


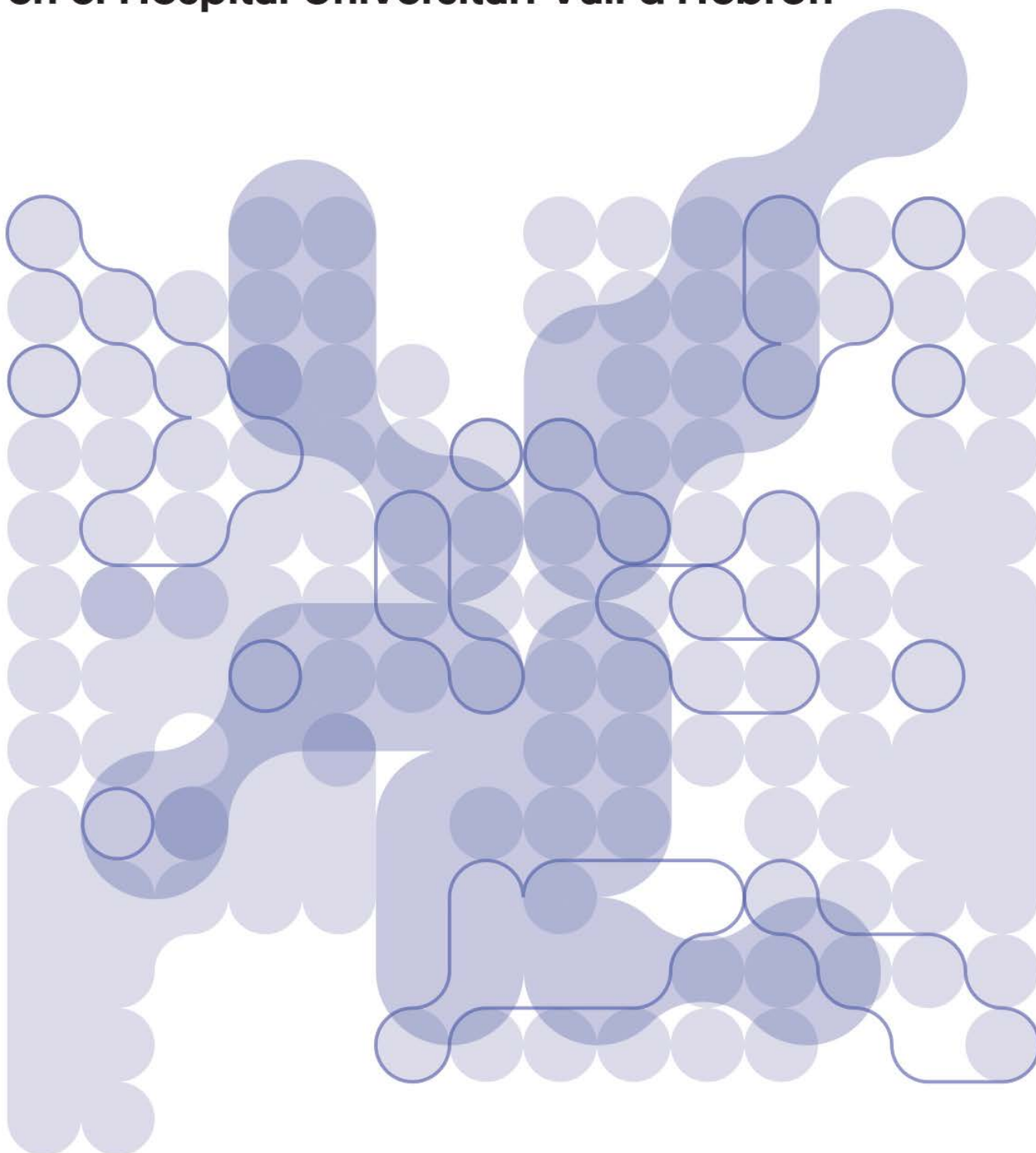
ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis Doctoral

Infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer sólido: Experiencia en pacientes hospitalizados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron



Tesis Doctoral

**Infección por SARS-CoV-2
en pacientes con cáncer sólido:
Experiencia en pacientes hospitalizados
en el Hospital Universitari Vall d'Hebron**

Doctorando

Juan Aguilar Company

Directores

Isabel Ruiz Camps

Josep Taberner Caturla

Tutor

Vicenç Falcó Ferrer

Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2023

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis Isabel Ruiz Camps y Josep Taberero Caturla, por su constante estímulo, su liderazgo y su confianza en mí, que va más allá de lo profesional.

A los facultativos del Servicio de Infecciosas y Oncología por haberme proporcionado durante toda mi carrera profesional un ambiente extraordinario para el aprendizaje y el desarrollo de mis competencias profesionales, asistenciales y científicas.

Un agradecimiento especial a las médicas y médicos con los que he tenido la oportunidad de colaborar en el grupo de trabajo constituido para llevar a cabo los diferentes proyectos de cáncer y COVID-19. Me refiero a Isabel Ruiz Camps, Nadia Saoudí González, David García Illescas, Oriol Mirallas Viñas y Simeón Eremiev Eremiev, y también al grupo de compañeras de Hematología. Gracias también al Vall d'Hebron Institut d'Oncologia por su soporte a la hora de elaborar la presente tesis.

Un agradecimiento va también para mi familia; a mis padres, médicos antes que yo y una presencia y un apoyo constante en todas mis decisiones vitales. A mi hermana también por siempre estar ahí, por crecer conmigo en la cercanía y en la distancia. Y a mi tía Rosa por su presencia también desde siempre, y especialmente por su acompañamiento y soporte durante mis años en Barcelona.

Y a Marisa por ser mi compañera y una fuente inagotable de cariño, diversión y crecimiento personal.

Gracias a la Dra. Marta Pulido por su asistencia en la edición del manuscrito y a Elena Aguilar, esta vez por el diseño de portada.

Mi agradecimiento final, pero más importante, es para los pacientes, que son el centro alrededor del cual gira nuestro día a día. Espero sinceramente poderles ayudar en los extraordinariamente duros momentos que la enfermedad les pone por delante, y aprender día a día con ellos a ser mejor sanitario y mejor persona.

Abreviaturas

IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Agencia Europea del Medicamento
HUVH	Hospital Universitari Vall d'Hebron
HR	Harzard Ratio
IL-6	Interleucina-6
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> , reacción en cadena de la polimerasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
TAR	Test de antígeno rápido
VHIO	<i>Vall d'Hebron Institut d'Oncologia</i>
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Índice de figuras

Figura 1. Ocupación del Hospital General.	24
Figura 2. Ocupación del Hospital de Traumatología, Rehabilitació i Cremats.....	24
Figura 3. Ocupación del Hospital Infantil i Hospital de la Dona	24
Figura 4. Evolución de ingresos durante la primera ola.....	25
Figura 5. Casos semanales de COVID-19 en Catalunya, junio de 2020 a mayo de 2022.....	27
Figura 6. Presión hospitalaria por COVID-19 en Catalunya, junio de 2020 a mayo de 2022. ...	27
Figura 7. Evolución de ingresos COVID-19 en el Hospital Universitari Vall d'Hebron	30
Figura 8. Estado de la vacunación en Catalunya.....	39
Figura 9. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes	51
Figura 10. Pacientes incluidos en el estudio por semanas.....	52
Figura 11. Curva de supervivencia. Mortalidad por COVID-19 en función del periodo pre- o post-vacunal	62
Figura 12. Curva de supervivencia. Mortalidad global a los 3 meses según periodo pre- o post-vacunal	65
Figura 13. Curvas de supervivencia. Mortalidad por COVID-19 según tipo de adquisición	67
Figura 14. Curvas de supervivencia. Mortalidad global a los 3 meses por tipo de adquisición .	68

Índice de tablas

Tabla 1. Condiciones de alto riesgo priorizadas en adultos.	36
Tabla 2. Vacunas autorizadas en la Unión Europea a 18 de mayo de 2022.....	37
Tabla 3. Grupos de priorización para la Vacunación COVID-19	37
Tabla 4. Condiciones de muy alto riesgo priorizadas	38
Tabla 5. Características de los pacientes y distribución por periodos	53
Tabla 6. Características de la enfermedad neoplásica.....	55
Tabla 7. Tratamientos específicos para la COVID-19.....	57
Tabla 8. Análisis por regresión logística de la mortalidad relacionada con la COVID-19.....	58
Tabla 9. Análisis por regresión de Cox de la mortalidad relacionada con la COVID-19	60
Tabla 10. Análisis por regresión de Cox de la mortalidad global a los 3 meses	63
Tabla 11. Características de la COVID-19 nosocomial	66
Tabla 12. Registros de pacientes con COVID-19 y cáncer	71

Índice de contenidos

Resumen	15
Abstract	17
1 Introducción	19
1.1 <i>Aparición del SARS-CoV-2</i>	19
1.2 <i>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Servicio de Oncología Médica y sus unidades de hospitalización: estructura y funcionamiento</i>	20
1.3 <i>Llegada y expansión inicial de la COVID-19 en España: primera ola</i>	21
1.4 <i>Impacto de la COVID-19 en el Hospital Universitari Vall d'Hebron durante la primera ola</i>	22
1.5 <i>Evolución epidemiológica de la pandemia en Catalunya tras la primera ola e impacto en el sistema sanitario y en el Hospital Universitari Vall d'Hebron</i>	26
1.5.1 Segunda ola	28
1.5.2 Tercera ola	28
1.5.3 Cuarta ola	29
1.5.4 Quinta ola	29
1.5.5 Sexta ola	29
1.6 <i>Tratamientos frente a SARS-CoV-2</i>	31
1.6.1 Hidroxicloroquina	31
1.6.2 Inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): lopinavir-ritonavir, darunavir/cobicistat	31
1.6.3 Antibióticos	32
1.6.4 Corticoides sistémicos	32
1.6.5 Remdesivir	32
1.6.6 Nirmatrelvir-ritonavir	33
1.6.7 Molnupiravir	34
1.6.8 Inhibidores de interleucina-6 (IL-6)	34
1.6.9 Anticuerpos monoclonales	35
1.6.10 Tratamientos antitrombóticos	35

1.7	<i>Vacunas frente a SARS-CoV-2</i>	37
2	Hipótesis	41
3	Objetivos	43
3.1	<i>Objetivo principal</i>	43
3.2	<i>Objetivos secundarios</i>	43
4	Material y Métodos	45
4.1	<i>Ámbito</i>	45
4.2	<i>Datos</i>	45
4.3	<i>Muestra y periodo</i>	46
4.4	<i>Diseño</i>	48
4.5	<i>Definiciones</i>	48
4.6	<i>Análisis estadísticos</i>	49
4.7	<i>Aspectos éticos</i>	50
4.8	<i>Revisión narrativa de otros registros de pacientes</i>	50
5	Resultados	51
5.1	<i>Características generales de la cohorte</i>	51
5.2	<i>Características relacionadas con la enfermedad neoplásica</i>	54
5.3	<i>Características de la COVID-19 y mortalidad</i>	56
5.4	<i>Estado vacunal previo a la infección por SARS-CoV-2</i>	56
5.5	<i>Análisis de tratamientos frente a COVID-19 recibidos</i>	57
5.6	<i>Análisis de supervivencia</i>	58
5.7	<i>COVID-19 nosocomial</i>	66
5.8	<i>Reinfecciones</i>	69
5.9	<i>Revisión narrativa de otros registros de pacientes</i>	69
6	Discusión	73

6.1	<i>Epidemiología</i>	73
6.2	<i>Características demográficas y de la enfermedad neoplásica</i>	73
6.3	<i>Características de la COVID-19 y mortalidad</i>	75
6.4	<i>Evolución de la COVID-19 durante el periodo de estudio</i>	77
6.5	<i>Análisis de supervivencia</i>	79
6.6	<i>COVID-19 nosocomial</i>	81
6.7	<i>Reinfecciones</i>	82
6.8	<i>Revisión narrativa de otros registros de pacientes</i>	83
6.9	<i>Limitaciones</i>	83
7	Conclusiones	85
8	Líneas de futuro	87
9	Bibliografía	89
10	Anexos: Proyectos, publicaciones y comunicaciones relacionadas	105
10.1	<i>Introducción</i>	105
10.2	<i>Descripción de los proyectos en los que ha participado el doctorando</i>	105
10.2.1	CoCo	105
10.2.2	OnCovid	105
10.2.3	COVID Microbiome	106
10.3	<i>Comunicaciones en congresos</i>	109
10.3.1	Influence of recent administration and type of oncological treatment (T) in survival of oncological patients (p) with COVID-19: experience of Vall d’Hebron University Hospital	109
10.3.2	Change of circulating pro-inflammatory markers between pre-Covid condition and Covid-19 diagnosis predicts early death in cancer patients: The FLARE score	110
10.3.3	Expanding the role of the medical oncologist in the management of COVID19	111
10.3.4	The FLARE score, circulating neutrophils and association with COVID-19 outcomes in patients with solid tumors	112

10.3.5	The systemic pro-inflammatory response identifies cancer patients with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection	113
10.3.6	Time-dependent improvement in the clinical outcomes from COVID-19 in cancer patients: an updated analysis of the OnCovid registry	114
10.4	<i>Artículos en revistas</i>	115
10.4.1	Presenting Features and Early Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients during the Initial Stage of the COVID-19 Pandemic in Europe	115
10.4.2	Clinical Portrait of the SARS-CoV-2 Epidemic in European Patients with Cancer	116
10.4.3	Systemic pro-inflammatory response identifies patients with cancer with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection: The OnCovid Inflammatory Score	117
10.4.4	Determinants of enhanced vulnerability to coronavirus disease 2019 in UK patients with cancer: a European study	118
10.4.5	Specialist palliative and end-of-life care for patients with cancer and SARS-CoV-2 infection: a European perspective.....	119
10.4.6	COVID-19 in breast cancer patients: a subanalysis of the OnCovid registry.	120
10.4.7	Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study	121
10.4.8	Time-Dependent COVID-19 Mortality in Patients with Cancer: An Updated Analysis of the OnCovid Registry.....	122
10.4.9	Persistence of long-term COVID-19 sequelae in patients with cancer: An analysis from the OnCovid registry	123
10.4.10	Vaccination against SARS-CoV-2 protects from morbidity, mortality and sequelae from COVID19 in patients with cancer	124
10.4.11	Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study	125
10.4.12	COVID-19 Sequelae and the Host Pro-Inflammatory Response: An Analysis From the OnCovid Registry	126
10.4.13	Natural immunity to SARS-CoV-2 and breakthrough infections in vaccinated and unvaccinated patients with cancer	127

10.4.14	Immune checkpoint inhibitor therapy and outcomes from SARS-CoV-2 infection in patients with cancer: a joint analysis of OnCovid and ESMO-CoCARE registries.....	128
10.4.15	Phase-Adjusted Analysis of COVID-19 Outcomes Reveals Reduced Intrinsic Vulnerability and Substantial Vaccine Protection From Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Patients With Breast Cancer	129
10.4.16	SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529)-related COVID-19 sequelae in vaccinated and unvaccinated patients with cancer: results from the OnCovid registry.....	130

Resumen

La pandemia por SARS-CoV-2 ha ocasionado un impacto sin precedentes a nivel global y también en colectivos de pacientes vulnerables como los pacientes oncológicos. El objetivo de esta tesis doctoral es aportar información sobre las características de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer sólido hospitalizados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron. Para ello se llevó a cabo una recogida de casos prospectiva y un estudio retrospectivo donde se incluyeron todos los pacientes con cáncer sólido o tratamiento oncológico activo que ingresaron en nuestro centro durante los dos primeros años de la pandemia por COVID-19.

En total, 300 pacientes fueron incluidos en el estudio, distribuidos en 6 olas pandémicas. Presentaban cáncer activo un 93% de los pacientes y un 72,3% se encontraban recibiendo tratamiento oncoespecífico. Las neoplasias más frecuentes fueron el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el cáncer colorrectal. Un 28,3% de los pacientes fallecieron por causa de la COVID-19, mientras que la mortalidad global a los 3 meses fue del 53,3%.

Los factores asociados a una mayor mortalidad por COVID-19 fueron requerir oxígeno suplementario y recibir tratamiento frente a COVID-19, mientras que haber recibido una pauta completa de vacunación o padecer la infección en el periodo comprendido tras la introducción de la vacunación se asociaron a una menor mortalidad.

