite. En este modelo teórico, pero muy racional, esta última estrategia parece ser la más beneficiosa de una forma importante, en comparación con las cuatro primeras. Las limitaciones para extrapolar este modelo al resto de países son en primer lugar la diferente organización y capacidad de los sistemas de cribado, y posiblemente de todo el sistema nacional de salud, incluyendo los sistemas privados en un sistema como el nuestro que podrían colaborar a recuperar. La segunda limitación es que estos modelos teóricos se diseñaron para un tiempo corto de pandemia, aproximadamente de 3 a 6 meses, y no tenemos idea como sería actualmente, dónde la pandemia ha durado más de 2 años y con una intensidad variable e irregular a lo largo de los mismos y de distintos territorios, con situaciones de interrupción total en los primeros 3 a 6 meses y después con ciertas recuperaciones y bloqueos, dependiendo de las naciones, regiones e incluso ciudades.

## Conclusión

**Es absolutamente necesario y recomendable retomar urgentemente los programas de cribado en cáncer de mama, cuello de útero y colon y recto para evitar más mortalidad, disminuir el deterioro de calidad de vida e impedir un extraordinario consumo de recursos sanitarios en nuestra sociedad.**

**Siguiendo modelos teóricos, la mejor estrategia sería reanudar el cribado, dimensionando e incrementando los recursos necesarios y añadiendo el tiempo adicional en cuantía semejante al perdido en aquellos pacientes que no pudieron realizarlo por la pandemia.**

## **¿Qué papel puede tener la telemedicina en el manejo del enfermo con COVID? ¿Sirve en enfermos onco-hematológicos?**

La OMS define la telemedicina como “la prestación de servicios de salud por parte de profesionales sanitarios a través de la utilización de plataformas tecnológicas, tanto para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento, la investigación y la formación continuada de los profesionales sanitarios”[143].

La pandemia causada por la COVID-19, ha propiciado la activación y aceleración de numerosas iniciativas de innovación sanitaria. La telemedicina que ya estaba ganando terreno en los últimos años, ha visto como su uso se extendía de forma importante durante la pandemia.

En la actualidad, el desarrollo de la telemedicina ofrece unas enormes ventajas al sistema sanitario, pero también encuentra una serie de dificultades para su implementación [144-147].

Entre las ventajas que ofrece están:

- Permite a los pacientes disminuir desplazamientos al evitar traslados innecesarios (ahorro de tiempo y dinero) y facilita el acceso a la consulta a pacientes con dificultades (físicas o geográficas).
- Mejora la presión asistencial de los facultativos, al disminuir la masificación de las consultas, permitiendo un mejor manejo de la incertidumbre en un entorno más tranquilo y con más elementos de juicio, lo que favorece la toma de decisiones.
- Permite a los centros sanitarios un uso más eficaz de los equipos y recursos materiales y reforzar la imagen de innovación.
- Permite al sistema una mejor utilización y aprovechamiento de los recursos y una mejora en la gestión de la salud.

Sin embargo, existen una serie de barreras para la implementación de la telemedicina

- Dificultad por parte de muchos pacientes para utilizar este tipo de herramientas tecnológicas (bien por falta de habilidad o por falta de la tecnología).
- La regulación de su uso y la resolución de las cuestiones legales que plantean: Ley de protección de datos, ley de protección del paciente y la relación de confidencialidad médico-paciente.
- La formación de los profesionales sanitarios y los pacientes, tanto en el manejo de las plataformas disponibles como en el uso de sus derechos y deberes.
- La integración en la cartera de servicios por parte de los gestores sanitarios y su incorporación en el proceso asistencial completo, compatibilizando la consulta presencial con la telemática, según el momento evolutivo del proceso y las circunstancias.
- La utilización de plataformas tecnológicas seguras que permitan encriptar la información que se está intercambiando. El uso de las redes sociales, servicios de mensajería instantánea o el correo electrónico son ilegales en este tipo de práctica médica.

Durante esta pandemia fue imprescindible aplicar medidas para optimizar los recursos y proteger al paciente, familiares y personal sanitario, del riesgo de contagio, garantizando, en lo posible, la continuidad de la atención al paciente oncológico. La telemedicina ha ayudado a disminuir la presión asistencial de centros de salud y hospitales y a mantener la continuidad de la atención a los pacientes, y al mismo tiempo ha facilitado la formación continuada de los profesionales médicos [148-154].

En este sentido la mayoría de los servicios de oncología pusieron en marcha consultas telefónicas (fijo o móvil) y en ocasiones mediante videollamadas (Skype o Facetime), aunque estas no cumplen con las normas de privacidad adecuadas.

La mayoría de las teleconsultas realizadas fueron en pacientes y situaciones de baja complejidad:

- visitas de seguimiento, a pacientes conocidos por el médico.
- Información sobre resultados de pruebas realizadas (sobre todo si no muestran alteraciones).
- Control de tratamientos orales (Hormonoterapia y quimioterapia).
- Control de efectos secundarios.
- Control de síntomas.
- Cuidados paliativos con atención domiciliaria.

- Apoyo psicológico.

## Conclusión

**El desarrollo e implementación de sistemas de telemedicina es de vital importancia en la época actual. Ésta claro que la telemedicina es una herramienta más al servicio del profesional que la mayoría de los pacientes han aceptado y agradecido.**

**En el futuro será necesario una planificación para que la telemedicina sea segura y de calidad lo que debe incluir la formación de los profesionales, definición del tipo de consultas que pueden realizarse telemáticamente y realización de protocolos clínicos y legales que regularicen esta práctica médica. No puede hacerse sin el adecuado desarrollo tecnológico de los centros con soporte institucional y económico.**

### **¿Qué ayuda y asesoramiento en cuanto al COVID están recibiendo los pacientes oncohematológicos a través de las organizaciones de pacientes?**

Desde que el coronavirus fue declarado pandemia mundial, a diario se han escuchado todo un sinfín de informaciones y datos que, en muchas ocasiones, a los pacientes con cáncer les cuesta entender e interpretar.

Como pacientes, saben que disponer de información médica en un lenguaje accesible e inteligible es vital para los enfermos y sus familias, pero la información que se recibe desde diferentes medios de comunicación, redes sociales e internet aumenta las dudas y preocupaciones de los pacientes oncológicos.

La continuidad de los tratamientos oncológicos, medidas de prevención frente al virus, cómo actuar en caso de infección o dudas sobre los procesos emocionales ligados a la pandemia son solo algunas de las preguntas que se transmiten a diario pacientes y familiares.

En aquellos momentos de incertidumbre, en los que además no se podía acudir a la consulta médica con normalidad o hablar con el médico como antes, se llevaron a cabo desde GEPAC (Grupo Español de Pacientes con Cáncer?) diferentes proyectos.

La página web de GEPAC fue, y es, una fuente que aportó confianza y tranquilidad a los enfermos. Está reconocida como Web Médica Acreditada (WMA)[155] y este es el motivo por el que se ha creado, vinculada a la misma, la *Web: coronavirus y cáncer* [156].

No salir de casa, la incertidumbre y las preocupaciones por la salud que se suman al propio proceso oncológico, pueden generar en los pacientes miedo, estrés, ansiedad o nerviosismo. Por todo ello, al inicio de la pandemia, se ofreció una herramienta gratuita que permitía tener información de la mano de expertos en la materia y resolver dudas. Se hizo a través de un seminario online bajo el título "COVID-19 y cáncer. Resuelve tus dudas desde casa"[157].

Para acabar con las dudas de los pacientes con cáncer y sus familias en relación con los aspectos legales, se realizó un seminario online en el que se resolvieron las preguntas de todos los asistentes, muy especialmente aquellas relacionadas con ERTES, ERES, bajas laborales, etc. Este recibió el título "*Aspectos legales vinculados a la COVID-19*"[158].

También la pandemia ha generado todo un sinfín de nuevas necesidades psicosociales en los pacientes. A pesar de ello, en ocasiones, resulta complicado contar con un profesional cercano que pueda asesorar y prestar las herramientas necesarias para gestionar todos los sentimientos y emociones que pueden surgir en torno a la COVID-19. Tras comprobar la alta demanda de un servicio de Psico-oncología, se publicó la *Guía para el manejo del impacto emocional durante la COVID-19 para pacientes con cáncer y nuestras familias* [159] con la que se ofrecía la posibilidad de disponer, de manera gratuita, de un manual que sirviera de ayuda para la gestión de las emociones.

Además, como el formato audiovisual estaba cobrando especial relevancia y para que todo aquel que lo deseara pudiera conocer la información de la guía de una forma dinámica y visual, se realizaron cinco vídeos explicativos en los que los psico-oncólogos expusieron los principales aspectos a destacar del manual de una forma visual y dinámica [160, 161] [162-164].

Frente a esta nueva enfermedad, se han creado escenarios hasta ahora desconocidos que han supuesto un fuerte impacto en el Sistema Sanitario Español, así como en las vidas de las personas. El confinamiento, los miedos, el cambio en los procesos médicos o el propio descenso de la calidad de vida pueden haber provocado un fuerte efecto en los pacientes con cáncer y los supervivientes al mismo.

Por todo ello, se ha realizado el estudio *Problemas y necesidades de los pacientes con cáncer frente a la Covid-19* [165] para conocer cómo ha afectado esta situación a los pacientes, los supervivientes al cáncer y las asociaciones de pacientes con el fin de extraer conclusiones que permitan mejorar la atención ahora y frente al nuevo futuro al que nos enfrentamos.

Tras los resultados obtenidos con el citado estudio se llevó a cabo una campaña digital de concienciación social con la que, bajo el título "*Que el miedo no te paralice*", se quería acabar con el temor que existe actualmente a acudir al médico y recordar la importancia de seguir con las revisiones, siempre con las medidas de protección necesarias para evitar el contagio.

Y es que, ante las negativas a acudir al hospital o a los centros de atención primaria por miedo al contagio, principalmente en aquellas personas de riesgo, como los pacientes con cáncer, mayores o crónicos, además de la cancelación de citas o el retraso en las pruebas diagnósticas, estábamos frente a un escenario de notable peligro para la salud de las personas.

Por todo lo anteriormente expuesto, se decidió que esta iniciativa contara con nueve vídeos cortos grabados en alta calidad que fueron difundidos en redes sociales.

En tres de ellos aparecen pacientes con cáncer, en otros tres se muestran a personas de la sociedad en general, y los tres restantes cuentan con la participación de SEHH, SEOM y SEOR, invitando a aquellos que vean dichas piezas audiovisuales a acudir al médico a sus revisiones, a consulta o a aquellas pruebas o especialistas que sea necesario sin que tengan miedo [166] [167] [168-174].

Se solicitó a la Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia (CNMC) la exención del cómputo publicitario y nos fue concedida. Gracias a ello se difundieron los diferentes vídeos en cadenas de televisión, lo que nos permitió hacer llegar la campaña a muchísimas más personas.

Pero se presenta un camino largo y con dificultades en que las consecuencias de lo vivido hasta ahora y de lo que siguen viviendo los pacientes con cáncer se verán más adelante.

## **Conclusión**

**La pandemia ha afectado a los pacientes con cáncer particularmente con retrasos en los diagnósticos, dificultades para recibir tratamientos, revisiones canceladas y generación de miedo e incertidumbre. En estas circunstancias, organizaciones de pacientes como GEPAC han desarrollado herramientas formativas e informativas y puesto en marcha servicios para tratar de minimizar el tremendo impacto que la COVID-19 ha significado y significa en enfermos oncohematológicos.**

### ***¿Qué reflexiones desde la perspectiva de la ética se plantean en esta Pandemia?***

La actual pandemia ha pasado por varias fases, que al presentar características muy distintas entre sí, han planteado distintos problemas éticos. El primero en el tiempo fue la imprevisión de que una cosa así podía suceder. Tanto los políticos, como los medios de comunicación, transmitieron a la sociedad la falsa seguridad de que todo estaba bajo control y que, por tanto, la infección no afectaría más que a un pequeño grupo de personas, y además en zonas geográficas muy determinadas, con seguridad de países en desarrollo, y por tanto alejadas de los nuestros. Eso había sucedido en 2012 con el brote de otro coronavirus, el causante del llamado Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS), poco después, en 2014-16, en Guinea con el brote de Ébola en 2014-2016 y casi simultáneamente con el de virus Zica (2015-2016) en América. En los tres casos pudo evitarse la difusión descontrolada del virus a otras regiones del planeta, impidiendo que esas epidemias se transformaran en pandemias.

En el imaginario colectivo, tres ejemplos parecen suficientes para extraer algunas conclusiones generales. Y la que cundió, tanto en los medios de comunicación como en la propaganda política, era que el sistema de alerta y control de este tipo de amenazas por parte de los países occidentales era tan rápido y eficaz, que ya no podrían darse aquellas epidemias horribles que encontramos en los libros de historia, ni tampoco pandemias como la de gripe sufrida hace escasamente un siglo, entre 1918 y 1920. Gracias a los avances de la medicina y la salud pública, esas cosas ya “no se volverían a repetir”. Podíamos dormir tranquilos. Tal es la creencia que se instaló en el inconsciente colectivo de nuestras sociedades super desarrolladas. Lo de las grandes y mortíferas epidemias fue cosa de otros tiempos. Gracias a la ciencia, habían pasado a convertirse en un mal recuerdo.

Así pensaba el grueso de la población. Pero los científicos, y más en concreto, los epidemiólogos, no se mostraban tan optimistas. E iban advirtiendo de lo contrario, de que había una alta probabilidad de que apareciera una infección, similar a las antes citadas, que rompiera barreras y no fuera posible controlar en zonas concretas, cobrando dimensiones planetarias y causando una inmensa mortandad. Esto se hacía cada vez más posible, aunque solo fuera por el acelerado proceso de globalización de la vida. La movilidad social es hoy enorme, sin punto de comparación con cualquier otra época de la historia de la humanidad. Los clásicos sistemas de control epidemiológico de puertos y fronteras, lo que en la terminología clásica se englobaba bajo el rótulo de “sanidad exterior”, han quedado obsoletos. El intercambio es el motor del comercio, y por tanto el

principio básico de la economía. Ahora se ha vuelto a repetir algo que ya se planteó en Europa durante las epidemias de cólera del siglo XIX. Ante ellas, los médicos exigieron a las autoridades políticas poner en práctica el procedimiento clásico desde los tiempos bíblicos, la cuarentena y asilamiento de las ciudades y las personas. Y así se hizo, a pesar de las airadas protestas de los industriales y comerciantes, que veían arruinados sus negocios, sin que, por lo demás, pudiera apreciarse una mejora sustantiva del curso de la epidemia. Hoy, dos siglos después de aquello, se repite de nuevo el conflicto entre las exigencias de la medicina y las necesidades de la economía y el comercio, si bien elevado a una dimensión que ningún ser humano del siglo XIX hubiera sido capaz de imaginar. Y surge el dilema: hay que ponderar dos riesgos, de una parte la infección y de otra el hambre.