La mortalidad a los 3 meses se asoció más especialmente con variables relacionadas con la enfermedad neoplásica; se identificaron como factores protectores tener la enfermedad oncológica en remisión, estar recibiendo tratamiento antineoplásico activo y haber adquirido la infección en la comunidad, mientras que se asoció a una mayor mortalidad tener enfermedad metastásica, requerir oxígeno suplementario y recibir tratamiento frente a la COVID-19.

Un 55,3% de los pacientes adquirieron la infección durante un ingreso por otra causa. Estos pacientes presentaron una mortalidad relacionada con el COVID-19 similar a aquellos con infección adquirida en la comunidad, pero una mayor mortalidad a los 3 meses, relacionada con su enfermedad neoplásica de base. La mortalidad relacionada con el COVID-19 se redujo en estos pacientes en el periodo posterior a la introducción de la vacunación.

Los datos de los pacientes con cáncer sólido o hematológico y COVID-19 del Hospital Vall d'Hebron fueron incorporados a estudios de cohortes internacionales, de las que se derivaron publicaciones en revistas de alto impacto.

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic has caused an unprecedented impact on a global scale, but also among vulnerable patient groups, such as cancer patients. The objective of this doctoral thesis is to provide information on the characteristics of SARS-CoV-2 infection in solid cancer patients hospitalized in Vall d'Hebron University Hospital. For this purpose, a prospective collection of cases and a retrospective study was carried out including all patients with solid cancer and/or active oncospecific therapy who were hospitalized in our Centre during the first two years of the COVID-19 pandemic.

In total, 300 patients were included in the study, distributed over 6 pandemic waves. Active cancer was present in 93% of patients and 72.3% were receiving oncospecific therapy. Most frequent neoplasms were lung cancer, breast cancer and colorectal cancer. COVID-19-related mortality was 28.3% while all-cause mortality at 3 months was 53.3%.

Factors associated with a higher COVID-19-related mortality were the requirement of supplemental oxygen and the reception of anti-COVID-19-specific therapy. Receiving a complete vaccination scheme or being diagnosed in the period after the introduction of vaccines were identified as protective factors.

All-cause mortality at three months was predominantly associated with factors related to the oncological disease. Having cancer in remission, the reception of antineoplastic treatment and community-acquired infection were associated with lower mortality. Metastatic disease, the requirement of supplemental oxygen and receiving anti-COVID-19-specific therapy were identified as factors associated with a worse prognosis.

The infection was acquired during a pre-existing hospitalization episode in 55.3% of the patients. COVID-19-related mortality was similar to those with community-acquired infection, but all-cause mortality at 3 months was higher, likely owing to underlying neoplasm. COVID-19 mortality was in 50% after the introduction of vaccination programs.

Data of Vall d'Hebron University Hospital's patients with solid cancer or haematological malignancies and COVID-19 were incorporated in larger, international cohort studies, resulting in publications in high-impact journals.

1 Introducción

1.1 Aparición del SARS-CoV-2

A finales del año 2019 se comunicaron, por primera vez, algunos casos de neumonía viral de etiología desconocida que habían aparecido en la ciudad de Wuhan de la República Popular China. Al cabo de pocos días, se descubrió que el agente causante era un nuevo coronavirus, que fue denominado SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*),¹ conociéndose como COVID-19 la enfermedad causada por el mismo. La posterior declaración de pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS),² la expansión global del virus y sus consecuencias sin precedentes en la salud de la población son bien conocidas. A mediados del mes de abril de 2022 el número de casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 en el mundo alcanzaba la cifra de 500 millones y el número de fallecidos superaba los 6 millones de personas.

Las primeras comunicaciones científicas sobre la enfermedad pusieron en evidencia una mayor mortalidad en aquellos pacientes de edad avanzada, de sexo masculino, con enfermedades cardiovasculares como hipertensión o cardiopatía isquémica, obesidad y otras comorbilidades, entre ellas el cáncer.³⁻⁵ Por ejemplo, el análisis de los datos de 44.627 casos confirmados de COVID-19 en pacientes de China publicados a principios del mes de febrero de 2020 mostró una mortalidad global de 2,3%, que aumentaba hasta el 5,6% en los pacientes con cáncer.⁵ Los primeros artículos que trataban específicamente sobre la COVID-19 en pacientes oncológicos se publicaron en febrero y marzo del 2020. En concreto, se trataba de dos cohortes de 18 y 28 pacientes,^{6,7} si bien en la primera de ellas la mayoría de los casos eran supervivientes de cáncer en seguimiento. En la segunda cohorte, los 28 pacientes tenían un cáncer activo, en 10 de ellos metastásico. Los síntomas más frecuentes eran fiebre, tos seca, astenia y disnea (82,1%, 78,6%, 64,3% y 50% de los casos, respectivamente). Un 78,6% de los pacientes precisaron la administración de oxígeno y un 7,1% ventilación mecánica invasiva; el 28,6% de los pacientes fallecieron. El haber recibido tratamiento antineoplásico los 14 días previos al diagnóstico de la infección se asoció a una mayor probabilidad de presentar enfermedad grave en el análisis multivariado (*hazard ratio* [HR] = 4,079, intervalo de confianza

[IC] del 95% 1,086-15,322, $p = 0,037$).⁷ Las limitaciones de estos estudios ponían de manifiesto una necesidad urgente de obtener más información en los pacientes con cáncer y COVID-19, a fin de conocer mejor las características de la infección y poder establecer un plan de prevención y tratamiento adecuado, así como efectuar los ajustes necesarios del tratamiento oncológico específico de acuerdo con la situación epidemiológica.

1.2 *Hospital Universitari Vall d'Hebron, Servicio de Oncología Médica y sus unidades de hospitalización: estructura y funcionamiento*

El estudio se ha efectuado en el Hospital Universitari Vall d'Hebron, el mayor complejo hospitalario de Catalunya, y uno de los mayores de España. En el año 2019 contaba con 8.213 profesionales, se contabilizaron 72.049 altas hospitalarias y se atendieron 210.102 urgencias.⁸ La actividad asistencial se lleva a cabo en tres edificios; el *Àrea General*, el *Hospital de Traumatologia, Rehabilitació i Cremats*, y el *Hospital Infantil i de la Dona*. Adicionalmente el hospital incluye actividad asistencial en espacios destinados a Consultas Externas ubicados en el Campus hospitalario, y en otros centros fuera del Campus, como por ejemplo la *Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional i Malalties de Transmissió Sexual Drassanes-Vall d'Hebron* ubicada en el barrio del Raval o la *Unitat de Cirurgia sense Ingrés* ubicada en el Parc Sanitari Pere Virgili.

El Servicio de Oncología Médica cuenta dentro del centro con espacios dedicados a la práctica asistencial, concretamente planta de hospitalización, consultas externas y tres hospitales de día, así como espacios dedicados a la investigación clínica y básica. En el Servicio de Oncología Médica se registraron, en el año 2019, un total de 2.114 altas hospitalarias y se atendieron 4.225 Urgencias. En cuanto a la actividad de consultas externas, se realizaron 75.747 visitas, de las cuales 6.372 fueron primeras visitas y 69.375 visitas sucesivas.

La hospitalización de pacientes bajo responsabilidad directa del Servicio de Oncología Médica se lleva a cabo principalmente en la unidad de hospitalización de Oncología Médica ubicada en la planta 7 del edificio del *Àrea General*, que cuenta con 26 camas de hospitalización, si bien debido a requerimientos asistenciales no es infrecuente que los pacientes sean atendidos en otras unidades de hospitalización, pero a cargo de facultativos responsables del Servicio de

Oncología Médica. La práctica totalidad de pacientes con diagnóstico probado de cáncer sólido en cualquier momento de su enfermedad son atendidos por el Servicio de Oncología Médica durante su hospitalización, con algunas excepciones (por ejemplo, aquellos pacientes sometidos a cirugía, que son atendidos por los servicios quirúrgicos correspondientes).

Durante el periodo del estudio, la dotación de camas de hospitalización del Servicio aumentó con la apertura de la *Unitat d'Hospitalització d'Atenció Intermitja del Parc Sanitari Pere Virgili-Vall d'Hebron* en julio de 2020. Esta nueva unidad fue constituida por un equipo médico perteneciente al Hospital Universitari Vall d'Hebron en las dependencias del Parc Sanitari Pere Virgili, ubicado en las proximidades del Hospital, y atiende a pacientes oncológicos, en general tributarios de menor intensidad terapéutica que los atendidos en la unidad de hospitalización de Oncología Médica del Hospital.

Adicionalmente, en el Parc Sanitari Pere Virgili se encuentra ubicada la *Unitat de Convalescència i Cures Pal·liatives Oncològiques*, que atiende mayoritariamente a pacientes oncológicos del área sanitaria de nuestro hospital que requieren de cuidados específicos durante el proceso su enfermedad, en concreto convalecencia y cuidados paliativos en fase terminal.

En cuanto a la atención urgente a pacientes oncológicos, cabe destacar que, como particularidad del Hospital, dicha atención se lleva a cabo desde el momento inicial por el equipo de Oncología de guardia en las instalaciones del Servicio de Urgencias del edificio del *Àrea General* del Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Todas la características anteriormente descritas condicionan que, en nuestro centro, la atención al paciente oncológico hospitalizado esté integrada en el Servicio de Oncología Médica de forma prácticamente continua.

1.3 Llegada y expansión inicial de la COVID-19 en España: primera ola

El primer caso de COVID-19 en España fue declarado el 31 de enero de 2020 en la isla de La Gomera. Al inicio del mes de febrero se detectaron contados casos adicionales, inicialmente en turistas procedentes de regiones extranjeras de alto riesgo (China, Irán, Corea del Sur, Singapur e Italia). No obstante, a lo largo del mes de febrero se produjo un incremento

marcado del número de casos nuevos, confirmándose la transmisión comunitaria sostenida. La incidencia aumentó exponencialmente a lo largo del mes de marzo, durante el cual se aplicaron drásticas medidas de salud pública dirigidas a contener la expansión del virus, incluyendo la declaración de estado de alarma el 14 de marzo de 2020. El pico de incidencia de la primera ola se alcanzó a finales de marzo. El 30 de abril, tras dos meses de transmisión sostenida, se habían identificado en España 213.435 casos y 24.543 muertes relacionadas con la COVID-19.⁹ No obstante, debido a limitaciones en el acceso y la capacidad de realización de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se puede estimar que esta cifra podía representar únicamente una fracción de los casos reales. Un estudio seroepidemiológico a escala nacional llevado a cabo entre el 27 de abril y el 11 de mayo de 2020 demostró una tasa de seroprevalencia de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 del 5% en personas no institucionalizadas, con marcadas diferencias regionales. Uno de cada tres sujetos con infección no presentaba síntomas asociados, y sólo a un 16,4% de los participantes que habían tenido síntomas compatibles con COVID-19 se le había realizado previamente una prueba de PCR.¹⁰

1.4 Impacto de la COVID-19 en el Hospital Universitari Vall d'Hebron durante la primera ola

A partir de la primera semana de marzo de 2020, y de forma similar al resto de hospitales del territorio nacional, el Hospital Universitari Vall d'Hebron experimentó un rápido y progresivo incremento del número de consultas e ingresos por COVID-19, lo cual obligó a adaptar la totalidad de la actividad asistencial a la situación epidemiológica.¹¹ Las actividades llevadas a cabo en esta primera fase de escalada se pueden concretar en los siguientes puntos:

- Elaboración de grupos de trabajo, protocolos y planes operativos, así como sesiones informativas y organizativas a nivel de múltiples niveles asistenciales.
- Aumento de la capacidad de realización de pruebas diagnósticas (PCR) y adaptación de los criterios de indicación de la misma, variando desde indicaciones restrictivas (limitadas en un primer momento a pacientes procedentes de zonas de riesgo con síntomas compatibles únicamente bajo la indicación de un facultativo del Servicio de

Enfermedades Infecciosas), a criterios más amplios (pacientes con sintomatología compatible independientemente de la presencia de neumonía y posteriormente pacientes asintomáticos en el marco de estudios de contactos y cribados, así como personal sanitario).

- Reducción de la actividad quirúrgica, de consultas externas y hospitales de día y redirección de sus recursos a la atención de pacientes con COVID-19.
- Readaptación progresiva de espacios de hospitalización disponibles para adecuarlos a la atención de pacientes con COVID-19. De forma esquemática se puede visualizar la situación del hospital en el periodo de máxima ocupación en las figuras 1 a 3, excluyendo unidades de críticos. En esta reorganización se contemplaba preservar una unidad de hospitalización acotada para pacientes oncológicos y hematológicos.
- Reorganización de personal sanitario de todas las secciones y especialidades en equipos multidisciplinares para la atención de pacientes con COVID-19.
- Acondicionamiento de nuevos espacios (consultas externas, hospitales de día, sala de simulación, *Pavelló Olímpic de la Vall d'Hebron*) para adecuarlos a la atención de pacientes hospitalizados en planta convencional o unidades de críticos, y dotación de personal.
- Despliegue de un modelo de coordinación territorial dentro del área de influencia del hospital, con transformación de camas de hospitalización de atención intermedia a camas de hospitalización de agudos en otros centros, incluyendo recursos socio-sanitarios (Parc Sanitari Pere Virgili, Centre Sociosanitari Isabel Roig entre otros) y participación de camas de hospitalización de agudos del Hospital Sant Rafael, HM Delfos y Hospital Quirón, así como coordinación con otros recursos, por ejemplo hoteles habilitados para el aislamiento de pacientes y profesionales.

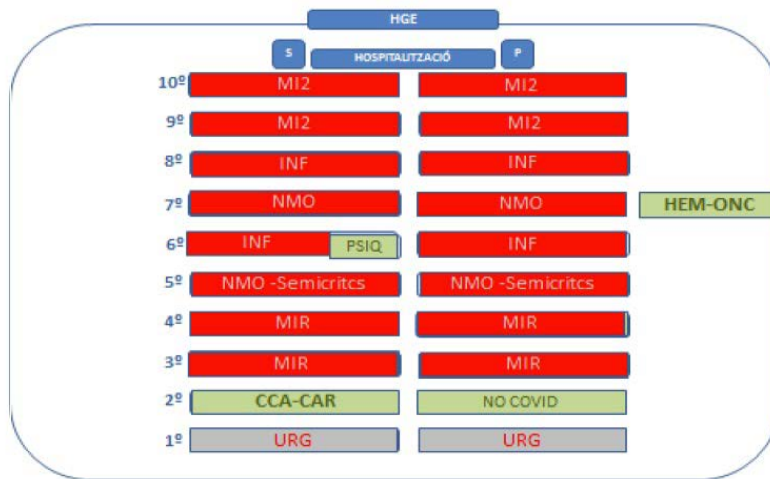


Figura 1. Ocupación del Hospital General.
 En rojo, plantas con pacientes COVID-19 y siglas del servicio asignado a las mismas.¹²

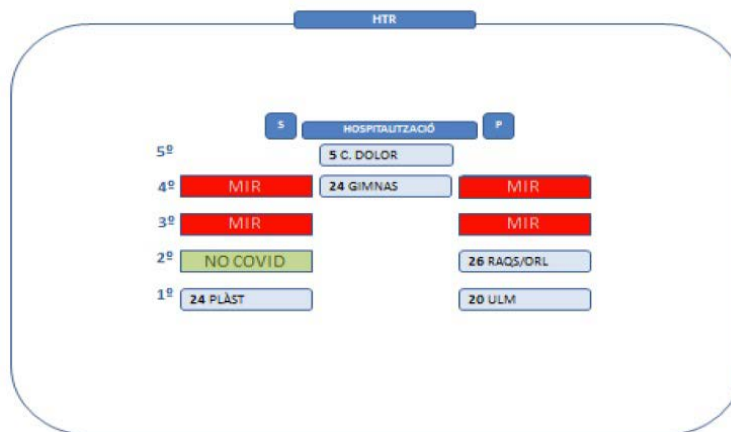


Figura 2. Ocupación del Hospital de Traumatologia, Rehabilitació i Cremats
 En rojo, plantas con pacientes COVID-19 y siglas del servicio asignado a las mismas.¹²



Figura 3. Ocupación del Hospital Infantil i Hospital de la Dona
 En rojo, plantas con pacientes COVID-19 y siglas del servicio asignado a las mismas.¹²

Para las unidades de críticos, se llevó a cabo un plan de expansión partiendo de una dotación inicial de 123 camas (incluyendo Unidades de Cuidados Intensivos de las tres áreas, Unidad de Reanimación Postanestésica), a las que se sumaron 52 camas de unidades reconvertidas y 97 camas de unidades nuevas. Las camas se encontraban dispersas en 13 unidades ubicadas en los tres edificios del complejo hospitalario. Asimismo, se reestructuraron los turnos de trabajo y se crearon equipos multidisciplinares de profesionales de áreas de críticos.¹³

El número máximo de pacientes con COVID-19 ingresados en el Hospital se registró el 31 de marzo de 2020, con un número de pacientes superior a 630 en plantas de hospitalización convencional y en torno a 170 en unidades de críticos, como se muestra en la figura 4.