Este dilema, como cualquier otro, es artificial y por ello mismo falso. Los dilemas suelen ser problemas mal planteados y peor resueltos. Y ello porque los cursos de acción posibles ante un conflicto no se reducen prácticamente nunca a dos. Los cursos son siempre varios, muchos, y nuestra primera obligación moral es identificarlos, de modo que tras ello podamos elegir el curso óptimo, que siempre es el que promueve más la realización de todos los valores en juego, o los lesiona menos. No hay otro curso moralmente correcto que el óptimo, por más que su identificación puede resultar compleja, y por tanto muy difícil. Uno de los grandes sesgos que lastran nuestros procesos de toma de decisiones, es que, unas veces por miedo, y otras muchas por la ley del mínimo esfuerzo que nos puede, reducimos artificial y artificiosamente todos los posibles cursos de acción a dos; es decir, convertimos los problemas en dilemas, lo que facilita la toma de decisiones, pero al precio de ignorar los matices propios de los cursos intermedios, que son aquellos entre los que se encuentran siempre las soluciones óptimas. Un error lógico acaba generando otro moral.

Es frecuente, cuando se habla de los problemas éticos planteados por la actual pandemia, referirse a la falta de recursos, a la improvisación, a la obligatoriedad o no de los profesionales de la salud de poner en riesgo su vida, al hecho de que la epidemia haya retrasado o marginado la asistencia a los demás tipos de pacientes, como es el caso de los oncológicos y hematológicos, con el grave daño que esto genera en su salud y su vida, etc. Y, en efecto, todos estos son graves problemas políticos, médicos y éticos. Pero hay un problema anterior, que es el único del que haré mención. Se trata de ampliar la perspectiva y ver esta pandemia como lo que es, una de las consecuencias de nuestro modo de relacionarnos con la naturaleza, o si se prefiere, con el medio ambiente. ¿Por qué se ha producido? Una respuesta simplista consistiría en decir que por la existencia de un virus que no hemos sido capaces de erradicar de la faz de la tierra, ni tampoco de controlar completamente mediante vacunas y medicamentos. Por tanto, en cuanto nuestra ciencia nos dote de vacunas más eficaces, o de antivirales más potentes o más específicos, todo volverá a su cauce normal y nos olvidaremos de esto como si de un mal sueño se tratara.

Esa manera de pensar, que con toda probabilidad es hoy la más frecuente, no es correcta; más aún, está profundamente equivocada. Nunca acabaremos con los virus, ni con los microorganismos, aunque solo sea porque nos resultan necesarios, imprescindibles. La estrategia de la erradicación, tan propia de la época en que comenzaron a usarse las vacunas, los quimioterápicos y los antibióticos, no es correcta. ¿Por qué aumentan tanto las resistencias a los antibióticos? ¿Por qué se pasa por encima del enorme número de personas que mueren debido a tales resistencias, como si de algo puramente coyuntural

se tratara? Seguimos con la filosofía de la “erradicación” como objetivo, a pesar de que ya se sabe que es incorrecta. De hecho, no hemos conseguido erradicar más que un virus, el de la viruela. Esto debería ser suficiente para hacernos pensar que la generalización de ese modelo es incorrecta. La vida en general, y la nuestra en tanto que parte de la vida general, es un complejo sistema de equilibrios, que solo con sumo cuidado debemos alterar o modificar. No es correcta la tesis, imperante sobre todo en la cultura occidental, de que el ser humano es el rey de la creación y puede hacer con las demás cosas lo que le venga en gana. ¿Es ajena esta pandemia al hecho de que estemos alterando el medio ambiente hasta el punto de elevar la temperatura del planeta, provocar fenómenos como el efecto invernadero, aumentar la contaminación de ríos y mares, deforestar los bosques y modificar de modo cada vez más evidente los ciclos biológicos de plantas y animales? ¿Ha influido esto en la presente pandemia?

### Conclusión

**Es preciso cambiar de mentalidad, y además de modo urgente. No podemos seguir manteniendo la tesis que ha imperado en la cultura occidental desde hace muchos siglos, según la cual el ser humano es el rey de la creación, de tal modo que puede hacer de ella lo que le venga en gana. No es verdad. Somos uno más de los seres vivos que habitan en ella, y nuestra vida depende del equilibrio entre todos ellos. Si nosotros merecemos respeto, y eso parece que no lo niega nadie, los demás seres, y la naturaleza como un todo, también han de merecerlo. Es un hecho conocido que el ser humano, en cuanto se considera superior y no tiene en cuenta el contexto en que vive, empieza a cometer errores. Y eso es exactamente lo que le está sucediendo a la cultura occidental en este problema. Que además ha invadido todos los otros espacios culturales y se ha convertido en los últimos siglos en la cultura planetaria.**

### Declaración de transparencia

A efectos de transparencia, le informamos de que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.

### Bibliografía

- 1.Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):420-44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6987
- 2.Fernández A, De Haro Gázquez D, B FnSn, Diez Muñoz E, Puyol Escolar M, Yélamos Agua C, et al. Impacto del cáncer en España: Una aproximación a la inequidad y los determinantes sociales. Available at: <https://observatoriocontraelcancer.es/informes/impacto-del-cancer-en-espana-una-aproximacion-a-la-inequidad-y-los-determinantes-sociales>. 2021.
- 3.Olaechea Astigarraga PM, Álvarez Lerma F, Beato Zambrano C, Gimeno Costa R, Gordo Vidal F, Durá Navarro R, et al. Epidemiology and prognosis of patients with a history of cancer

admitted to intensive care. A multicenter observational study. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45(6):332-46. DOI: 10.1016/j.medine.2021.05.003

4.Redondo-Sánchez D, Marcos-Gragera R, Carulla M, Lopez de Munain A, Sabater Gregori C, Jimenez Chillarón R, et al. Lung, Breast and Colorectal Cancer Incidence by Socioeconomic Status in Spain: A Population-Based Multilevel Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11). DOI: 10.3390/cancers13112820

5.Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, Louwman MWJ, van Nederveen FH, Willems SM, et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):750-1. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30265-5

6.Skovlund CW, Friis S, Christensen J, Nilbert MC, Mørch LS. Drop in cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic in Denmark: assessment of impact during 2020. *Acta Oncol*. 2022:1-4. DOI: 10.1080/0284186x.2021.2024879

7.Kaufman HW, Chen Z, Niles J, Fesko Y. Changes in the Number of US Patients With Newly Identified Cancer Before and During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2017267. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17267

8.Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):1023-34. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30388-0

9.Núñez O, Rodríguez Barranco M, Fernández-Navarro P, Redondo Sanchez D, Luque Fernández M, Pollán Santamaría M, et al. Deprivation gap in colorectal cancer survival attributable to stage at diagnosis: A population-based study in Spain. *Cancer Epidemiol*. 2020;68:101794. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101794

10.Luque-Fernandez MA, Redondo-Sánchez D, Rodríguez-Barranco M, Chang-Chan YL, Salamanca-Fernández E, Núñez O, et al. Socioeconomic Inequalities in Colorectal Cancer Survival in Southern Spain: A Multilevel Population-Based Cohort Study. *Clin Epidemiol*. 2020;12:797-806. DOI: 10.2147/cep.S261355

11.Launoy G, Zadnik V, Coleman M P. *Social Environment and Cancer in Europe*: Springer; 2021. PMID

12.Tian Y, Qiu X, Wang C, Zhao J, Jiang X, Niu W, et al. Cancer associates with risk and severe events of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2021;148(2):363-74. DOI: 10.1002/ijc.33213

13.Yazaki S, Yoshida T, Kojima Y, Yagishita S, Nakahama H, Okinaka K, et al. Difference in SARS-CoV-2 Antibody Status Between Patients With Cancer and Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic in Japan. *JAMA Oncol*. 2021;7(8):1141-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2159

14.Wang Q, Berger NA, Xu R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA Oncol*. 2021;7(2):220-7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.6178