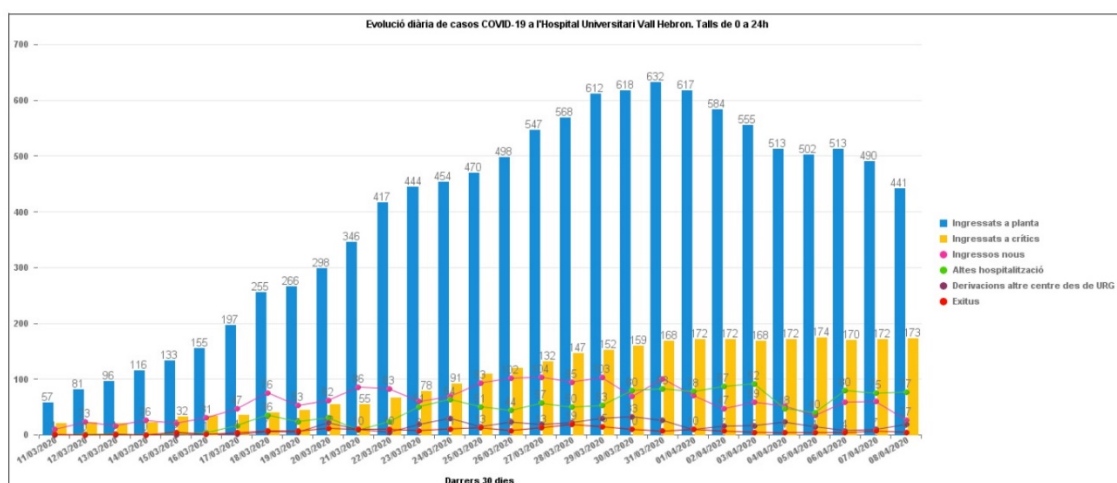


Figura 4. Evolución de ingresos durante la primera ola. Evolución diaria de casos 11/3/2020 a 9/4/2020.¹⁴

Una vez se inició el descenso progresivo de hospitalizaciones por COVID-19 al final de la primera ola, el hospital estableció un plan de adaptación de la actividad asistencial, con la creación de unidades de hospitalización COVID-19 en áreas acotadas y diferenciadas, desescalada de unidades de críticos y readaptación de dispositivos habilitados, incremento progresivo del programa quirúrgico y restablecimiento de actividad de Consultas Externas. Asimismo, se desarrolló un plan de seguridad dirigido a detectar la presencia de infección por SARS-CoV-2 en pacientes que precisaban atención hospitalaria. En este marco, se estableció la indicación de realizar PCR frente a SARS-CoV-2 a los pacientes con los siguientes requerimientos asistenciales:

- Pacientes que requerían actividades quirúrgicas, de hemodiálisis o diagnósticas en gabinetes considerados de riesgo de forma emergente, urgente o programada.
- Pacientes que requerían ingreso hospitalario de cualquier tipología (programado, desde el Servicio de Urgencias o desde otro centro).

Todo ello motivó una reestructuración del trabajo asistencial que se ha mantenido, con sucesivas modificaciones, hasta el final del periodo del presente estudio.

1.5 Evolución epidemiológica de la pandemia en Catalunya tras la primera ola e impacto en el sistema sanitario y en el Hospital Universitari Vall d'Hebron

Como resultado de las estrictas medidas aplicadas, desde mayo a julio de 2020 se mantuvo una baja incidencia de COVID-19. El 9 de mayo de 2020 supuso el final del estado de alarma. A nivel nacional se llevó a cabo una devolución competencial a las comunidades autónomas tras la recentralización operada para hacer frente a la primera ola. A nivel epidemiológico, en los meses posteriores, se pusieron de manifiesto marcadas diferencias en la evolución de la pandemia entre comunidades autónomas. Por ello, se analizarán los datos correspondientes a Catalunya desde junio de 2020 a mayo de 2022, etapa que incluye el periodo de este estudio.

Tal como se muestra en la figura 5, se pueden diferenciar varias olas pandémicas que corresponden a la segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta olas en Catalunya. Cada una de ellas condicionó una presión hospitalaria diferente, como se refleja en la figura 6. La demanda asistencial en el Hospital Universitari Vall d'Hebron fue superponible a la del global del territorio durante este periodo (figura 7), pero en ningún momento se sobrepasó la presión asistencial de la ola inicial de la pandemia, lo que permitió llevar a cabo actividad “no COVID” con niveles similares a los previos a la pandemia.

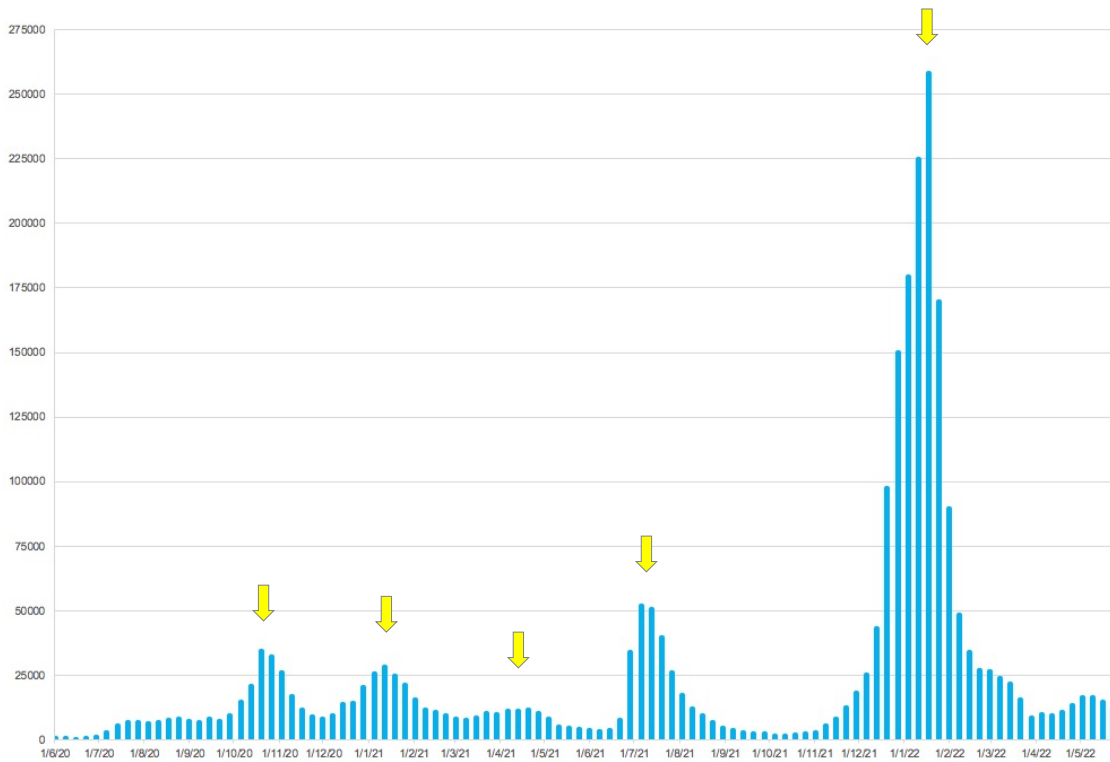


Figura 5. Casos semanales de COVID-19 en Catalunya, junio de 2020 a mayo de 2022. Gráfica generada con los datos facilitados por la Generalitat de Catalunya.¹⁵ Las flechas amarillas señalan el punto de máxima incidencia de la segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta olas.

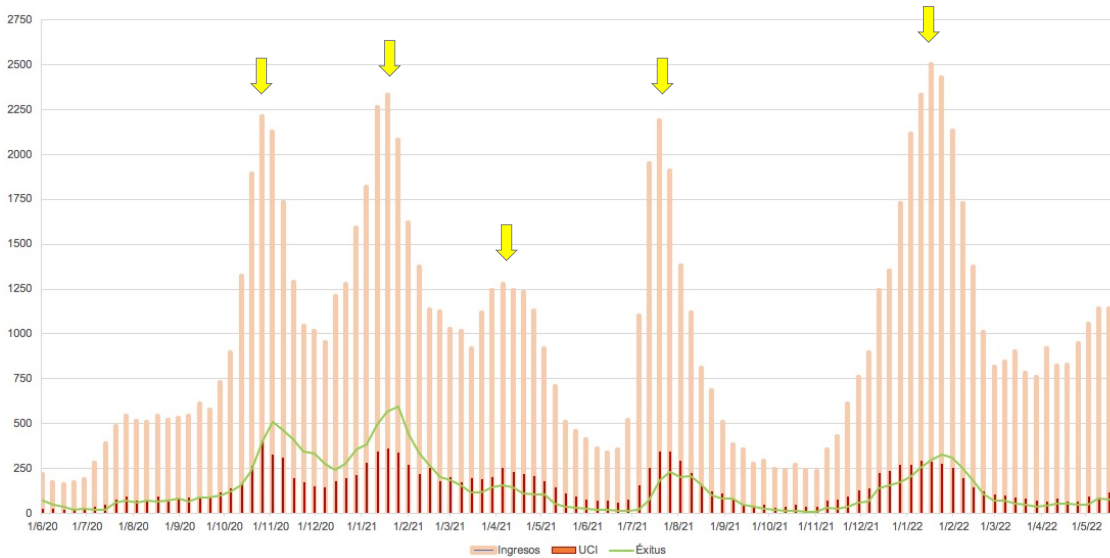


Figura 6. Presión hospitalaria por COVID-19 en Catalunya, junio de 2020 a mayo de 2022. En la gráfica se refleja el número semanal de hospitalizaciones, ingresos en unidades de críticos y fallecimientos. Gráfica generada con datos facilitados por la Generalitat de Catalunya.¹⁵ Las flechas amarillas señalan el punto de máxima presión asistencial de la segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta olas.

1.5.1 Segunda ola

Tras un marcado descenso de casos de COVID-19 a nivel comunitario y hospitalario entre mayo y junio de 2020, se pudo experimentar un leve aumento del número de infecciones entre julio y octubre del mismo año, que se mantuvo estable durante este periodo. No obstante, en octubre y sobre todo noviembre de 2020 se produjo un incremento marcado del número de casos y hospitalizaciones en Catalunya, dando lugar a la “segunda ola pandémica”. Durante este periodo se reinstauraron algunas medidas de distanciamiento social y se mantuvieron otras establecidas desde el inicio de la pandemia como el uso generalizado de mascarillas y protocolos sanitarios de rastreo de casos y contactos.

En nuestra área sanitaria, a nivel hospitalario se objetivó una presión asistencial menor a la de la primera ola (figura 7). Se observó una disminución en el periodo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, así como una menor comorbilidad y menor porcentaje de ingresos hospitalarios y mortalidad global.¹⁶ Ello podría atribuirse a una mayor capacidad de realizar pruebas diagnósticas, lo que podría haber aumentado el diagnóstico de casos asintomáticos o leves, y a una mayor protección de la población más vulnerable como las personas institucionalizadas, especialmente personas de edad avanzada. También se detectaron diferencias en función de factores socioeconómicos, con una mayor incidencia de COVID-19 en poblaciones más desfavorecidas y colectivos vulnerables, por desigualdades en entornos laborales, sociales y de condiciones de la vivienda.¹⁷ En las instituciones sanitarias fue muy relevante la aparición de infecciones por SARS-CoV-2 de adquisición nosocomial en pacientes ingresados por otras causas, lo que condicionó una importante morbimortalidad en este grupo específico de pacientes.¹⁸

1.5.2 Tercera ola

El inicio de la tercera ola se registró a finales de 2020, alcanzando su pico a mediados de enero de 2021. En nuestro medio, presentó características superponibles a las de la segunda ola, con un perfil similar de pacientes, tanto desde el punto de vista demográfico y pronóstico, como en función de la presión asistencial.¹⁹ Cabe destacar que en este periodo se iniciaron los

programas de vacunación masiva, de implantación progresiva. La variante alfa (B.1.1.7) del virus se convirtió en la variante predominante a finales de la tercera ola.²⁰

1.5.3 Cuarta ola

Durante la cuarta ola, entre marzo y mayo de 2021, se apreció un nuevo aumento del número de casos diagnosticados, si bien comparativamente tanto la incidencia como la presión asistencial fueron menores que las olas previas. Coincidió con el inicio de la vacunación en pacientes oncológicos en Catalunya. Cabe destacar que durante esta ola se produjo la identificación de la nueva variante delta (B.1.617.2), que se convirtió en la variante dominante en los meses sucesivos.²⁰

1.5.4 Quinta ola

Durante este periodo, comprendido entre finales de junio de 2021 y septiembre de 2021, se pudo constatar un aumento marcado del número de casos comunitarios, así como de la presión hospitalaria. Como dato diferencial cabe destacar la amplia cobertura vacunal, obtenida al principio de esta ola, en colectivos más susceptibles de padecer enfermedad grave, especialmente en personas mayores de 70 años, con una cobertura mayor del 94% en Catalunya a fecha de 30 de junio de 2021.²¹ Este hecho, junto con una mayor circulación del virus entre grupos de edad más jóvenes, probablemente explica la menor media de edad observada en pacientes ingresados durante esta ola. La variante delta, asociada a una mayor transmisibilidad pero frente a la cual la protección vacunal se demostró igualmente efectiva,²² fue predominante durante este periodo.²³

1.5.5 Sexta ola

Las características diferenciales de esta ola estuvieron condicionadas por la gran expansión de la variante ómicron (B.1.1.529), con un grado de transmisibilidad elevado con respecto a la variante delta²⁴ y una mayor capacidad de evadir la neutralización por anticuerpos en pacientes con inmunidad adquirida por vacunas o infección previa.²⁵ Se registró una gravedad menor de la enfermedad que la relativa a las variantes previas, si bien resulta difícil establecer la virulencia intrínseca de la variante ómicron dada la elevada inmunidad ya presente en distintas poblaciones, incluyendo Sudáfrica (donde esta variante se aisló por primera vez), y las amplias

coberturas vacunales en numerosos países del mundo, incluyendo España.²⁶ Tal y como se puede apreciar en las figuras 5 y 6, el elevado número de casos a nivel comunitario no se asoció a un incremento proporcional de la presión hospitalaria en comparación con las olas anteriores.

Se observó además un elevado número de infecciones incidentales detectadas en pruebas de cribado en pacientes ingresados por otra causa, con escasa o nula repercusión clínica.



**Evolució de pacients COVID-19
Des de l'inici de la pandèmia**

Direcció de Sistemes de la Informació i Suport a la Decisió
sistemes.informacio@vhebron.net

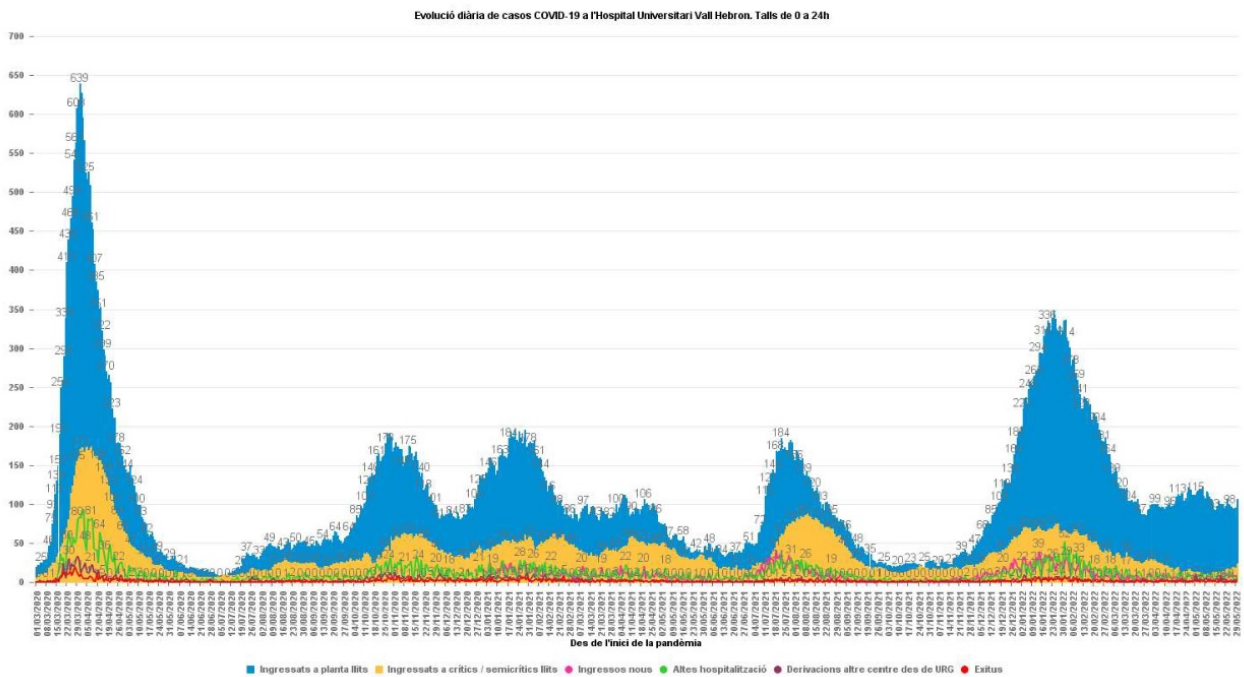


Figura 7. Evolución de ingresos COVID-19 en el Hospital Universitari Vall d'Hebron
Fuente: Unitat de Suport a la Gestió, Hospital Universitari Vall d'Hebron

1.6 Tratamientos frente a SARS-CoV-2

Una de las consecuencias de la situación de excepcionalidad sanitaria ha sido la aplicación de una amplia gama de tratamientos farmacológicos para el manejo de la infección, con un grado de evidencia variable. La información científica disponible durante la pandemia determinó numerosos cambios en los protocolos institucionales, incluyendo la retirada de la indicación de diversos tratamientos y la introducción de nuevos agentes terapéuticos con eficacia demostrada en distintas situaciones. En este sentido, y tras un periodo de escasez de alternativas terapéuticas, al principios de 2022 el abanico de agentes eficaces frente a SARS-CoV-2 se expandió con la presencia de nuevos antivirales y anticuerpos monoclonales con diferentes indicaciones.²⁷ A continuación, se resumen las recomendaciones referentes a diversos fármacos basadas en protocolos nacionales e internacionales que estaban vigentes hasta la fecha de elaboración de este proyecto.

1.6.1 Hidroxicloroquina

En los primeros meses de la pandemia la cloroquina y la hidroxicloroquina fueron ampliamente utilizadas en muchas regiones y en gran variedad de situaciones. No obstante, la evidencia acumulada en los meses posteriores demostró una ausencia de beneficio de este tratamiento. Asimismo, la recomendación inicial de usar hidroxicloroquina en combinación con azitromicina por un potencial efecto sinérgico, fue retirada posteriormente ante la falta de evidencia y el potencial arritmogénico de la combinación. Actualmente las guías internacionales establecen un grado de recomendación fuerte en contra del su uso con calidad de evidencia alta.^{28,29} En nuestro hospital, la hidroxicloroquina se utilizó según las recomendaciones del momento³⁰ hasta mayo de 2020.

1.6.2 Inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): lopinavir-ritonavir, darunavir/cobicistat

De manera similar a la hidroxicloroquina, estos fármacos fueron utilizados en fases tempranas de la pandemia tras haberse demostrado su actividad *in vitro* frente a la proteasa de SARS-CoV-2. No obstante, numerosos estudios clínicos posteriores pusieron de manifiesto una ausencia de beneficio. Actualmente las guías internacionales establecen un grado de

recomendación fuerte en contra de su uso con una calidad de evidencia alta.^{28,29} En nuestro centro estos fármacos se utilizaron en fases tempranas de la pandemia hasta mayo de 2020.

1.6.3 Antibióticos

Los protocolos iniciales del Hospital contemplaban el uso de antibióticos de amplio espectro, principalmente ceftriaxona en combinación con azitromicina, en pacientes hospitalizados con neumonía. A partir de abril de 2020, se dejaron de utilizar rutinariamente, limitándose su uso a aquellos pacientes con síntomas sugestivos de infección bacteriana.

1.6.4 Corticoides sistémicos

El tratamiento con corticosteroides sistémicos ha demostrado en numerosos ensayos clínicos aleatorizados mejorar la evolución clínica y disminuir la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario. De hecho, con la difusión de los primeros resultados en el marco del estudio RECOVERY,³¹ la dexametasona fue el primer fármaco que demostró disminuir la mortalidad de la infección por SARS-CoV-2. Hasta disponer de las primeras evidencias en junio de 2022, estos fármacos no se utilizaban de forma sistemática en nuestro centro.

Actualmente las guías internacionales establecen un grado de recomendación fuerte a favor de su uso en pacientes hospitalizados con requerimientos de oxígeno suplementario, en base a una calidad de evidencia alta. No existe suficiente evidencia en el momento actual para establecer una recomendación en cuanto al uso de corticosteroides sistémicos en pacientes no hospitalizados o con COVID-19 leve (sin requerimientos de oxígeno suplementario).^{28,29}

1.6.5 Remdesivir

Remdesivir es un profármaco de un análogo de adenosina capaz de unirse a la polimerasa de ácido ribonucleico (ARN) viral e inhibir la replicación del virus. El remdesivir se ha probado en diferentes tipos de pacientes y con diferentes indicaciones con resultados variables. En base a la evidencia disponible, las guías establecen la recomendación de usar remdesivir en dos grupos de pacientes:

- Pacientes con COVID-19 leve, sin requerimientos de oxigenoterapia suplementaria, hospitalizados o no, con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave (Tabla 1). En el grupo de alto riesgo se incluirían pacientes con edad avanzada, inmunosupresión, enfermedades crónicas o no vacunados frente a SARS-CoV-2.
- Pacientes hospitalizados con requerimientos de oxigenoterapia suplementaria, en combinación o no con dexametasona.

Se recomienda su utilización en los primeros 7 días tras el inicio de la infección y se administra por vía endovenosa una vez al día, a dosis de 200 mg el primer día de tratamiento seguido de 100 mg los días sucesivos. En cuanto a la duración del tratamiento, se recomienda su administración durante 3 días en pacientes con COVID-19 leve o moderado y alto riesgo de desarrollar enfermedad grave y 5 días en pacientes hospitalizados.^{28,29,32-35} Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. Estos factores, junto con la falta de disponibilidad en determinados periodos, han limitado en ocasiones su uso en nuestro medio.

1.6.6 Nirmatrelvir-ritonavir

El nirmatrelvir es un inhibidor de proteasa biodisponible por vía oral que es activo contra proteasa de todos los coronavirus. El nirmatrelvir se asocia con ritonavir (Paxlovid®). Ritonavir es un potente inhibidor del citocromo P450 3A4 que se ha utilizado para potenciar los inhibidores de la proteasa del VIH; la coadministración de ritonavir es necesaria para aumentar la concentración de nirmatrelvir al rango terapéutico objetivo. Tras resultados positivos en ensayos clínicos aleatorizados, esta combinación fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en enero de 2022. Las guías internacionales establecen un grado de recomendación a favor de su uso en pacientes no hospitalizados con COVID-19 leve y alto riesgo de hospitalización, en base a una calidad de evidencia alta.^{28,29}

Se administra por vía oral dos veces al día durante 5 días lo que permite realizar el tratamiento ambulatorio. Al igual que en el caso de remdesivir, recomienda su uso en los primeros días desde el inicio de los síntomas. Se debe tener en cuenta que ritonavir presenta interacción farmacológica con múltiples medicamentos, pudiendo en algunos casos dificultar su administración. Inicialmente, el uso de este tratamiento estuvo obstaculizado por la escasez de

dosis disponibles, sobre todo en periodos de alta incidencia. No obstante, a partir de la segunda mitad del 2022 fue posible prescribir nirmatrelvir-ritonavir sin restricciones en las indicaciones autorizadas.

1.6.7 Molnupiravir

Molnupiravir es un profármaco de un ribonucleósido con actividad antiviral ante virus RNA. Pese a haber obtenido resultados positivos en ensayos clínicos, existen reservas con respecto a su uso dado su mecanismo de acción, al favorecer la aparición de mutaciones en el RNA viral. Pese a que su uso no está autorizado en España, cuenta con la recomendación de uso del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) lo que permite solicitar su utilización.²⁷ Las guías internacionales establecen un grado de recomendación a favor de su uso en pacientes no hospitalizados con COVID-19 leve y alto riesgo de desarrollar enfermedad grave, en base a una calidad de evidencia alta, pero solamente cuando no existe disponibilidad de otros fármacos con preferencia sobre molnupiravir, tales como nirmatrelvir/ritonavir, remdesivir o anticuerpos monoclonales aprobados.^{28,29}

1.6.8 Inhibidores de interleucina-6 (IL-6)

Los inhibidores de la interleucina 6 se sugirieron por su acción moduladora en el síndrome de inflamación sistémica asociada con la COVID-19, lo que podría reducir la duración o la gravedad de la infección. En este sentido, se ha evaluado en múltiples estudios la utilidad de distintos agentes activos frente a IL-6, en particular los inhibidores de IL-6 tocilizumab y sarilumab, demostrando su utilidad en distintas situaciones.

Actualmente las guías internacionales establecen un grado de recomendación fuerte a favor de su uso en pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno a altos flujos, incluyendo ventilación mecánica invasiva y con requerimientos de oxígeno rápidamente crecientes, en combinación con dexametasona asociada o no a remdesivir, con una calidad de evidencia alta.^{28,29}

1.6.9 Anticuerpos monoclonales

Actualmente se encuentran disponibles en España dos anticuerpos monoclonales frente a SARS-CoV-2 recomendados por guías internacionales, si bien no cuentan con una indicación autorizada en nuestro país.^{28,29}

- La combinación de casirivimab e imdevimab (Ronapreve[®]) es de elección en pacientes con infección por variantes diferentes a ómicron.
- Para pacientes con infección por variante ómicron, sotromimab (Xevudy[®]) es el único anticuerpo monoclonal actualmente disponible con actividad *in vitro* frente a ómicron, si bien parece tener una menor capacidad neutralizante frente a ómicron BA.2.

Su uso únicamente estaría indicado en pacientes con enfermedad leve con riesgo de enfermedad grave, siempre que se disponga de una serología frente a SARS-CoV-2 negativa, y se administran por vía endovenosa en una única infusión. El uso de los anticuerpos monoclonales se ha visto limitado por los estrictos requisitos de uso y por la aparición de resistencias a los mismos en nuevas variantes del virus.

1.6.10 Tratamientos antitrombóticos

El estado inflamatorio inducido por la COVID-19, especialmente en pacientes graves, se ha relacionado con un aumento de la frecuencia de fenómenos tromboembólicos. En este sentido se ha evaluado el uso de tratamientos anticoagulantes de forma profiláctica o terapéutica. Las guías actuales recomiendan el uso de una dosis profiláctica de heparina en aquellos pacientes hospitalizados con requerimiento de oxigenoterapia a bajos flujos y en pacientes ingresados en unidades de críticos. Se recomiendan las dosis terapéuticas en pacientes con valores de dímero D elevados, siempre que no haya una contraindicación para su uso. También es conveniente realizar estudios para descartar fenómenos tromboembólicos en caso de sospecha clínica, así como mantener el tratamiento anticoagulante en pacientes en los que dicho tratamiento esté prescrito por una indicación diferente a la COVID-19.²⁹

Tabla 1. Condiciones de alto riesgo priorizadas en adultos.
Posicionamiento de la AEMPS, versión 4, 30 de mayo de 2022.²⁷

1. Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación:
<ul style="list-style-type: none"> ○ Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), en los dos años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) independientemente del tiempo desde el TPH. ○ Receptores de trasplante de órgano sólido (menos de dos años o con tratamiento inmunosupresor para eventos de rechazo). ○ Tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal). ○ Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta vacunal. ○ Tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica para enfermedades oncológicas o hematológicas. Se excluye el uso de hormonoterapia, inhibidores de checkpoint inmunes u otros tratamientos que no condicionan aumento en el riesgo de infección (por ejemplo, anticuerpos monoclonales antidiana no mielotóxicos). ○ Pacientes con tratamientos onco-hematológicos no citotóxicos con neutropenia (< 500 neutrófilos/mcL) o linfopenia (< 1000 linfocitos/mcL) en el momento de la infección. ○ Infección por VIH con ≤ 200 cel/ml (analítica en los últimos 6 meses). ○ Fibrosis quística. ○ Síndrome de Down con 40 o más años de edad (nacidos en 1981 o antes). ○ Tratamiento inmunosupresor con corticoides orales a altas dosis o durante tiempo prolongado y ciertos inmunomoduladores no biológicos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamiento con corticoides orales a altas dosis de manera continuada (equivalente a ≥ 20 mg/día de prednisolona durante 10 o más días consecutivos en los treinta días previos). ▪ Tratamiento prolongado con corticoides orales a dosis moderadas (equivalente a ≥ 10 mg/día de prednisolona durante más de cuatro semanas consecutivas en los treinta días previos). ▪ Altas dosis de corticoides orales (equivalente a >40 mg/día de prednisolona durante más de una semana) por cualquier motivo en los treinta días previos. ▪ Tratamiento en los tres meses anteriores con alguno de los siguientes fármacos inmunomoduladores no biológicos: metotrexato (>20 mg/semana o >15 mg/m²/sem, oral o subcutáneo), leflunomida, 6 mercaptopurina ($>1,5$ mg/kg/día) o azatioprina (>3 mg/kg/día), ciclosporina, micofenolato, tacrolimus (formas orales), sirolimus y everolimus en los tres meses previos. ○ Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos: Personas que han recibido en los tres meses anteriores (seis meses en caso de anti CD20) terapia específica con alguno de los fármacos de los siguientes grupos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anticuerpos monoclonales anti CD20 ▪ Inhibidores de la proliferación de células B ▪ Proteínas de fusión supresoras de linfocitos T ▪ Inhibidores de la interleukina 1 (IL-1) ▪ Anticuerpos monoclonales anti-CD52 ▪ Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato ▪ Inhibidores de la proteínquinasa. ▪ Inhibidores de la familia janus quinasa (JAK)
2. Personas no vacunadas* con >80 años.
3. Personas no vacunadas* con >65 años y con al menos un factor de riesgo para progresión**.
4. Personas vacunadas (> 6 meses) con > 80 años y con al menos un factor de riesgo para progresión**.
* Se consideran personas no vacunadas las personas que no han recibido la pauta de vacunación completa (incluidas las dosis de recuerdo) y no han padecido la enfermedad en los 3 últimos meses.
** Se consideran factores de riesgo de progresión:
<ul style="list-style-type: none"> ● Enfermedad renal crónica: Pacientes con estadios de enfermedad renal crónica 3b, 4 ó 5 (Tasa de filtración glomerular inferior a 45 ml/min). ● Enfermedad hepática crónica: pacientes con una clasificación en la escala de Child-Pugh para gravedad de la enfermedad hepática de clase B o C (enfermedad hepática descompensada). ● Enfermedad neurológica crónica (Esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis o enfermedad de Huntington). ● Enfermedades cardiovasculares, definidas como antecedentes de cualquiera de los siguientes: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIR), insuficiencia cardíaca, angina de pecho con nitroglicerina prescrita, injertos de revascularización coronaria, intervención coronaria percutánea, endarterectomía carotídea y derivación aórtica. ● Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de alto riesgo (FEV1 postbroncodilatación $< 50\%$ o disnea (por escala mMRC) de 2-4 o 2 o más exacerbaciones en el último año o 1 ingreso); asma en tratamiento). ● Diabetes con afectación de órgano diana. ● Obesidad (IMC≥ 35).

1.7 Vacunas frente a SARS-CoV-2

Durante la emergencia sanitaria asociada a la pandemia hemos sido testigos de un desarrollo acelerado y sin precedentes de vacunas de diferentes mecanismos de acción que se han mostrado altamente eficaces en prevenir la infección grave y la muerte por SARS-CoV-2.³⁶⁻³⁹ En España, las vacunas comenzaron a utilizarse el 27 de diciembre de 2020 y su aplicación progresiva a nivel poblacional se desarrolló en los meses siguientes.⁴⁰

En la tabla 2 se muestran las vacunas autorizadas en España y en la Unión Europea.