15.Lee KA, Ma W, Sikavi DR, Drew DA, Nguyen LH, Bowyer RCE, et al. Cancer and Risk of COVID-19 Through a General Community Survey. *Oncologist*. 2021;26(1):e182-5. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0572

16. Serraino D, Zucchetto A, Dal Maso L, Del Zotto S, Taboga F, Clagnan E, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of SARS-CoV-2 infection among cancer patients. A population-based study in northern Italy. *Cancer Med.* 2021;10(21):7781-92. DOI: 10.1002/cam4.4271
17. Lee LYW, Cazier JB, 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(10):1309-16. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30442-3
18. Liu T, Zeng G, Tao H, Shi Y, Wang T, Liu T, et al. Low prevalence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in cancer patients with COVID-19. *Int J Cancer.* 2020. DOI: 10.1002/ijc.33148
19. Marra A, Generali D, Zagami P, Cervoni V, Gandini S, Venturini S, et al. Seroconversion in patients with cancer and oncology health care workers infected by SARS-CoV-2. *Ann Oncol.* 2021;32(1):113-9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.473
20. Esperança-Martins M, Gonçalves L, Soares-Pinho I, Gomes A, Serrano M, Blankenhaus B, et al. Humoral Immune Response of SARS-CoV-2-Infected Patients with Cancer: Influencing Factors and Mechanisms. *Oncologist.* 2021;26(9):e1619-e32. DOI: 10.1002/onco.13828
21. Thakkar A, Pradhan K, Jindal S, Cui Z, Rockwell B, Shah AP, et al. Patterns of seroconversion for SARS-CoV2-IgG in patients with malignant disease and association with anticancer therapy. *Nat Cancer.* 2021;2(4):392-9. DOI: 10.1038/s43018-021-00191-y
22. Cattaneo C, Cancelli V, Imberti L, Dobbs K, Sottini A, Pagani C, et al. Production and persistence of specific antibodies in COVID-19 patients with hematologic malignancies: role of rituximab. *Blood Cancer J.* 2021;11(9):151. DOI: 10.1038/s41408-021-00546-9
23. Sepulcri C, Dentone C, Mikulska M, Bruzzone B, Lai A, Fenoglio D, et al. The Longest Persistence of Viable SARS-CoV-2 With Recurrence of Viremia and Relapsing Symptomatic COVID-19 in an Immunocompromised Patient-A Case Study. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(11):ofab217. DOI: 10.1093/ofid/ofab217
24. Tepasse PR, Hafezi W, Lutz M, Kühn J, Wilms C, Wiewrodt R, et al. Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature. *Br J Haematol.* 2020;190(2):185-8. DOI: 10.1111/bjh.16896
25. Lunski MJ, Burton J, Tawagi K, Maslov D, Simenson V, Barr D, et al. Multivariate mortality analyses in COVID-19: Comparing patients with cancer and patients without cancer in Louisiana. *Cancer.* 2021;127(2):266-74. DOI: 10.1002/cncr.33243
26. Bertuzzi AF, Ciccarelli M, Marrari A, Gennaro N, Dipasquale A, Giordano L, et al. Impact of active cancer on COVID-19 survival: a matched-analysis on 557 consecutive patients at an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Br J Cancer.* 2021;125(3):358-65. DOI: 10.1038/s41416-021-01396-9
27. Fu C, Stoeckle JH, Masri L, Pandey A, Cao M, Littman D, et al. COVID-19 outcomes in hospitalized patients with active cancer: Experiences from a major New York City health care system. *Cancer.* 2021. DOI: 10.1002/cncr.33657
28. Brar G, Pinheiro LC, Shusterman M, Swed B, Reshetnyak E, Soroka O, et al. COVID-19 Severity and Outcomes in Patients With Cancer: A Matched Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3914-24. DOI: 10.1200/jco.20.01580
29. Roel E, Pistillo A, Recalde M, Fernández-Bertolín S, Aragón M, Soerjomataram I, et al. Cancer and the risk of coronavirus disease 2019 diagnosis, hospitalisation and death: A population-

based multistate cohort study including 4 618 377 adults in Catalonia, Spain. *Int J Cancer*. 2022;150(5):782-94. DOI: 10.1002/ijc.33846

30. Pinato DJ, Patel M, Scotti L, Colomba E, Dolly S, Loizidou A, et al. Time-Dependent COVID-19 Mortality in Patients With Cancer: An Updated Analysis of the OnCovid Registry. *JAMA Oncol*. 2022;8(1):114-22. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6199

31. Martín M, Guerrero-Zotano A, Montero Á, Jara C, Filipovich E, Rojo F, et al. GEICAM Guidelines for the Management of Patients with Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic in Spain. *Oncologist*. 2020;25(9):e1339-e45. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0363

32. Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Girdhar P, Advani P, Sharma A, Elumalai T, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Cancer Patients Affected by a Novel Coronavirus. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(2):pkaa102. DOI: 10.1093/jncics/pkaa102

33. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020;6(7):1108-10. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0980

34. Berghoff AS, Gansterer M, Bathke AC, Trutschnig W, Hungerländer P, Berger JM, et al. SARS-CoV-2 Testing in Patients With Cancer Treated at a Tertiary Care Hospital During the COVID-19 Pandemic. *J Clin Oncol*. 2020;38(30):3547-54. DOI: 10.1200/jco.20.01442

35. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30096-6

36. Chodick G, Tene L, Rotem RS, Patalon T, Gazit S, Ben-Tov A, et al. The Effectiveness of the Two-Dose BNT162b2 Vaccine: Analysis of Real-World Data. *Clin Infect Dis*. 2022;74(3):472-8. DOI: 10.1093/cid/ciab438

37. Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, Casey JD, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis*. 2021. DOI: 10.1093/cid/ciab687

38. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio I, Alaguthurai T, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):765-78. DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00213-8

39. Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021;39(8):1081-90.e2. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.06.002

40. Fendler A, Shepherd STC, Au L, Wilkinson KA, Wu M, Byrne F, et al. Adaptive immunity and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants of concern following vaccination in patients with cancer: The CAPTURE study. *Nat Cancer*. 2021;2:1321-37. DOI: 10.1038/s43018-021-00274-w

41. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *Jama*. 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.7489

42. Marion O, Del Bello A, Abravanel F, Couat C, Faguer S, Esposito L, et al. Safety and Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplants. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1336-8. DOI: 10.7326/m21-1341

43. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2108861
44. Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, Massie AB, Tobian AAR, Garonzik-Wang JM, et al. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med.* 2021. DOI: 10.7326/I21-0282
45. Tsapepas D, Paget K, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA. Clinically Significant COVID-19 Following SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(2):314-7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.05.004
46. Waissengrin B, Agbarya A, Safadi E, Padova H, Wolf I. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):581-3. DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00155-8
47. Figueiredo JC, Ihenacho U, Merin NM, Hamid O, Darrah J, Gong J, et al. SARS-CoV-2 vaccine uptake, perspectives, and adverse reactions following vaccination in patients with cancer undergoing treatment. *Ann Oncol.* 2022;33(1):109-11. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.10.004
48. Luo B, Li J, Hou X, Yang Q, Zhou Y, Ye J, et al. Indications for and contraindications of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with COVID-19 vaccination. *Future Oncol.* 2021;17(26):3477-84. DOI: 10.2217/fon-2021-0288
49. Corti C, Antonarelli G, Scotté F, Spano JP, Barrière J, Michot JM, et al. Seroconversion rate after vaccination against COVID-19 in patients with cancer-a systematic review. *Ann Oncol.* 2022;33(2):158-68. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.10.014
50. Fendler A, Shepherd STC, Au L, Wu M, Harvey R, Schmitt AM, et al. Omicron neutralising antibodies after third COVID-19 vaccine dose in patients with cancer. *Lancet.* 2022;399(10328):905-7. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00147-7
51. American Association for Cancer Research. AACR Report on the impact of COVID-19 on cancer research and patient care. [https://www.aacr.org/wp-content/uploads/2022/02/AACR\\_C19CR\\_2022.pdf](https://www.aacr.org/wp-content/uploads/2022/02/AACR_C19CR_2022.pdf), accessed Feb 13, 2022. 2022. DOI:
52. American College of Surgeons. COVID-19 Guidelines for Triage of Breast Cancer Patients. 2020.  
. Available at <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/breast-cancer>  
Accessed May 14, 2020. 2020. DOI:
53. Jee J, Foote MB, Lumish M, Stonestrom AJ, Wills B, Narendra V, et al. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(30):3538-46. DOI: 10.1200/jco.20.01307
54. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, Llamas P, Duarte R, Jiménez-Yuste V, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):133. DOI: 10.1186/s13045-020-00970-7
55. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1919-26. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31173-9