Tabla 2. Vacunas autorizadas en la Unión Europea a 18 de mayo de 2022. Adaptado del 15º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 publicado por la AEMPS.⁴¹

Vacuna	Laboratorio	Mecanismo de acción	Posología	Fecha de autorización
Comirnaty	BioNTech/Pfizer	Vacuna RNA	Dos dosis separadas 21 días	22 de diciembre de 2020
Spikevax (antes COVID-19 Vaccine Moderna)	Moderna	Vacuna RNA	Dos dosis separadas 28 días	8 de enero de 2021
Vaxzevria (antes COVID-19 Vaccine AstraZeneca)	AstraZeneca	Vector viral	Dos dosis separadas entre 8 y 12 semanas	1 de febrero de 2021
Jcovden (antes COVID-19 Vaccine Janssen)	Janssen	Vector viral	Dosis única	15 de marzo de 2021
Nuvaxovid	Novavax	Proteína recombinante	Dos dosis separadas 21 días	20 de diciembre de 2021

En España, el despliegue de la vacunación fue llevado a cabo por los sistemas sanitarios de cada Comunidad Autónoma. Ante el ambicioso objetivo de vacunar a prácticamente la totalidad de la población en el menor tiempo posible, desde el Ministerio de Sanidad se estableció un orden de priorización para los diferentes grupos de riesgo, que se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Grupos de priorización para la Vacunación COVID-19 Adaptado de^{42,43}

Grupo de priorización	Descripción
1	Residentes y personal sanitario y sociosanitario que trabaja en residencias de mayores y de centros de atención a personas mayores dependientes.
2	Personal de primera línea en el ámbito sanitario y sociosanitario.
3	3A Personal sanitario no de primera línea
	3B, 3C Otro personal sanitario y sociosanitario
4	Personas con gran dependencia no institucionalizadas
5	5A Personas de 80 o más años de edad no institucionalizadas
	5B Personas de 70 a 79 años no institucionalizadas
	5C Personas de 66 a 69 años no institucionalizadas
6	Profesionales esenciales (seguridad, educación)
7	Pacientes con condiciones de muy alto riesgo
8	Personas de 60 a 65 años
9	Personas de 50 a 59 años
10	Personas de 40 a 49 años
11	Personas de 30 a 39 años
12	Personas de 20 a 29 años
13	Personas de 12 a 19 años
14	Personas de 5 a 11 años

Los pacientes oncológicos se consideraron en el grupo de pacientes afectos de alto riesgo, como se muestra en la tabla 4, e iniciaron la vacunación paralelamente a los grupos 4, 5 y 6. En lo referente al Hospital Universitari Vall d'Hebron, la vacunación de estos pacientes se inició el 17 de marzo de 2021. En la figura 8 se muestra la evolución del despliegue de vacunaciones durante los primeros meses de 2021 en Catalunya.

*Tabla 4. Condiciones de muy alto riesgo priorizadas
Los criterios se utilizaron para la priorización tanto para la primera vacuna como para la administración de la dosis de refuerzo.⁴⁴*

Condiciones de alto riesgo	Número aproximado de personas en España mayores de 16 años
Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)- alo y autotrasplante- en los últimos 2 años, o >50 años y/o < 80% de índice Karnofsky, independientemente del tiempo desde el TPH.	≈20000
Trasplante de órgano sólido y en lista de espera para trasplante de órgano sólido <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante pulmonar. • Trasplante renal y pancreático. • Trasplante cardíaco. • Trasplante hepático. • Trasplante intestinal. 	≈60000
Tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal)	28736
Enfermedad oncohematológica en los últimos 5 años o no controlada y/o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 3-4 y/o neutropenia severa (< 500 neutrófilos/ ^{mm3}) independientemente del tiempo desde el diagnóstico.	≈64000
Cáncer de órgano sólido: <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de órgano sólido en tratamiento con quimioterapia citotóxica. • Cáncer de órgano sólido metastásico. • Pacientes que reciben radioterapia por tumores de localización torácica con riesgo de neumonitis (tumor esófago, radioterapia sobre metástasis pulmonares, etc.). 	≈170000
Inmunodeficiencias primarias. Todas las inmunodeficiencias primarias, excluyendo el déficit de IgA y el defecto de formación de anticuerpos.	≈3000
Infección con VIH y con <200 células por mililitro (analítica de los últimos 6 meses)	≈10600
Síndrome de Down con 40 o más años de edad	≈10000

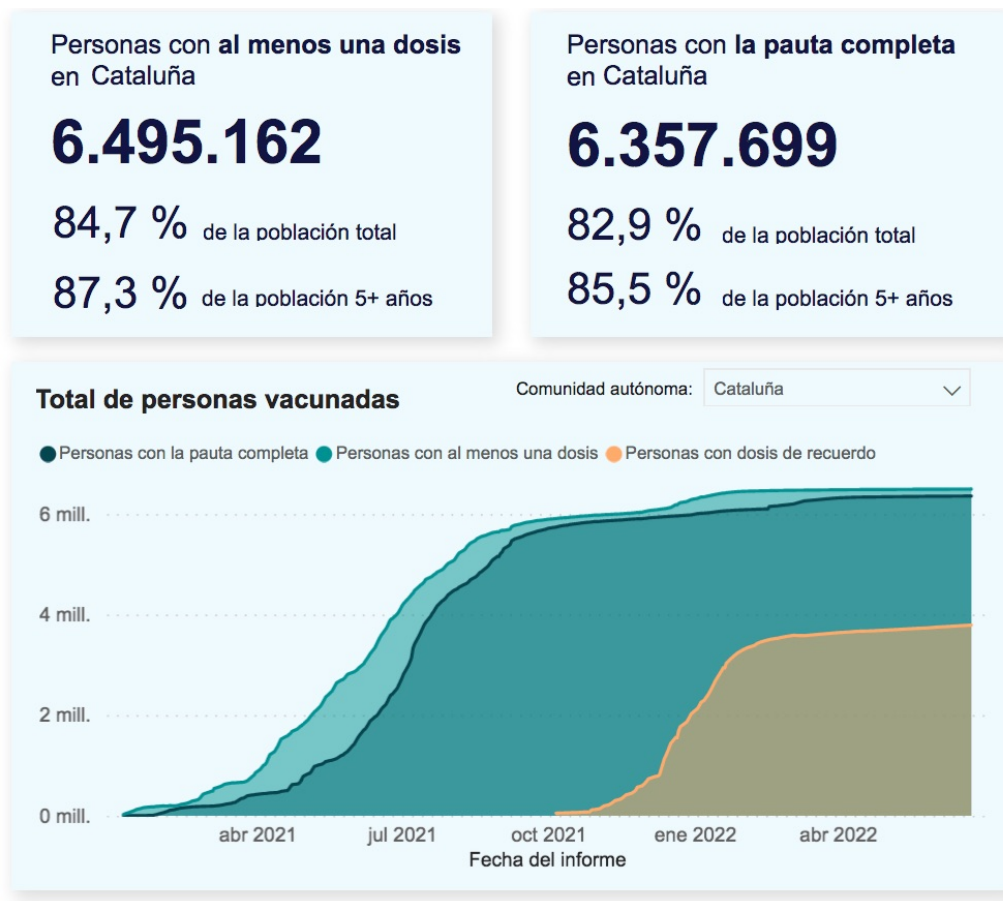


Figura 8. Estado de la vacunación en Catalunya. Datos actualizados a 24 de junio de 2022.⁴⁵

En septiembre de 2021, distintas instituciones, entre ellas la EMA y la OMS, recomendaron la administración de una dosis de refuerzo para las personas inmunodeprimidas, indicación que fue incorporada por el Ministerio de Sanidad⁴⁶ y que posteriormente se extendió al resto de la población adulta. En el Hospital se inició la vacunación con dosis de refuerzo en aquellas personas consideradas de alto riesgo la última semana de septiembre de 2021.

A principios de 2022 se estableció también la indicación de administrar una cuarta dosis a los 5 meses de haber recibido una pauta completa (incluyendo dosis de refuerzo).⁴⁷ En nuestro centro se empezó a administrar en febrero de 2022.

2 Hipótesis

- Los pacientes con cáncer sólido hospitalizados podrían presentar unas características particulares respecto a la población general.
- En este colectivo de pacientes pueden existir factores de riesgo particulares que afecten al pronóstico de la infección y a la mortalidad a medio plazo.
- A lo largo del periodo estudiado, que corresponde a los dos primeros años de la pandemia, podrían haber existido distintas etapas con características propias.
- La infección por SARS-CoV-2 de adquisición hospitalaria podría presentar ciertas peculiaridades diferentes a la infección adquirida en la comunidad.
- Los datos la cohorte atendida en nuestro centro podrían presentar características superponibles a las de otras cohortes similares publicadas en la literatura.

3 Objetivos

3.1 *Objetivo principal*

1. Estudiar las características de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer sólido hospitalizados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron durante los dos primeros años de la pandemia por COVID-19.

3.2 *Objetivos secundarios*

2. Conocer cuáles han sido los factores de riesgo asociados al pronóstico de la infección y a la mortalidad a medio plazo.
3. Conocer las características diferenciales de las diferentes etapas del periodo estudiado.
4. Analizar las características de la infección por SARS-CoV-2 de adquisición hospitalaria.
5. Comparar los datos de la cohorte atendida en nuestro centro con los de otras cohortes similares publicadas en la literatura.

4 Material y Métodos

4.1 Àmbito

El estudio se llevó a cabo en pacientes con cáncer de órganos sólidos con infección por el virus del SARS-CoV-2 hospitalizados en dos centros de la misma región sanitaria:

- Hospital Universitari Vall d'Hebron en referencia a los pacientes atendidos por Servicio de Urgencias y el Servicio de Oncología Médica. Al inicio de la pandemia también se incluyeron pacientes con COVID-19 atendidos en unidades especialmente implementadas en los Servicios de Enfermedades Infecciosas, Medicina Interna y Neumología del hospital.
- Parc Sanitari Pere Virgili en referencia a los pacientes atendidos en la *Unitat de Convalescència i Cures Pal·liatives Oncològiques* incluyendo los pacientes de la *Unitat d'Hospitalització d'Atenció Intermitja del Parc Sanitari Pere Virgili-Vall d'Hebron* cuando dicha unidad estuvo disponible a partir del mes de julio de 2021.

4.2 Datos

En marzo de 2020 se creó un registro específico para la recogida de datos de pacientes adultos (≥ 18 años de edad) con diagnóstico confirmado de infección por el virus del SARS-CoV-2 e historia de cáncer sólido, ya fuere en situación de enfermedad oncológica activa o en remisión en el momento del diagnóstico de la infección. El diagnóstico se estableció mediante PCR positiva frente a SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo o bien mediante test de antígeno rápido (TAR) positivo cuando dichas pruebas diagnósticas estuvieron disponibles. Las técnicas microbiológicas que se utilizaron para realización de PCR fueron los kits Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV, Xpert Xpress SARS-CoV-2 y Xpert-Xpress-Cov-2-plus (Cepheid); BioFire Respiratory Panel 2.1 plus (Biomérieux); Aptima® SARS-CoV-2 Assay (Hologic); Procleix® SARS-CoV-2 (Grifols); y Allplex™ SARS-CoV-2 Assay y Allplex™ 2019-nCoV Assay (Seegene). Para la realización de TAR se utilizó el kit Atellica IM SARS-CoV-2 Antigen (CoV2Ag) (Siemens Healthineers).

La identificación de los casos se llevó a cabo mediante seguimiento diario de los pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias y que fueron atendidos por el Servicio de Oncología, y de aquellos que se encontraban ingresados en el Servicio de Oncología Médica.

De los pacientes incluidos en el registro se recogió la siguiente información clínica: características demográficas, estatus vacunal, comorbilidades, características de la enfermedad oncológica y de la infección por SARS-CoV-2, resultados de laboratorio, pruebas radiológicas y seguimiento tras la infección. Los datos recogidos en relación con la infección por SARS-CoV-2 incluyeron los siguientes: sintomatología asociada, resultados de laboratorio con datos microbiológicos cuando estaban disponibles, tratamientos recibidos y requerimientos de oxigenoterapia. Se recogió la mortalidad de cualquier causa y la mortalidad relacionada con la COVID-19, según la atribución hecha por el médico/a responsable de la recogida de datos.

La información fue extraída de la historia clínica e introducida en una base de datos anonimizada creada para este propósito con la herramienta de software Research Electronic Data Capture (REDCap, Vanderbilt University) para el proyecto OnCovid. El proyecto *OnCovid: natural history and outcomes of cancer patients during the COVID-19 epidemic* es un estudio observacional retrospectivo internacional y multicéntrico iniciado al inicio de la pandemia que tiene como objetivo describir las características de la infección en pacientes con cáncer en Europa. El acceso multicéntrico a la base de datos, así como la calidad de los mismos fue coordinado por la Unidad de Estadística Médica de la Universidad del Piemonte Oriental en Novara, Italia. Los resultados publicados de este estudio, así como la contribución de nuestro centro al mismo se describen en el apartado 7.2: OnCovid.

4.3 *Muestra y periodo*

Para desarrollar los objetivos planteados en la presente tesis se seleccionaron únicamente los pacientes que cumplían los tres criterios de inclusión siguientes:

1. Pacientes con cáncer sólido activo con confirmación anatomopatológica previa al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, independientemente de si se encontraban o no recibiendo tratamiento oncoespecífico activo, o bien pacientes con cáncer sólido en

remisión en curso de tratamiento oncoespecífico activo, con una última dosis recibida en los 28 días anteriores al diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2.

2. Pacientes con ingreso hospitalario, como mínimo de 24 horas de duración, en una de las unidades disponibles durante el curso de la infección.
3. Pacientes con una primera prueba diagnóstica (PCR o TAR) positiva realizada en nuestro centro durante el ingreso, o bien una primera prueba diagnóstica positiva documentada en los 14 días previos al ingreso en nuestro centro, en otro centro hospitalario o en un centro de atención primaria.

Con el objetivo de representar únicamente a los pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2, excluyendo a aquellos con infección de larga evolución previa a la primera PCR realizada en nuestro centro, se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

1. Pacientes en los que se detectó en nuestro centro una PCR positiva para SARS-CoV-2 tras haber sido diagnosticados de COVID-19 por primera vez 14 días o más antes de la prueba realizada en nuestro centro.
2. Pacientes que presentaban al ingreso una serología positiva frente a SARS-CoV-2.
3. Pacientes que presentaban al ingreso un TAR negativo frente a SARS-CoV-2.

Para minimizar el sesgo derivado de la pérdida de información asociada a las infecciones diagnosticadas y tratadas en otros centros o bien a nivel ambulatorio, la población de estudio estaba limitada a pacientes con cáncer sólido y COVID-19 diagnosticados y hospitalizados en nuestro centro. Se incluyó en el análisis únicamente la primera infección por SARS-CoV-2 de cada paciente. Las reinfecciones posteriores fueron analizadas separadamente.

Asimismo, para el presente análisis se limitó el periodo de inclusión del 11 de marzo de 2020 al 10 de marzo de 2022 a fin de disponer de un periodo de 2 años con respecto a la declaración de la pandemia por COVID-19, así como para poder analizar los cambios acontecidos en las características de la infección, (referidos en la introducción).

De acuerdo con la evolución de la pandemia en Catalunya, de cara a analizar las diferencias en la enfermedad durante el periodo de estudio se establecieron seis grupos de pacientes correspondientes a:

- Primera ola: 1 marzo de 2020 a 31 de mayo de 2020.
- Segunda ola: 1 de junio de 2020 a 30 de noviembre 2020.
- Tercera ola: 1 de diciembre de 2020 a 16 de marzo de 2021.
- Cuarta ola (inicio de la vacunación en pacientes oncológicos): 17 de marzo de 2021 a 31 de mayo de 2021.
- Quinta ola (“ola delta”): 1 de junio 2021 a 30 de septiembre 2021.
- Sexta ola (“ola ómicron”): 1 de octubre 2020 a 10 de marzo 2022.

Se consideraron para los análisis posteriores un periodo previo a la introducción masiva de vacunas en pacientes oncológicos o periodo pre-vacunal (comprendiendo las olas 1, 2, 3 y 4) y un periodo post-vacunal (olas 5 y 6).

4.4 *Diseño*

Estudio observacional retrospectivo.

El estudio sigue las guías de la declaración *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

4.5 *Definiciones*

Para la definición de infección nosocomial se utilizaron las definiciones del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)⁴⁸ con ciertas adaptaciones, considerando como infección comunitaria aquella diagnosticada o con aparición de síntomas en los días 1 y 2 tras el ingreso, como infección indeterminada aquella con inicio de síntomas entre los días 3 y 7 sin información suficiente como para relacionarla con la asistencia sanitaria, y como infección nosocomial aquella diagnosticada entre los días 3 y 7 con alta sospecha de transmisión hospitalaria o aquella diagnosticada a partir del día 7 tras el ingreso. También se consideró infección nosocomial aquella diagnosticada hasta 14 días tras el alta de un ingreso hospitalario.