56. Lamont EB, Diamond SS, Katriel RG, Ensign LL, Liu J, Rusli E, et al. Trends in Oncology Clinical Trials Launched Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2036353. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36353
57. Goshen-Lago T, Waldhorn I, Holland R, Szwarcwort-Cohen M, Reiner-Benaim A, Shachor-Meyouhas Y, et al. Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA Oncol*. 2021;7(10):1507-13. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2675
58. Massarweh A, Eliakim-Raz N, Stemmer A, Levy-Barda A, Yust-Katz S, Zer A, et al. Evaluation of Seropositivity Following BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA Oncol*. 2021;7(8):1133-40. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2155
59. Fenioux C, Teixeira L, Fourati S, Melica G, Lelievre JD, Gallien S, et al. SARS-CoV-2 Antibody Response to 2 or 3 Doses of the BNT162b2 Vaccine in Patients Treated With Anticancer Agents. *JAMA Oncol*. 2022. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.7777
60. Galmiche S, Luong Nguyen LB, Tartour E, de Lamballerie X, Wittkop L, Loubet P, et al. Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):163-77. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.036
61. Gong IY, Vijenthira A, Betschel SD, Hicks LK, Cheung MC. COVID-19 vaccine response in patients with hematologic malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2022;97(4):E132-e5. DOI: 10.1002/ajh.26459
62. Lee A, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2022;376:e068632. DOI: 10.1136/bmj-2021-068632
63. Sanchez-Pina JM, Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, Gil Manso R, Colmenares R, Gil Alos D, et al. Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with haematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2020;105(5):597-607. DOI: 10.1111/ejh.13493
64. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Busca A, Corradini P, Hoenigl M, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):168. DOI: 10.1186/s13045-021-01177-0
65. Jung J, Lee J, Jo S, Bae S, Kim JY, Cha HH, et al. Nosocomial Outbreak of COVID-19 in a Hematologic Ward. *Infect Chemother*. 2021;53(2):332-41. DOI: 10.3947/ic.2021.0046
66. Saidel-Odes L, Neshet L, Nativ R, Borer A. An outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hematology staff via airborne transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(3):405-7. DOI: 10.1017/ice.2020.1431
67. Aghdassi SJS, Schwab F, Peña Diaz LA, Brodzinski A, Fucini GB, Hansen S, et al. Risk factors for nosocomial SARS-CoV-2 infections in patients: results from a retrospective matched case-control study in a tertiary care university center. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):9. DOI: 10.1186/s13756-022-01056-4
68. Biernat MM, Zinzuk A, Biernat P, Bogucka-Fedorczuk A, Kwiatkowski J, Kalicinska E, et al. Nosocomial outbreak of SARS-CoV-2 infection in a haematological unit - High mortality rate in infected patients with haematologic malignancies. *J Clin Virol*. 2020;130:104574. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104574

69. Kaddu-Mulindwa D, Thurner L, Bewarder M, Murawski N, Ahlgrim M, Pfuhl T, et al. Protection strategy against outbreak of COVID-19 at a tertiary hematology-oncology: strengths and pitfalls. *Infect Agent Cancer*. 2021;16(1):17. DOI: 10.1186/s13027-021-00356-5
70. Kaya Kalem A, Kayaaslan B, Eser F, Hasanoglu İ, Ayhan M, Coskun B, et al. Investigation of the relation between risk assessment of exposure and nosocomial SARS-CoV-2 transmission in healthcare workers: a prospective single-centre study. *BMJ Open*. 2022;12(1):e056858. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-056858
71. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1344-5. DOI: 10.7326/I21-0491
72. Garrett N, Tapley A, Andriesen J, Seocharan I, Fisher LH, Bunts L, et al. High Rate of Asymptomatic Carriage Associated with Variant Strain Omicron. *medRxiv*. 2022. DOI: 10.1101/2021.12.20.21268130
73. Klompas M, Rhee C, Baker MA. Universal Use of N95 Respirators in Healthcare Settings When Community Coronavirus Disease 2019 Rates Are High. *Clin Infect Dis*. 2022;74(3):529-31. DOI: 10.1093/cid/ciab539
74. Yigenoglu TN, Ata N, Altuntas F, Basci S, Dal MS, Korkmaz S, et al. The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy. *J Med Virol*. 2021;93(2):1099-104. DOI: 10.1002/jmv.26404
75. Cattaneo C, Daffini R, Pagani C, Salvetti M, Mancini V, Borlenghi E, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in hematologic patients affected By COVID-19. *Cancer*. 2020. DOI: 10.1002/cncr.33160
76. Delgado N, Torres A. What Do We Currently Know About Chronic Myeloid Leukemia (CML) and COVID-19? *Curr Oncol Rep*. 2022;1-6. DOI: 10.1007/s11912-021-01169-w
77. Harrington P, Doores KJ, Radia D, O'Reilly A, Lam HPJ, Seow J, et al. Single dose of BNT162b2 mRNA vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) induces neutralising antibody and polyfunctional T-cell responses in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2021;194(6):999-1006. DOI: 10.1111/bjh.17568
78. Rea D, Mauro MJ, Cortes JE, Jiang Q, Pagnano KB, Ongondi M, et al. COVID-19 in patients with chronic myeloid leukemia: results from the international CML Foundation (iCMLf) CML and COVID-19 (CANDID) study. *Blood*. 2020;136(s1):649. DOI:
79. Hughes A, Yong ASM. Immune Effector Recovery in Chronic Myeloid Leukemia and Treatment-Free Remission. *Front Immunol*. 2017;8:469. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00469
80. Breccia M, Abruzzese E, Bocchia M, Bonifacio M, Castagnetti F, Fava C, et al. Chronic myeloid leukemia management at the time of the COVID-19 pandemic in Italy. A campus CML survey. *Leukemia*. 2020;34(8):2260-1. DOI: 10.1038/s41375-020-0904-z
81. Vigón L, Luna A, Galán M, Rodríguez-Mora S, Fuertes D, Mateos E, et al. Identification of Immunological Parameters as Predictive Biomarkers of Relapse in Patients with Chronic Myeloid Leukemia on Treatment-Free Remission. *J Clin Med*. 2020;10(1). DOI: 10.3390/jcm10010042
82. Claudiani S, Apperley JF, Parker EL, Marchesin F, Katsanovskaja K, Palanicawandar R, et al. Durable humoral responses after the second anti-SARS-CoV-2 vaccine dose in chronic myeloid leukaemia patients on tyrosine kinase inhibitors. *Br J Haematol*. 2021. DOI: 10.1111/bjh.18001