Bajo el término comorbilidades se recogieron las siguientes enfermedades consideradas factores de riesgo de mal pronóstico para la COVID-19: cardiopatía isquémica, demencia, diabetes mellitus tipo 2, inmunosupresión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática, hipertensión arterial, vasculopatía periférica, enfermedad cardiovascular, enfermedad

cerebrovascular, enfermedad pulmonar crónica (asma, enfermedad intersticial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]), enfermedad renal crónica, tratamiento con corticoides en curso, obesidad y otras patologías consideradas de interés a juicio del clínico.

Se definió como pacientes en tratamiento oncoespecífico activo a aquellos pacientes que habían recibido cualquier tipo de tratamiento oncoespecífico en los 28 días previos al diagnóstico de la COVID-19. Los tipos de tratamiento oncoespecífico se clasificaron en las siguientes opciones: quimioterapia, terapias dirigidas, inmunoterapia, hormonoterapia y radioterapia, con posibilidad de combinar dos o más modalidades de tratamiento.

En cuanto a la vacunación, se clasificó a los pacientes en: no vacunados, parcialmente vacunados (aquellos que habían recibido sólo una dosis, o bien dos dosis con un periodo menor a 14 días entre la segunda dosis y el diagnóstico de la infección), vacunados con dos dosis (que habían recibido la segunda dosis 14 días o más antes del diagnóstico de la infección) y vacunados con tres dosis (que habían recibido la tercera dosis 14 días o más antes del diagnóstico de la infección).

4.6 *Análisis estadísticos*

Para los análisis univariado y multivariado se utilizaron las siguientes variables:

- Sexo (mujer vs. hombre)
- Edad (\geq vs. $<$ 65 años)
- Número de comorbilidades (0-1 vs. \geq 2)
- Tumor primario (seleccionando por su mayor frecuencia pulmón, mama).
- Estado de la enfermedad neoplásica (enfermedad activa o en remisión).
- Estadío del tumor (localizado/locorregional o metastásico).
- Tratamiento oncoespecífico recibido en las últimas 4 semanas (sí vs. no).
- Infección complicada, definida como la aparición de insuficiencia respiratoria (sí vs. no).
- Tratamiento específico anti COVID-19.
- Enfermedad nosocomial (sí vs. no).
- Pauta de vacunación completa previo a la COVID-19 (sí vs. no).

Como variables de resultado se definieron la muerte relacionada con COVID-19 a juicio del investigador, y la muerte por cualquier causa a los 3 meses del diagnóstico de COVID-19. Las variables cuantitativas se expresaron como mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las asociaciones entre variables categóricas se evaluaron utilizando el test de Pearson χ^2 . Se analizó la mortalidad por COVID-19 y la mortalidad por cualquier causa a los 3 meses siguiendo el método de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis de regresión de Cox univariado y multivariado para identificar las variables asociadas con la mortalidad por COVID-19 y mortalidad por cualquier causa a los 3 meses. Asimismo, se realizó un análisis univariado y multivariado mediante regresión logística para la mortalidad por COVID-19. Los resultados se presentaron como *hazard ratio* (HR) u *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). En todos los casos, la significación estadística se ha definido para un valor de p menor a 0,05. Los análisis se realizaron con el software R Studio.

4.7 Aspectos éticos

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos y la Comisión de Proyectos de Investigación del Hospital Universitari Vall d'Hebron con el número PR(AG)193/2020. Debido a la naturaleza observacional del estudio y su carácter retrospectivo se solicitó y fue concedida una dispensa del consentimiento informado.

4.8 Revisión narrativa de otros registros de pacientes

Durante el periodo estudiado se llevaron a cabo paralelamente estudios observacionales basados en registros de pacientes con COVID-19 y cáncer. Con el fin de conocer los resultados publicados por otros grupos y compararlos con los del presente trabajo se llevó a cabo una revisión narrativa. Se seleccionaron aquellos registros que incluyeron exclusivamente pacientes con COVID-19 y cáncer sólido o hematológico, o bien únicamente paciente con cáncer sólido, y cuyos resultados habían sido publicados en la literatura. Para cada estudio se revisaron los criterios de inclusión, ámbito geográfico y temporal, número de pacientes, datos de mortalidad asociada y resultados más relevantes. Los resultados se compararon con los del presente estudio a lo largo de las diferentes estrategias del análisis.

5 Resultados

5.1 Características generales de la cohorte

Un total de 446 pacientes fueron candidatos a ser incluidos en el estudio, pero 52 no cumplieron los criterios de inclusión. De los 394 pacientes restantes, 94 (23,8%) fueron excluidos por diversos motivos, mayoritariamente por ser tratados ambulatoriamente, de modo que finalmente 300 pacientes se incluyeron en el análisis (figura 9).

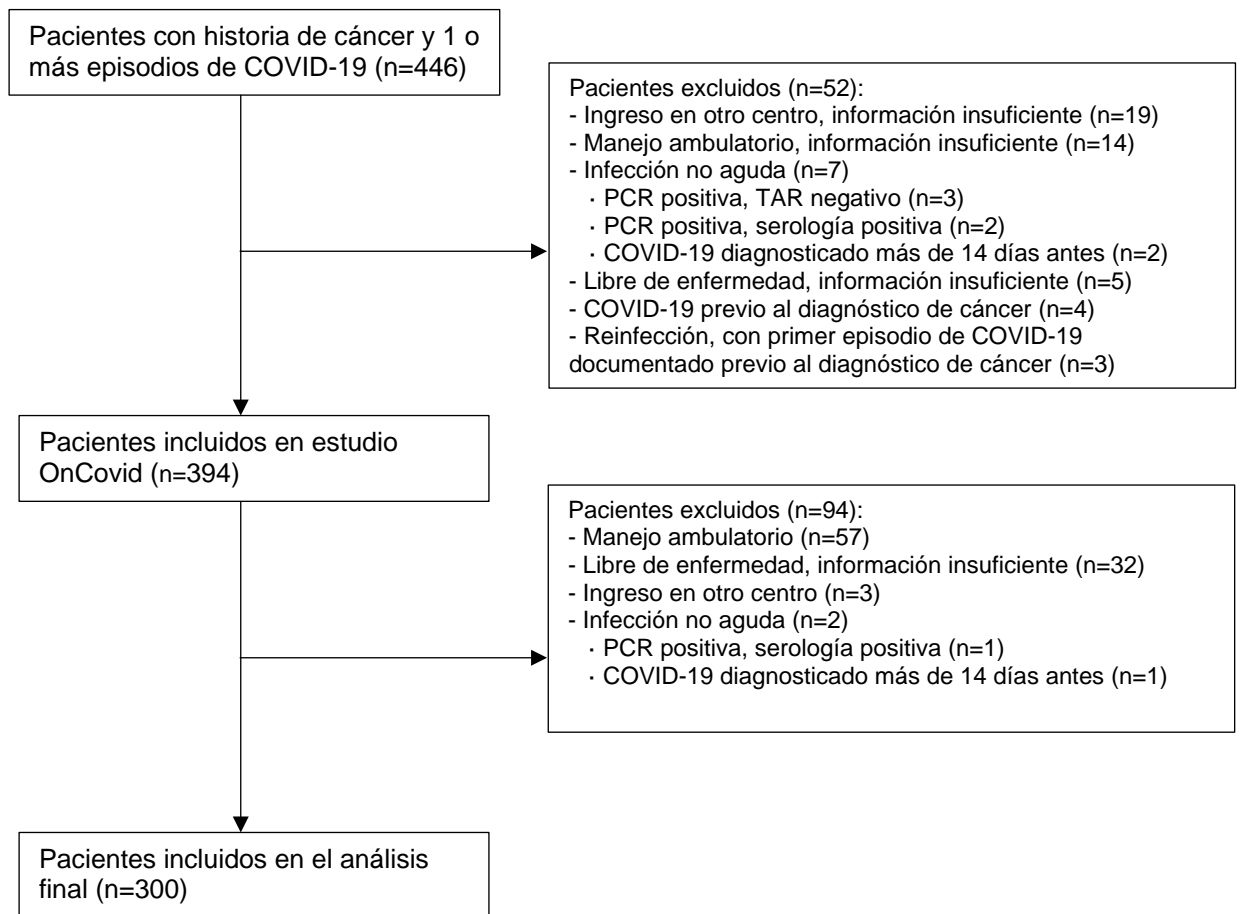


Figura 9. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes

En la tabla 5 se resumen las características de los pacientes y su distribución a lo largo de los seis periodos de tiempo. La mediana de edad de la cohorte fue de 67 años (rango intercuartílico 58-75), y 162 (54%) eran varones, mientras que 138 (46%) eran mujeres. Presentaban cáncer activo 279 (93%) pacientes y 21 (7%) tenían la enfermedad oncológica en remisión. En total, 217 (72,3%) se encontraban en curso de tratamiento oncoespecífico. Un 44% de los pacientes tenían dos o más comorbilidades. De los 300 pacientes, 69 presentaron

la infección en la primera ola, 32 en la segunda, 64 en la tercera, 32 en la cuarta, 11 en la quinta y 92 en la sexta.

Las características de los pacientes fueron similares en todos los periodos, si bien hubo diferencias puntuales en alguna de las olas en cuanto a la mediana de edad o el número de pacientes en tratamiento activo.

La distribución de pacientes a lo largo de las semanas del estudio se muestra en la figura 10.

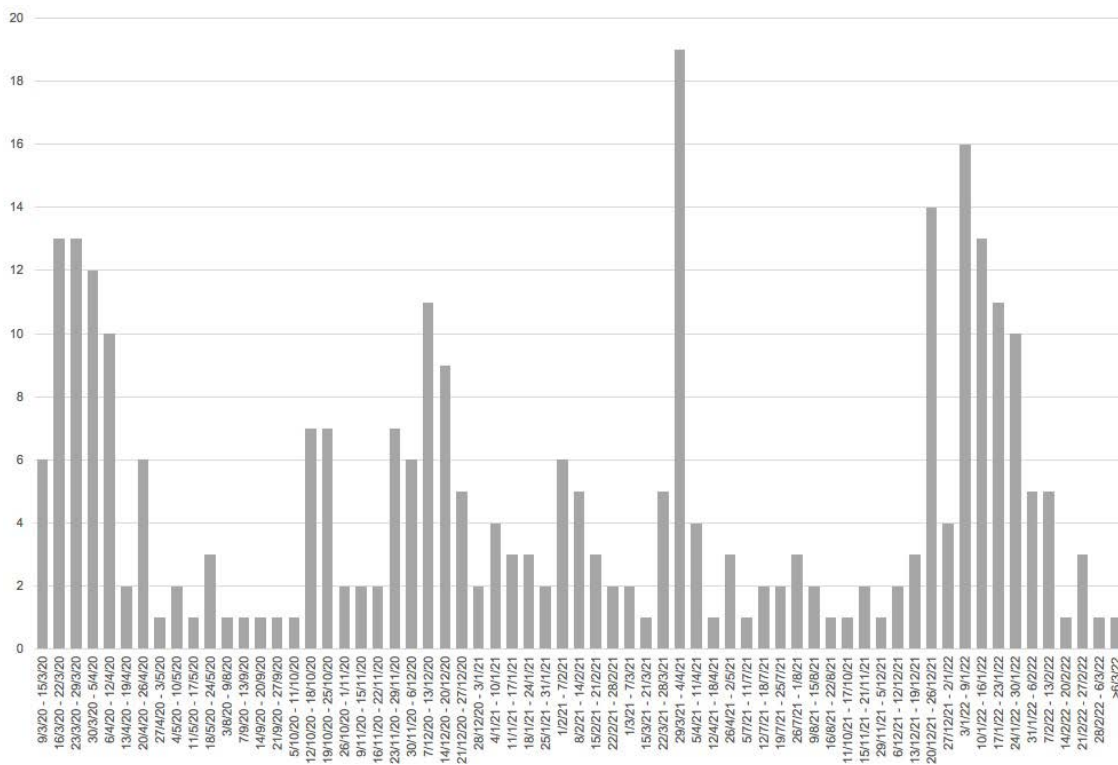


Figura 10. Pacientes incluidos en el estudio por semanas. Se refleja el número de casos diagnosticados semanalmente a lo largo del periodo de estudio.

Tabla 5. Características de los pacientes y distribución por periodos

	Periodo							p valor
	Global	1ª ola	2ª ola	3ª ola	4ª ola	5ª ola	6ª ola	
	n = 300	n = 69	n = 32	n = 64	n = 32	n = 11	n = 92	
Sexo								
Hombre	162 (54)	36 (52,2)	19 (59,4)	33 (51,6)	19 (59,4)	6 (54,5)	49 (53,3)	0,96
Mujer	138 (46)	33 (47,8)	13 (40,6)	31 (48,4)	13 (40,6)	5 (45,5)	43 (46,7)	
Edad								
<65	129 (43)	27 (39,1)	21 (65,6)	31 (48,4)	11 (34,4)	6 (54,5)	33 (35,9)	0,04
≥65	171 (57)	42 (60,9)	11 (34,4)	33 (51,6)	21 (65,6)	5 (45,5)	59 (64,1)	
Comorbilidades								
0-1	168 (56)	35 (50,6)	21 (65,6)	41 (64,1)	17 (53,1)	6 (54,5)	48 (52,1)	0,5
≥2	132 (44)	34 (49,4)	11 (34,4)	23 (35,9)	15 (46,9)	5 (45,5)	44 (47,8)	
Estatus del tumor								
Cáncer activo	279 (93)	60 (87)	30 (93,8)	61 (96,9)	31 (96,9)	9 (81,8)	87 (94,6)	0,13
Remisión	21 (7)	9 (13)	2 (6,3)	2 (3,1)	1 (3,1)	2 (18,2)	5 (5,4)	
Estadío del tumor								
Localizado	58 (19,3)	13 (18,8)	10 (31,2)	11 (17,2)	6 (18,7)	1 (9,1)	16 (17,4)	0,6
Metastásico	221 (73,7)	47 (58)	20 (62,5)	50 (78)	25 (78,1)	8 (72,7)	71 (77,2)	0,45
Tratamiento activo								
Sí	217 (72,3)	55 (79,7)	18 (56,3)	45 (70,3)	28 (87,5)	9 (81,8)	62 (67,4)	0,04
No	83 (27,7)	14 (28,3)	14 (43,8)	19 (29,7)	4 (12,5)	2 (18,2)	30 (32,6)	
COVID-19								
Adquisición								
Comunitaria	134 (44,7)	46 (66,7)	11 (34,4)	21 (32,8)	9 (28,1)	8 (72,7)	39 (42,4)	<0,001
Nosocomial	166 (55,3)	23 (33,3)	21 (65,6)	43 (67,2)	23 (71,9)	3 (27,3)	53 (57,6)	
Requerimiento de oxígeno								
Sí	165 (55)	45 (65,2)	20 (62,5)	30 (46,9)	19 (59,4)	6 (54,5)	45 (48,9)	0,22
No	135 (45)	24 (34,8)	12 (37,5)	34 (53,1)	13 (40,6)	5 (45,5)	47 (51,1)	
Ingreso en UCI								
No	277 (92,3)	66 (95,7)	29 (90,6)	61 (96,9)	29 (90,6)	9 (81,8)	90 (97,8)	0,09
Sí	23 (4,7)	3 (4,3)	3 (9,4)	2 (3,1)	3 (9,4)	2 (18,2)	2 (2,2)	
Estatus vacunal (previo a COVID-19)								
No vacunado	186 (62)	69 (100)	32 (100)	63 (98,4)	10 (31,3)	2 (18,2)	10 (10,9)	<0,001
Vacunación parcial	28 (9,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21 (65,6)	4 (36,4)	3 (3,2)	<0,001
Vacunación con dos dosis	37 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,1)	5 (45,4)	31 (33,7)	<0,001
Vacunación con tres dosis	48 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	48 (52,2)	<0,001
Desconocido	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Resultado								
Mortalidad relacionada con la COVID-19	85 (28,3)	20 (29)	11 (34,4)	18 (28,1)	15 (46,9)	2 (18,2)	19 (20,6)	0,03
Mortalidad por cualquier causa a los 3 meses	160 (53,3)	32 (46,4)	15 (46,9)	35 (54,7)	24 (75)	5 (45,4)	49 (53,3)	0,14

5.2 *Características relacionadas con la enfermedad neoplásica*

En la tabla 6 se resumen aspectos específicos de la cohorte relacionados con la enfermedad neoplásica y su tratamiento.