83. Vigón L, García-Pérez J, Rodríguez-Mora S, Torres M, Mateos E, Castillo de la Osa M, et al. Impaired Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in a Spanish Cohort of Patients With COVID-19 Admitted to the ICU. *Front Immunol.* 2021;12:742631. DOI: 10.3389/fimmu.2021.742631
84. Vigón L, Sánchez-Tornero A, Rodríguez-Mora S, García-Pérez J, Corona de Lapuerta M, Pérez-Lamas L, et al. Strong Cellular Immune Response, but Not Humoral, against SARS-CoV-2 in Oncohematological Patients with Autologous Stem Cell Transplantation after Natural Infection. *J Clin Med.* 2022;11(8). DOI: 10.3390/jcm11082137
85. Brioli A, Klaus M, Sayer H, Scholl S, Ernst T, Hilgendorf I, et al. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. *Ann Hematol.* 2019;98(3):713-22. DOI: 10.1007/s00277-019-03621-1
86. Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, Shune L, et al. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer.* 2021;21(1):730. DOI: 10.1186/s12885-021-08451-x
87. Park H, Youk J, Kim HR, Koh Y, Kwon JH, Yoon SS, et al. Infectious complications in multiple myeloma receiving autologous stem cell transplantation in the past 10 years. *Int J Hematol.* 2017;106(6):801-10. DOI: 10.1007/s12185-017-2313-2
88. Lim C, Sinha P, Harrison SJ, Quach H, Slavin MA, Teh BW. Epidemiology and Risks of Infections in Patients With Multiple Myeloma Managed With New Generation Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(7):444-50.e3. DOI: 10.1016/j.clml.2021.02.002
89. Chari A, Samur MK, Martinez-Lopez J, Cook G, Biran N, Yong K, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. *Blood.* 2020;136(26):3033-40. DOI: 10.1182/blood.2020008150
90. Engelhardt M, Shoumariyeh K, Rösner A, Ihorst G, Biavasco F, Meckel K, et al. Clinical characteristics and outcome of multiple myeloma patients with concomitant COVID-19 at Comprehensive Cancer Centers in Germany. *Haematologica.* 2020;105(12):2872-8. DOI: 10.3324/haematol.2020.262758
91. Martinez-Lopez J, Hernandez-Ibarburu G, Alonso R, Sanchez-Pina JM, Zamanillo I, Lopez-Muñoz N, et al. Impact of COVID-19 in patients with multiple myeloma based on a global data network. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):198. DOI: 10.1038/s41408-021-00588-z
92. Martínez-López J, Mateos MV, Encinas C, Sureda A, Hernández-Rivas J, Lopez de la Guía A, et al. Multiple myeloma and SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics and prognostic factors of inpatient mortality. *Blood Cancer J.* 2020;10(10):103. DOI: 10.1038/s41408-020-00372-5
93. Terpos E, Rajkumar SV, Leung N. Neutralizing Antibody Testing in Patients With Multiple Myeloma Following COVID-19 Vaccination. *JAMA Oncol.* 2022;8(2):201-2. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.5942
94. Van Oekelen O, Gleason CR, Agte S, Srivastava K, Beach KF, Aleman A, et al. Highly variable SARS-CoV-2 spike antibody responses to two doses of COVID-19 RNA vaccination in patients with multiple myeloma. *Cancer Cell.* 2021;39(8):1028-30. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.06.014
95. Bonuomo V, Ferrarini I, Dell'Eva M, Sbisà E, Krampera M, Visco C. COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) in lymphoma patients: A review. *World J Virol.* 2021;10(6):312-25. DOI: 10.5501/wjv.v10.i6.312

- 96.Regalado-Artamendi I, Jiménez-Ubieto A, Hernández-Rivas J, Navarro B, Núñez L, Alaez C, et al. Risk Factors and Mortality of COVID-19 in Patients With Lymphoma: A Multicenter Study. *Hemasphere*. 2021;5(3):e538. DOI: 10.1097/hs9.0000000000000538
- 97.Martín García-Sancho A, Izuzquiza M, Bastos-Oreiro M, Baile S, Nistal M, Cortés A, et al. Outcomes of patients with Lymphoma and COVID-19: An observational cohort study from GELTAMO Spanish Group. *Hematological Oncology*. 2021;39, IssueS2. . DOI: 10.1002/hon.200\_2880
- 98.Lim SH, Stuart B, Joseph-Pietras D, Johnson M, Campbell N, Kelly A, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after two and three doses of vaccine in B-cell malignancies: UK PROSECO study. *Nat Cancer*. 2022. DOI: 10.1038/s43018-022-00364-3
- 99.Buske C, Dreyling M, Alvarez-Larrán A, Apperley J, Arcaini L, Besson C, et al. Managing hematological cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO-EHA Interdisciplinary Expert Consensus. *ESMO Open*. 2022;7(2):100403. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100403
- 100.Afshar ZM, Dayani M, Naderi M, Ghabarveisi F, Shiri S, Rajati F. Fatality rate of COVID-19 in patients with malignancies: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.062
- 101.Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020. DOI: 10.1182/blood.2020008824
- 102.Abdul-Jawad S, Beatson R, Lechmere T, Graham R, Alaguthurai T, Graham C, et al. BNT162b2 COVID-19 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccination in patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2022. DOI: 10.3324/haematol.2021.280337
- 103.Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell*. 2020;183(7):1901-12.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.049
- 104.Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevičiūtė U, Vaitekėnaitė V, Čekauskienė R, Kryžauskaitė L, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2021;8(8):e583-e92. DOI: 10.1016/s2352-3026(21)00169-1
- 105.Addeo A, Obeid M, Friedlaender A. COVID-19 and lung cancer: risks, mechanisms and treatment interactions. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1). DOI: 10.1136/jitc-2020-000892
- 106.Addeo A, Friedlaender A. Cancer and COVID-19: Unmasking their ties. *Cancer Treat Rev*. 2020;88:102041. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102041
- 107.Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(23):3165-73. DOI: 10.1182/blood.2021011568
- 108.The British Society of Blood and Marrow transplantation and Cellular Therapy. COVID-19 Vaccination sub-group. BSBMT&CT recommendations for the management of adult patients and allogeneic donors during the COVID-19 (causative agent the SARS-CoV-2 virus) outbreak. [https://bsbmtct.org/wp-content/uploads/2020/12/BSBMTCT-COVID-19-Guidelines-50-Dec-2020\\_finalpdf](https://bsbmtct.org/wp-content/uploads/2020/12/BSBMTCT-COVID-19-Guidelines-50-Dec-2020_finalpdf)), Accessed february 1`, 2022 #12}. 2020.

109. McCaughan G, Di Ciaccio P, Ananda-Rajah M, Gilroy N, MacIntyre R, Teh B, et al. COVID-19 vaccination in haematology patients: an Australian and New Zealand consensus position statement. *Intern Med J.* 2021;51(5):763-8. DOI: 10.1111/imj.15247
110. Hill EM, Keeling MJ. Comparison between one and two dose SARS-CoV-2 vaccine prioritization for a fixed number of vaccine doses. *J R Soc Interface.* 2021;18(182):20210214. DOI: 10.1098/rsif.2021.0214
111. Hill JA. Humoral Immunity After mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Allogeneic HCT Recipients-Room for Improvement and Much to Learn. *JAMA Netw Open.* 2021;4(9):e2127454. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.27454
112. Caramaschi S, Kapp ME, Miller SE, Eisenberg R, Johnson J, Epperly G, et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. *Mod Pathol.* 2021;34(9):1614-33. DOI: 10.1038/s41379-021-00814-w
113. Ong KC, Ng AW, Lee LS, Kaw G, Kwek SK, Leow MK, et al. Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J.* 2004;24(3):436-42. DOI: 10.1183/09031936.04.00007104
114. Park WB, Jun KI, Kim G, Choi JP, Rhee JY, Cheon S, et al. Correlation between Pneumonia Severity and Pulmonary Complications in Middle East Respiratory Syndrome. *J Korean Med Sci.* 2018;33(24):e169. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e169
115. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppego P, Avanzi GC, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1):e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142
116. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020;21(1):163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6
117. Liang L, Yang B, Jiang N, Fu W, He X, Zhou Y, et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci.* 2020;35(47):e418. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e418
118. Guedj E, Champion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, et al. (18)F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021:1-11. DOI: 10.1007/s00259-021-05215-4
119. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):89-95. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.023
120. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1089-e98. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750
121. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
122. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):43-55. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00460-6

123. Siddique SM, Tipton K, Leas B, Greysen SR, Mull NK, Lane-Fall M, et al. Interventions to Reduce Hospital Length of Stay in High-risk Populations: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2125846. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.25846
124. Collinsworth AW, Priest EL, Masica AL. Evaluating the Cost-Effectiveness of the ABCDE Bundle: Impact of Bundle Adherence on Inpatient and 1-Year Mortality and Costs of Care. *Crit Care Med*. 2020;48(12):1752-9. DOI: 10.1097/ccm.0000000000004609
125. Hunter A, Johnson L, Coustasse A. Reduction of intensive care unit length of stay: the case of early mobilization. *Health Care Manag (Frederick)*. 2014;33(2):128-35. DOI: 10.1097/hcm.0000000000000006
126. Martins B, Oliveira RA, Cataneo AJM. Palliative care for terminally ill patients in the intensive care unit: Systematic review and metaanalysis. *Palliat Support Care*. 2017;15(3):376-83. DOI: 10.1017/s1478951516000584
127. Hsieh SJ, Otusanya O, Gershengorn HB, Hope AA, Dayton C, Levi D, et al. Staged Implementation of Awakening and Breathing, Coordination, Delirium Monitoring and Management, and Early Mobilization Bundle Improves Patient Outcomes and Reduces Hospital Costs. *Crit Care Med*. 2019;47(7):885-93. DOI: 10.1097/ccm.0000000000003765
128. Wang YY, Wan QQ, Lin F, Zhou WJ, Shang SM. Interventions to improve communication between nurses and physicians in the intensive care unit: An integrative literature review. *Int J Nurs Sci*. 2018;5(1):81-8. DOI: 10.1016/j.ijnss.2017.09.007
129. Mata-Castro N, Sanz-López L, Pinacho-Martínez P, Varillas-Delgado D, Miró-Murillo M, Martín-Delgado MC. Tracheostomy in patients with SARS-CoV-2 reduces time on mechanical ventilation but not intensive care unit stay. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(2):102867. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102867
130. Shimabukuro-Vornhagen A. Intensive Care Unit Organization and Interdisciplinary Care for Critically Ill Patients with Cancer. *Crit Care Clin*. 2021;37(1):19-28. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.09.003
131. Nuño González A, Magaletskyy K, Martín Carrillo P, Lozano Masdemont B, Mayor Ibarguren A, Feito Rodríguez M, et al. Are Oral Mucosal Changes a Sign of COVID-19? A Cross-Sectional Study at a Field Hospital. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(7):640-4. DOI: 10.1016/j.ad.2021.02.007
132. Martín Delgado MC, Avilés-Jurado FX, Álvarez Escudero J, Aldecoa Álvarez-Santuyano C, de Haro López C, Díaz de Cerio Canduela P, et al. [Consensus document of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC), the Spanish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery (SEORL-CCC) and the Spanish Society of Anesthesiology and Resuscitation (SEDAR) on tracheotomy in patients with COVID-19 infection]. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;44(8):493-9. DOI: 10.1016/j.medin.2020.05.002
133. Hernández-Tejedor A, Munayco Sánchez AJ, Suárez Barrientos A, Pujol Varela I. The challenge of an intensive care unit in a fairground. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;44(8):521-2. DOI: 10.1016/j.medin.2020.04.008
134. Díaz-Garzón J, Oliver P, Crespo G, Duque M, Fernandez-Calle P, Gómez M, et al. Experience on how to implement a preanalytical and POCT unit in Madrid's IFEMA field hospital during this unprecedented COVID-19 emergency. *Biochem Med (Zagreb)*. 2020;30(3):030403. DOI: 10.11613/bm.2020.030403

135. Candel FJ, Canora J, Zapatero A, Barba R, González Del Castillo J, García-Casasola G, et al. Temporary hospitals in times of the COVID pandemic. An example and a practical view. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34(4):280-8. DOI: 10.37201/req/041.2021
136. Aranguren-Oyarábal A, Segura-Bedmar M, Calvo-Alcántara MJ. Ifema hospital model. Implementation and start-up of the Pharmacy Department. *Farm Hosp.* 2020;44(7):57-60. DOI: 10.7399/fh.11491
137. Sud A, Jones ME, Broggio J, Loveday C, Torr B, Garrett A, et al. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1065-74. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.009
138. Thierry AR, Pastor B, Pisareva E, Ghiringhelli F, Bouché O, De La Fouchardière C, et al. Association of COVID-19 Lockdown With the Tumor Burden in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open.* 2021;4(9):e2124483. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24483
139. Yabroff KR, Wu XC, Negoita S, Stevens J, Coyle L, Zhao J, et al. Association of the COVID-19 Pandemic with Patterns of Statewide Cancer Services. *J Natl Cancer Inst.* 2021. DOI: 10.1093/jnci/djab122
140. Edge R, Meyers J, Tiernan G, Li Z, Schiavuzzi A, Chan P, et al. Cancer care disruption and reorganisation during the COVID-19 pandemic in Australia: A patient, carer and healthcare worker perspective. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257420. DOI: 10.1371/journal.pone.0257420
141. Peacock HM, Tambuyzer T, Verdoodt F, Calay F, Poirel HA, De Schutter H, et al. Decline and incomplete recovery in cancer diagnoses during the COVID-19 pandemic in Belgium: a year-long, population-level analysis. *ESMO Open.* 2021;6(4):100197. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100197
142. Kregting LM, Kaljouw S, de Jonge L, Jansen EEL, Peterse EFP, Heijnsdijk EAM, et al. Effects of cancer screening restart strategies after COVID-19 disruption. *Br J Cancer.* 2021;124(9):1516-23. DOI: 10.1038/s41416-021-01261-9
143. World Health Organization, Ryu S. Telemedicine: Opportunities and Developments in Member States: Report on the Second Global Survey on eHealth 2009 (Global Observatory for eHealth Series, Volume 2. *Healthc Inform Res* 2012 Jun; 18(2): 153–155  
Published online 2012 Jun 30 doi: 104258/hir2012182153. 2009; Available at: [http://www.who.int/goe/publications/goe\\_telemedicine\\_2010.pdf](http://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf)
144. Cremades M, Ferret G, Parés D, Navinés J, Espin F, Pardo F, et al. Telemedicine to follow patients in a general surgery department. A randomized controlled trial. *Am J Surg.* 2020;219(6):882-7. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.03.023
145. Moazzami B, Razavi-Khorasani N, Dooghaie Moghadam A, Farokhi E, Rezaei N. COVID-19 and telemedicine: Immediate action required for maintaining healthcare providers well-being. *J Clin Virol.* 2020;126:104345. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104345
146. Mitchell J. From telehealth to e-health: the unstoppable rise of e-health. Canberra, Australia: National Office for the Information Technology. 1999.
147. Bird KT. Telemedicine; concept and practice. Springfield, Illinois 1975. PMID
148. Sirintrapun SJ, Lopez AM. Telemedicine in Cancer Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:540-5. DOI: 10.1200/edbk\_200141