La neoplasia más frecuente fue el cáncer de pulmón, seguida del cáncer de mama y el cáncer colorrectal.

En cuanto a los tratamientos oncológicos, de los 217 pacientes en tratamiento activo, 176 (81,1%) recibían tratamiento con intención paliativa, 20 (9,2%) con intención adyuvante, 13 (6,0%) con intención radical y 8 (3,7%) con intención neoadyuvante.

El tipo de tratamiento más frecuentemente prescrito fue la quimioterapia sola en 81 pacientes (37,3%), seguida de las combinaciones de tratamiento con 56 pacientes (25,8%), monoterapia con tratamiento dirigido en 24 (11,0%), inmunoterapia sola en 22 (10,1%), tratamiento hormonal en monoterapia en 18 (8,3%) y radioterapia sola en 16 (7,4%).

En los 56 pacientes que recibieron tratamiento combinado, las fueron quimioterapia y radioterapia en 13, quimioterapia y tratamiento dirigido en 12, tratamiento hormonal y tratamiento dirigido en 12, quimioterapia e inmunoterapia en 6, tratamiento dirigido e inmunoterapia en 6, hormonoterapia y radioterapia en 2, quimioterapia y tratamiento hormonal en 2, radioterapia y terapia dirigida en 1, quimioterapia con tratamiento dirigido e inmunoterapia en 1, y quimioterapia con radioterapia e inmunoterapia en 1.

Tabla 6. Características de la enfermedad neoplásica

	Número, n (%)
	n = 300
Neoplasia de base	
Pulmón	69 (23)
Mama	45 (15)
Colorrectal y anal	28 (9,3)
Cabeza y cuello	21 (7)
Ginecológico	18 (6)
Gastroesofágico	15 (5)
Páncreas	12 (4)
Próstata	13 (4,3)
Sistema nervioso central	12 (4)
Hepatobiliar	11 (3,7)
Renal	10 (3,3)
Urotelial	9 (3)
Tejido conectivo	8 (2,7)
Melanoma	7 (2,3)
Neuroendocrino	7 (2,3)
Mesotelioma	5 (1,7)
Cutáneo no melanoma	3 (1)
Tiroides	3 (1)
Otros tumores torácicos	2 (0,7)
Primario desconocido	2 (0,7)
Tratamiento activo	
Sí	217 (72,3)
No	83 (27,7)
Intención del tratamiento	
Neoadyuvante	8 (3,7)
Radical	13 (6)
Adyuvante	20 (9,2)
Paliativo	176 (81,1)
Tipo de tratamiento	
Quimioterapia	81 (37,3)
Terapias dirigidas	24 (11)
Inmunoterapia	22 (10,1)
Tratamiento hormonal	18 (8,3)
Radioterapia	16 (7,4)
Combinaciones	56 (25,8)

5.3 *Características de la COVID-19 y mortalidad*

Como se recoge en la tabla 5, 166 pacientes (55,3%) adquirieron la infección durante un ingreso por otra causa, lo que denominaremos COVID-19 de adquisición nosocomial, una proporción que fue en aumento a lo largo del estudio. En cuanto a la gravedad de la infección, un 45% del total de los pacientes presentó insuficiencia respiratoria, requiriendo oxígeno suplementario, y un 4,7% ingresó en una unidad de críticos.

El número de pacientes fallecidos por COVID-19 fue de 85, con una tasa de mortalidad del 28,3%. La mortalidad disminuyó durante el periodo post-vacunal, correspondiente a las olas 5 y 6 (32,5% en el periodo pre-vacunal vs. 20,4% en el periodo post-vacunal, $p = 0,03$). La mortalidad global a los 3 meses fue del 53%, sin apreciarse diferencias a lo largo del periodo del estudio.

5.4 *Estado vacunal previo a la infección por SARS-CoV-2*

En total, 112 (37,3%) de los 300 pacientes del estudio habían recibido al menos una dosis de vacuna frente a SARS-CoV-2 previo a padecer la COVID-19 y 85 (28,3%) una pauta de vacunación completa. El despliegue de la vacunación, y en particular la de las vacunas destinadas a pacientes oncológicos, coincidió con el inicio de la cuarta ola pandémica. En este sentido, durante esta ola, solamente un paciente (3,1%) tenía una pauta de vacunación completa con dos dosis, 21 (65,2%) una pauta parcial, y 10 (31,3%) ninguna dosis de vacuna. La cobertura vacunal aumentó en las olas siguientes con un 45,4% de pacientes con una pauta completa de vacunación en la quinta ola y un 85,9% en la sexta, incluyendo un 52,2% de vacunados con tres dosis en esta última ola.

En cuando al tipo de vacuna administrada previo a presentar la infección, 55 pacientes (50%) habían recibido la vacuna de Moderna, 39 (35,5%) la de Pfizer-BioNTech, 12 (10,9%) la de Oxford-AstraZeneca y 4 (3,3%) la de Johnson & Johnson's Janssen.

5.5 Análisis de tratamientos frente a COVID-19 recibidos

Como se indica en la tabla 7, la aplicación de tratamientos específicos frente a la infección por SARS-CoV-2 varió considerablemente durante el periodo de estudio. Un mayor número de pacientes recibieron algún tipo de tratamiento en la primera ola comparado con las siguientes olas, de acuerdo con las recomendaciones que se fueron estableciendo en cada periodo. Mientras que el uso de corticoides (en particular, dexametasona) se incrementó notablemente tras la primera ola, el uso de antibióticos descendió. Por otra parte, se dejaron de usar tanto la hidroxicloroquina como los inhibidores de la proteasa por su falta de eficacia.

Tabla 7. Tratamientos específicos para la COVID-19

	Periodo							p valor
	Global	1ª ola	2ª ola	3ª ola	4ª ola	5ª ola	6ª ola	
	n = 300	n = 69	n = 32	n = 64	n = 32	n = 11	n = 92	
Cualquier tratamiento								
Sí	158 (52,7)	64 (92,8)	14 (43,8)	23 (35,9)	12 (37,5)	5 (45,5)	40 (43,5)	< 0,001
No	142 (47,3)	5 (7,2)	18 (56,2)	41 (64,1)	20 (62,5)	6 (54,5)	52 (56,5)	
Corticoides	92 (30,7)	5 (7,2)	14 (43,8)	22 (34,3)	9 (28,1)	5 (45,5)	37 (40,2)	< 0,001
Antibióticos	92 (30,7)	49 (71)	6 (18,7)	10 (15,6)	6 (18,7)	3 (27,2)	18 (19,6)	< 0,001
Hidroxicloroquina	60 (20)	60 (87)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	< 0,001
Lopinavir/r, Darunavir/r	39 (13)	40 (57,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	< 0,001
Remdesivir	6 (2)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (5,4)	0,12
Tocilizumab	12 (4)	6 (8,7)	1 (3)	0 (0)	1 (3,1)	0 (0)	4 (4,3)	0,2

Nota: los porcentajes de tratamientos recibidos no totalizan el 100% dado el elevado número de pacientes que recibieron una combinación de tratamientos.

5.6 Análisis de supervivencia

Los resultados del análisis mediante regresión logística para la mortalidad relacionada con la COVID-19 se muestran en la tabla 8. En el análisis univariado, los factores protectores eran haber padecido la infección en el periodo comprendido tras el inicio de la campaña de vacunación correspondiente a las olas quinta y sexta, haber recibido una pauta completa de vacunación, así como tres dosis de vacuna. Los factores asociados a una mayor mortalidad fueron el requerimiento de oxígeno suplementario, el haber recibido tratamiento específico anti-COVID-19 o encontrarse en curso de quimioterapia. En el análisis multivariado se identificó como factor de mal pronóstico el requerimiento de oxígeno suplementario.

Tabla 8. Análisis por regresión logística de la mortalidad relacionada con la COVID-19

Variable	Odds ratio (IC 95%)	
	Univariado	Multivariado
Sexo		
Mujer	1 [Referencia]	-
Hombre	1,31 (0,79-2,19)	-
Edad		
< 65	1 [Referencia]	-
≥ 65	1,36 (0,82-2,29)	-
Comorbilidades		
≥ 2	1 [Referencia]	-
0-1	0,65 (0,39-1,07)	-
Estatus del tumor		
Cáncer activo	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Remisión	0,4 (0,09-1,22)	0,38 (0,07-1,50)
Estadío del tumor		
Localizado	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Metastásico	1,39 (0,56-3,94)	1,41 (0,41-4,99)
Cáncer de mama		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	0,5 (0,21-1,07)	0,45 (0,16-1,2)
Cáncer de pulmón		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	1,76 (0,99-3,11)	1,06 (0,49-2,29)
Tratamiento activo		
No	1 [Referencia]	-
Sí	1,11 (0,63-1,99)	-
En curso de quimioterapia		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	1,74 (1,04-2,9)	1,62 (0,84-3,15)

Periodo		
Pre-vacunal	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Post-vacunal	0,53 (0,3-0,92)	0,67 (0,21-2,07)
COVID-19		
Adquisición		
Nosocomial	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Comunitaria	1,4 (0,84-2,31)	0,69 (0,33-1,42)
Requerimiento de oxígeno		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	67,31 (20,46-415,8)	76,25 (21,2-493,4)
Tratamiento anti-COVID-19		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	4,26 (2,45-7,68)	1,15 (0,48-2,7)
Estatus vacunal (previo a COVID-19)		
No vacunado con pauta completa (2 o 3 dosis)	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Vacunación con dos dosis	0,49 (0,26-0,89)	0,69 (0,2-2,42)
No vacunado con tres dosis	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Vacunación con tres dosis	0,31 (0,12-0,71)	-

Los resultados del análisis univariado y multivariado mediante regresión de Cox para la mortalidad relacionada con la COVID-19 se resumen en la tabla 9. En este análisis, de forma casi superponible al previo, se identificaron como factores protectores tener la enfermedad en el periodo post-vacunal, haber recibido una pauta de vacunación completa y haber recibido tres dosis de vacuna. Los factores asociados a una mayor mortalidad fueron el requerimiento de oxígeno suplementario o haber recibido tratamiento específico frente a la COVID-19. En el análisis multivariado el único factor asociado a un peor pronóstico fue el requerimiento de oxígeno.

Tabla 9. Análisis por regresión de Cox de la mortalidad relacionada con la COVID-19

Variable	Hazard ratio (IC 95%)	
	Univariado	Multivariado
Sexo		
Mujer	1 [Referencia]	-
Hombre	1.21 (0,78-1,86)	-
Edad		
<65	1 [Referencia]	1 [Referencia]
≥65	1,28 (0,82-1,98)	1,39 (0,86-2,25)
Comorbilidades		
≥2	1 [Referencia]	-
0-1	0,69 (0,45-1,06)	-
Estatus del tumor		
Cáncer activo	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Remisión	0,4 (0,13-1,26)	0,38 (0,07-1,50)
Estadío del tumor		
Localizado	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Metastásico	1,48 (0,64-3,41)	1,6 (0,64-4)
Cáncer de mama		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	0,55 (0,26-1,13)	0,55 (0,25-1,2)
Cáncer de pulmón		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	1,58 (1-2,51)	1,07 (0,64-1,77)
Tratamiento activo		
No	1 [Referencia]	-
Sí	0,99 (0,61-1,61)	-
En curso de quimioterapia		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	1,5 (0,98-2,3)	1,28 (0,83-1,99)
Periodo		
Pre-vacunal	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Post-vacunal	0,57 (0,35-0,94)	0,76 (0,32-1,8)

COVID-19		
Adquisición		
Nosocomial	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Comunitaria	1,26 (0,82-1,92)	0,83 (0,52-1,32)
Requerimiento de oxígeno		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	45,7 (11,24-185,9)	52,97 (12,82-227,3)
Tratamiento anti-COVID-19		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	3,27 (1,98-5,4)	1,88 (0,5-1,55)
Estatus vacunal (previo a COVID-19)		
No vacunado con pauta completa (2 o 3 dosis)	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Vacunación con dos dosis	0,54 (0,31-0,93)	0,72 (0,27-1,91)
No vacunado con tres dosis	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Vacunación con tres dosis	0,35 (0,15-0,81)	-

En las curvas de supervivencia se pudo apreciar una menor mortalidad relacionada con COVID-19 en aquellos pacientes que se diagnosticaron en el periodo post-vacunal (figura 11).

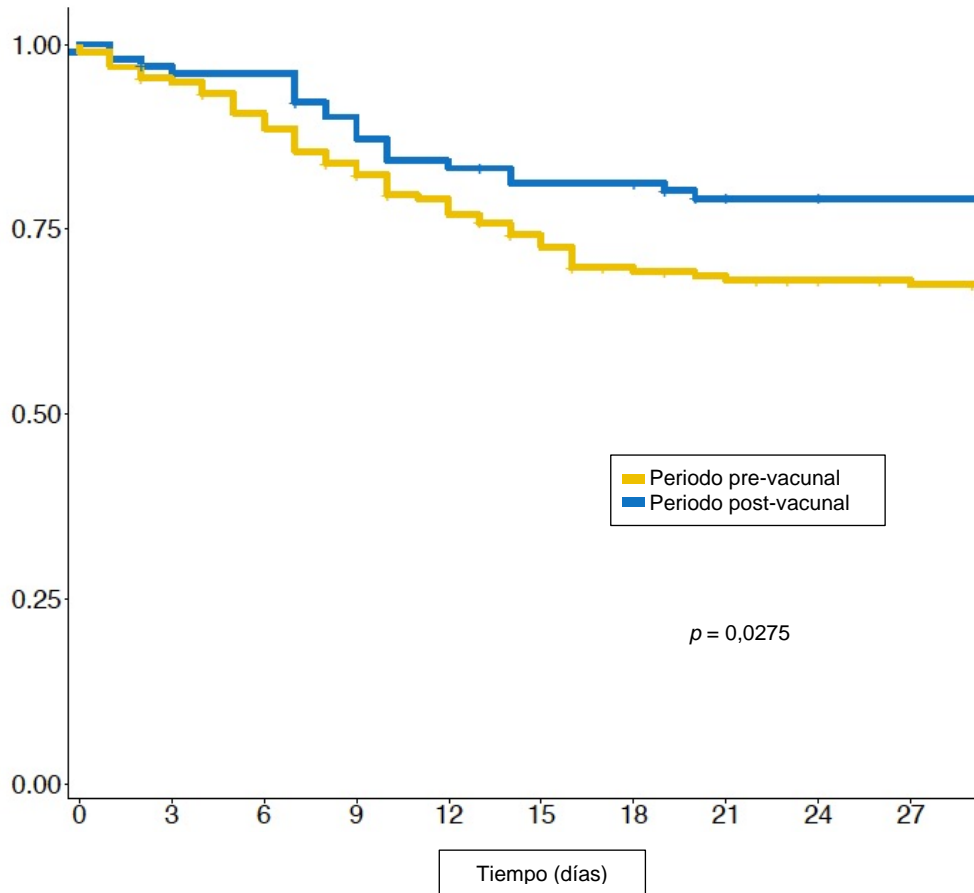


Figura 11. Curva de supervivencia. Mortalidad por COVID-19 en función del periodo pre- o post-vacunal

Los resultados del análisis univariado y multivariado mediante la regresión de Cox para la mortalidad por cualquier causa a los 3 meses están reflejados en la tabla 10. En el análisis univariado se identificaron como factor protector tener la enfermedad oncológica en remisión, encontrarse en curso de tratamiento activo y haber adquirido la infección en la comunidad. Los factores asociados a una mayor mortalidad fueron el tener enfermedad en estadio metastásico, recibir tratamiento frente a la COVID-19 y requerir oxígeno suplementario. En el análisis multivariado, los factores asociados a un mejor pronóstico fueron haber adquirido la infección en la comunidad, mientras que padecer enfermedad oncológica en estadio metastásico y el requerimiento de oxigenoterapia eran factores asociados a una mayor mortalidad.