149. Portnoy J, Waller M, Elliott T. Telemedicine in the Era of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1489-91. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.008
150. Calton B, Abedini N, Fratkin M. Telemedicine in the Time of Coronavirus. *J Pain Symptom Manage.* 2020. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.03.019
151. Mars M. Medicolegal, ethical, and regulatory guidelines pertaining to telehealth. . In: Gogia S e, editor. *Fundamentals of Telemedicine and Telehealth* Cambridge: Elsevier; 2020 p 297-303 2020.
152. Ekeland AG, Bowes A, Flottorp S. Effectiveness of telemedicine: a systematic review of reviews. *Int J Med Inform.* 2010;79(11):736-71. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2010.08.006
153. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1679-81. DOI: 10.1056/NEJMp2003539
154. Pearce C. Worldwide initiatives. . In: Gogia S e, editor. *Fundamentals of Telemedicine and Telehealth* Cambridge: Elsevier; 2020 p 331-342 2020.
155. Anonymous. Web page. Available at: <https://wmacombes/es/homephp>. DOI:
156. Grupo Español de Pacientes con Cáncer. COVID-19 y cáncer. Available at: [https://appswho.int/gb/COVID-19/pdf\\_files/2021/28\\_03/20210328-%20Full%20reportpdf.2021](https://appswho.int/gb/COVID-19/pdf_files/2021/28_03/20210328-%20Full%20reportpdf.2021).
157. Grupo Español de Pacientes con Cáncer. COVID-19 y cáncer: Resuelve tus dudas desde casa. Available at: <https://youtube/hd592N009iE>. 2020.
158. Grupo Español de Pacientes con Cáncer. Aspectos legales vinculados a la COVID-19. Available at: <https://youtube/CadhfmDX2ls>. 2020.
159. Grupo Español de Pacientes con Cáncer. Guía para el manejo del impacto emocional durante la COVID-19 para pacientes con cáncer y nuestras familias. Available at: <http://www.gepaces/web2016/wp-content/uploads/2020/05/GU%C3%8>. 2020.
160. Grupo Español de Pacientes con Cáncer, Panera-Hernández C. COVID-19 Guía para el manejo del impacto emocional durante la COVID-19 para pacientes con cáncer y sus familias. Available at: <https://youtube/kilU-XaUOf0>. 2020.
161. Grupo Español de Pacientes con Cáncer, García Cuenca L. Guía para el manejo del impacto emocional durante la COVID-19 en pacientes con cáncer y sus familias. Available at: <https://youtube/rbLUjyIRkcU>. 2020.
162. Grupo Español de Pacientes con Cáncer, M. RC. Guía para el manejo del impacto emocional durante la COVID-19 en pacientes con cáncer y sus familias. Available at: <https://youtube/aZWpa8iBY8Y>. 2020.
163. Grupo Español de Pacientes con Cáncer, Rojas Casares M. Guía para el manejo del impacto emocional durante la COVID-19 en pacientes con cáncer y sus familias. Cuidarnos para poder cuidar. Available at: <https://youtube/UPa3ehVFBFs>. 2020.
164. Grupo Español de Pacientes con Cáncer, M. J-M. Guía para el manejo del impacto emocional durante la COVID-19 en pacientes con cáncer y sus familias. El duelo. Available at: <https://youtube/tnSjNWWY5H4>. 2020.

165.Grupo Español de Pacientes con Cáncer. Problemas y necesidades de los pacientes con cáncer frente a la Covid-19. Available at: [11http://www.gepaces/web2016/wp-content/uploads/2020/11/](http://www.gepaces/web2016/wp-content/uploads/2020/11/). 2020.

166.Grupo Español de Pacientes con Cáncer, Rodríguez-Lescure A. Que el miedo no te paralice.. Available at:[https://www.youtube.com/watch?v=GHDrijFLdtOw&list=PLgJri5GPa\\_FvYqqv7gzKdT-\\_edbzGZsF8&index=1](https://www.youtube.com/watch?v=GHDrijFLdtOw&list=PLgJri5GPa_FvYqqv7gzKdT-_edbzGZsF8&index=1). 2020.

167.Grupo Español de Pacientes con Cáncer, García Sanz R. Que el miedo no te paralice. 2. Available at:[https://www.youtube.com/watch?v=2336rzEUJ5E&list=PLgJri5GPa\\_FvYqqv7gzKdT-\\_edbzGZsF8&index=2](https://www.youtube.com/watch?v=2336rzEUJ5E&list=PLgJri5GPa_FvYqqv7gzKdT-_edbzGZsF8&index=2). 2020.

168.Grupo Español de Pacientes con Cáncer, Contreras Martínez J. Que el miedo no te paralice. 3. Available at:[https://www.youtube.com/watch?v=noUM3O3XLaE&list=PLgJri5GPa\\_FvYqqv7gzKdT-\\_edbzGZsF8&index=3](https://www.youtube.com/watch?v=noUM3O3XLaE&list=PLgJri5GPa_FvYqqv7gzKdT-_edbzGZsF8&index=3). 2020.

169.Grupo Español de Pacientes con Cáncer. Que el miedo no te paralice. 4. Available at: [https://www.youtube.com/watch?v=tPI0NkWQyZQ&list=PLgJri5GPa\\_FvYqqv7gzKdT-\\_edbzGZsF8&index=4](https://www.youtube.com/watch?v=tPI0NkWQyZQ&list=PLgJri5GPa_FvYqqv7gzKdT-_edbzGZsF8&index=4). 2020.

170.Grupo Español de Pacientes con Cáncer. Que el miedo no te paralice 6. Available at: [https://www.youtube.com/watch?v=6kZeG2QGFNU&list=PLgJri5GPa\\_FvYqqv7gzKdT-\\_edbzGZsF8&index=5](https://www.youtube.com/watch?v=6kZeG2QGFNU&list=PLgJri5GPa_FvYqqv7gzKdT-_edbzGZsF8&index=5). 2020.

171.Grupo Español de Pacientes con Cáncer. Que el miedo no te paralice. 7. Available at: [https://www.youtube.com/watch?v=cchOn0rQpsM&list=PLgJri5GPa\\_FvYqqv7gzKdT-\\_edbzGZsF8&index=6](https://www.youtube.com/watch?v=cchOn0rQpsM&list=PLgJri5GPa_FvYqqv7gzKdT-_edbzGZsF8&index=6). 2020.

172.Grupo Español de Pacientes con Cáncer. Que el miedo no te paralice. 8. Available at: [https://www.youtube.com/watch?v=t1sJS7njISU&list=PLgJri5GPa\\_FvYqqv7gzKdT-\\_edbzGZsF8&index=7](https://www.youtube.com/watch?v=t1sJS7njISU&list=PLgJri5GPa_FvYqqv7gzKdT-_edbzGZsF8&index=7). 2020.

173.Grupo Español de Pacientes con Cáncer. Que el miedo no te paralice. 9. Available at: [https://www.youtube.com/watch?v=skIVMg0fM2A&list=PLgJri5GPa\\_FvYqqv7gzKdT-\\_edbzGZsF8&index=8](https://www.youtube.com/watch?v=skIVMg0fM2A&list=PLgJri5GPa_FvYqqv7gzKdT-_edbzGZsF8&index=8). 2020.

174.Grupo Español de Pacientes con Cáncer. Que el miedo no te paralice.10. Available at: [https://www.youtube.com/watch?v=enMaEmrP9w4&list=PLgJri5GPa\\_FvYqqv7gzKdT-\\_edbzGZsF8&index=9](https://www.youtube.com/watch?v=enMaEmrP9w4&list=PLgJri5GPa_FvYqqv7gzKdT-_edbzGZsF8&index=9). 2020.