Tabla 10. Análisis por regresión de Cox de la mortalidad global a los 3 meses

Variable	Hazard ratio (IC 95%)	
	Univariado	Multivariado
Sexo		
Mujer	1 [Referencia]	-
Hombre	0,89 (0,65-1,21)	-
Edad		-
< 65	1 [Referencia]	1 [Referencia]
≥ 65	1,09 (0,79-1,49)	1,34 (0,95-1,9)
Comorbilidades		-
≥ 2	1 [Referencia]	1 [Referencia]
0-1	0,95 (0,69-1,30)	1,24 (0,87-1,77)
Estatus del tumor		
Cáncer activo	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Remisión	0,12 (0,03-0,49)	0,24 (0,06-1,06)
Estadío del tumor		
Localizado	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Metastásico	4,08 (1,67-9,97)	3,36 (1,31-8,68)
Cáncer de mama		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	0,62 (0,38-1,02)	0,62 (0,37-1,06)
Cáncer de pulmón		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	1,28 (0,9-1,83)	0,96 (0,65-1,42)
Tratamiento activo		
No	1 [Referencia]	-
Sí	0,66 (0,48-0,92)	-
En curso de quimioterapia		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	1 (0,73-1,38)	0,95 (0,68-1,33)

Periodo		
Pre-vacunal	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Post-vacunal	0,94 (0,68-1,3)	0,94 (0,5-1,77)
COVID-19		
Adquisición		
Nosocomial	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Comunitaria	0,7 (0,51-0,96)	0,54 (0,38-0,77)
Requerimiento de oxígeno		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	2,37 (1,71-3,3)	3,14 (2,02-4,78)
Tratamiento anti-COVID-19		
No	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Sí	1,56 (1,14-2,14)	1,28 (0,84-1,96)
Estatus vacunal (previo a COVID-19)		
No vacunado con pauta completa (2 o 3 dosis)	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Vacunación con dos dosis	1,03 (0,74-1,44)	1,04 (0,54-2,04)
No vacunado con tres dosis	1 [Referencia]	-
Vacunación con tres dosis	0,91 (0,6-1,38)	-

En las curvas de supervivencia no se apreciaba diferencia en la mortalidad por cualquier causa en los periodos pre-vacunal y post-vacunal (figura 12).

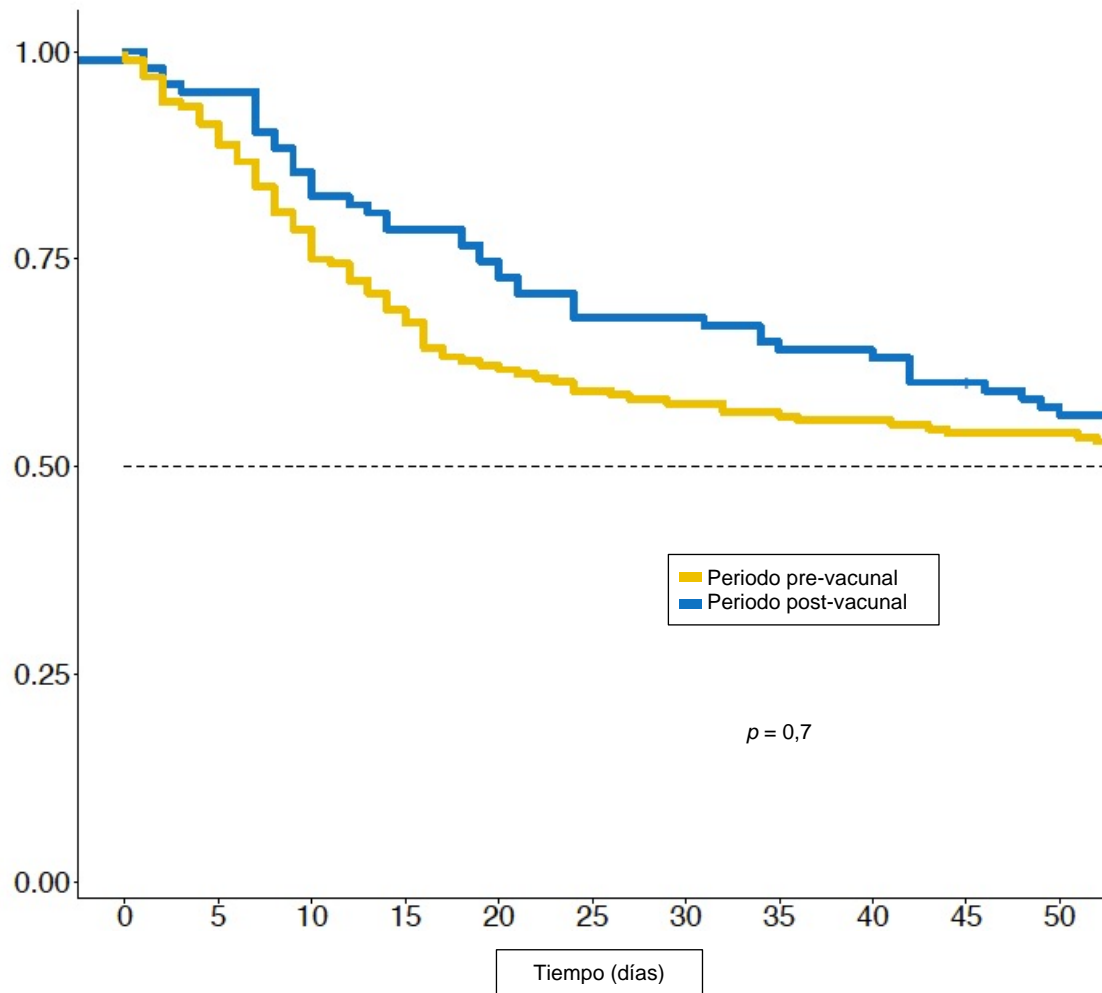


Figura 12. Curva de supervivencia. Mortalidad global a los 3 meses según periodo pre- o post-vacunal

5.7 COVID-19 nosocomial

Las características de los 166 pacientes que adquirieron la infección durante un ingreso por otra causa se resumen en la tabla 11. Presentaron con mayor frecuencia cáncer activo y menor proporción de tratamiento oncoespecífico en curso. Un menor número de pacientes precisaron soporte con oxigenoterapia o ingresaron en la UCI. La tasa de pacientes vacunados fue mayor que en aquellos pacientes con infección comunitaria. Los pacientes con infección nosocomial presentaron una mortalidad relacionada con la COVID-19 del 25,3%, similar a los pacientes con infección comunitaria, pero una mayor mortalidad por cualquier causa a los 3 meses.

Tabla 11. Características de la COVID-19 nosocomial

Variable	Adquisición			p valor
	Total n = 300	Nosocomial n = 166	Comunitaria n = 134	
Sexo				
Hombre	162 (54)	88 (53)	74 (55,2)	0,78
Mujer	138 (46)	78 (47)	60 (44,8)	
Edad				
<65	129 (43)	74 (44,6)	55 (41)	0,53
≥65	171 (57)	92 (55,4)	79 (59)	
Comorbilidades				
0-1	168 (56)	93 (56)	75 (56)	0,99
≥2	132 (44)	73 (44)	59 (44)	
Estatus del tumor				
Cáncer activo	279 (93)	161 (97)	118 (88,1)	0,003
Remisión	21 (7)	5 (3)	16 (11,9)	
Tratamiento activo				
Sí	217 (72,3)	106 (63,9)	111 (82,8)	<0,001
No	83 (27,7)	60 (36,1)	23 (17,2)	
COVID-19				
Requerimiento de oxígeno				
Sí	165 (55)	10 (42,2)	95 (70,9)	<0,001
No	135 (45)	96 (57,8)	39 (29,1)	
Ingreso en UCI				
No	277 (92,3)	165 (99,4)	123 (91,8)	0,001
Sí	23 (4,7)	1 (0,6)	11 (8,2)	
Estatus vacunal (previo a COVID-19)				
No vacunado	186 (62)	91 (54,8)	96 (71,6)	0,003
Vacunación parcial	28 (9,3)	23 (13,8)	5 (3,7)	0,003
Vacunación con dos dosis	37 (12)	22 (13,3)	15 (11,2)	0,59
Vacunación con tres dosis	48 (16)	30 (18,1)	18 (13,4)	0,28
Desconocido	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0)	1
Resultado				
Mortalidad relacionada con la COVID-19	85 (28,3)	42 (25,3)	43 (32,1)	0,19
Mortalidad por cualquier causa a los 3 meses	159 (53)	98 (59)	61 (45)	0,02

Cuando se comparaba el periodo pre-vacunal (olas 1 a 4) y post-vacunal (olas 5 y 6), se observó una disminución de la mortalidad asociada a COVID-19 en los pacientes con infección nosocomial (30% en el periodo pre-vacunal vs. 16,1% en el periodo post-vacunal, $p = 0,06$). De forma similar, la mortalidad relacionada con la COVID-19 fue menor en aquellos pacientes que habían recibido una pauta completa de vacunación (16% vs. 29,3%, $p = 0,08$).

En las figuras 13 y 14 se comparan las curvas de supervivencia de los pacientes con infección nosocomial y comunitaria. El tipo de adquisición de la infección no se asoció a diferencias significativas en la mortalidad asociada a la COVID-19; no obstante, los pacientes con infección nosocomial tuvieron una mayor mortalidad por cualquier causa a los 3 meses.

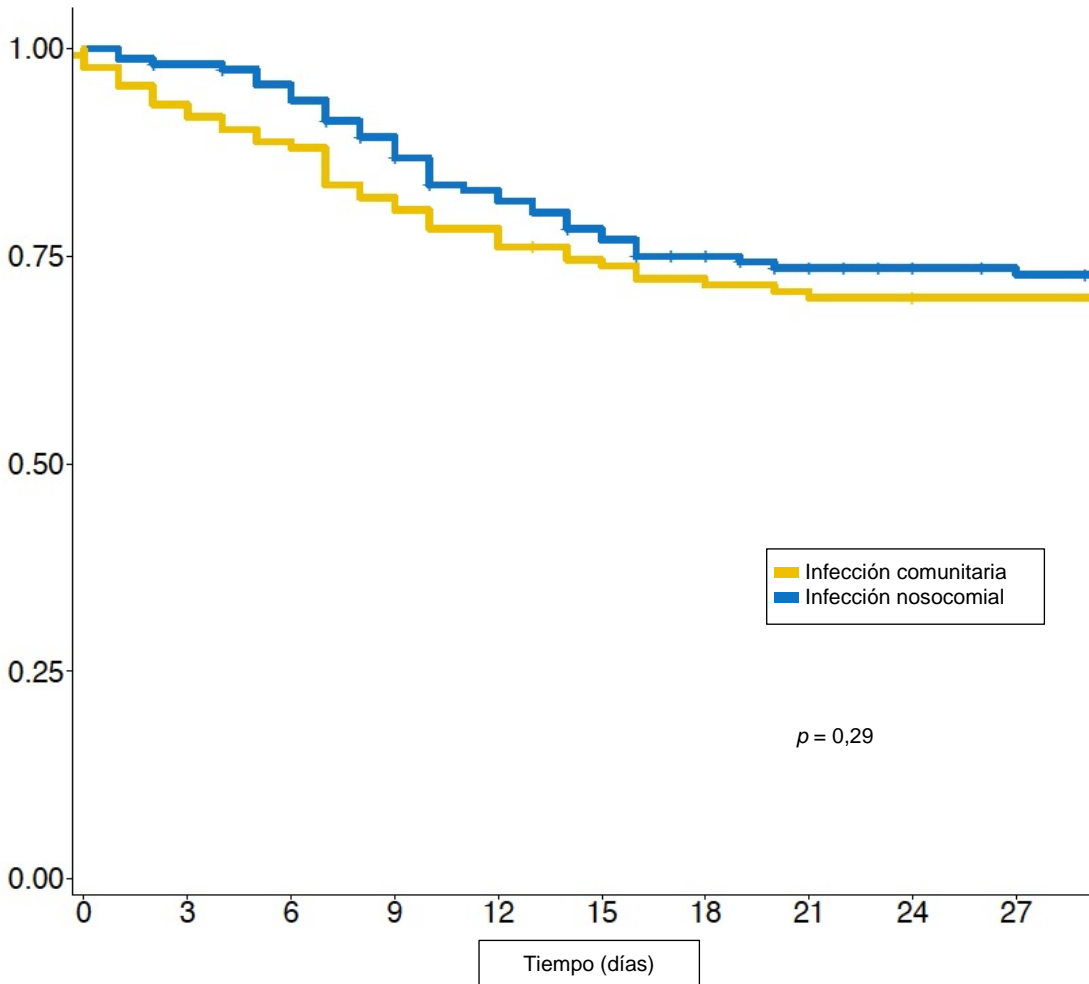


Figura 13. Curvas de supervivencia. Mortalidad por COVID-19 según tipo de adquisición

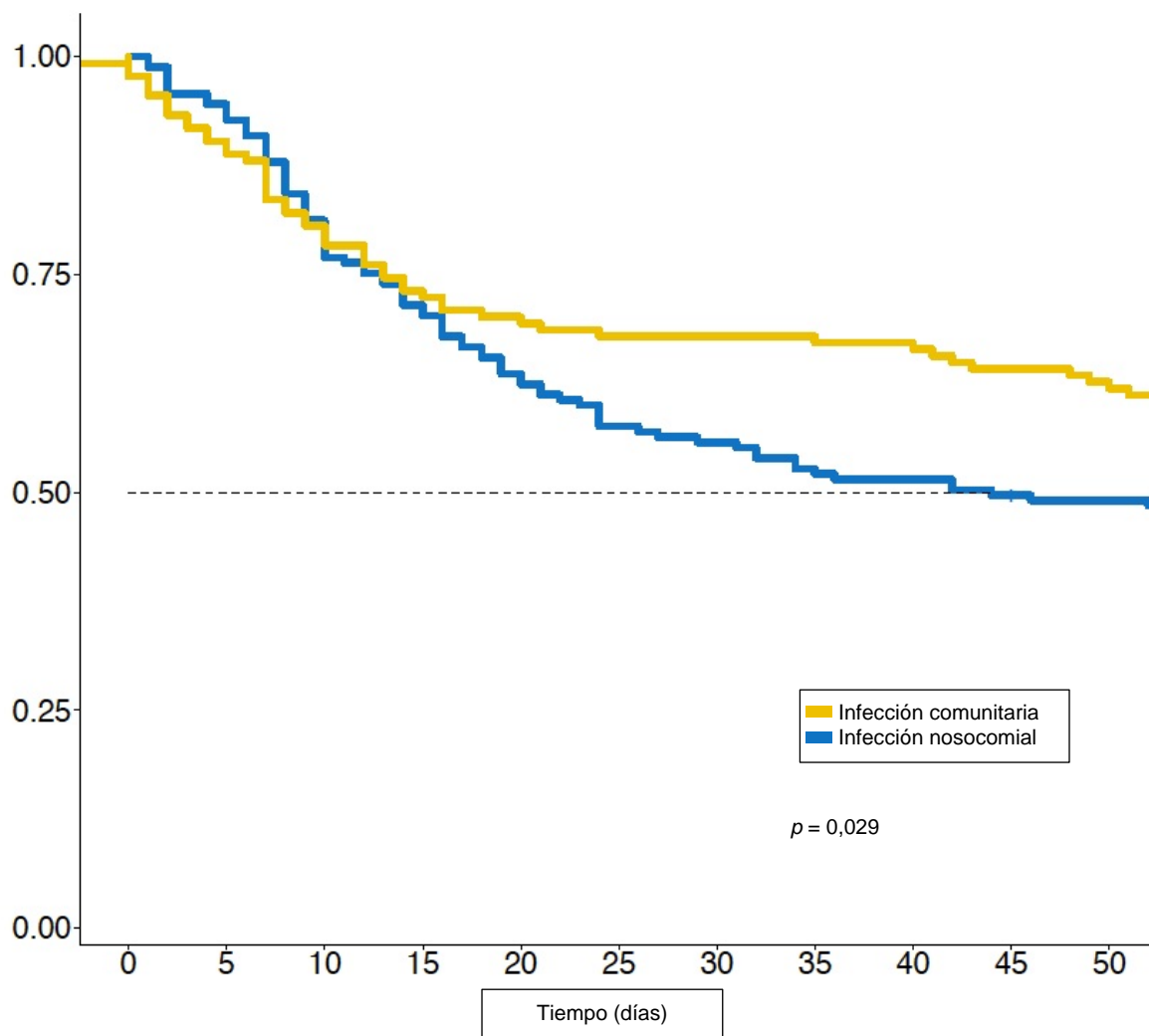


Figura 14. Curvas de supervivencia. Mortalidad global a los 3 meses por tipo de adquisición

5.8 Reinfecciones

Durante el periodo de estudio, se detectaron 5 pacientes que presentaron una nueva infección por SARS-CoV-2 tras sobrevivir a un primer episodio de COVID-19. Estos pacientes presentaron la segunda infección entre 5 y 22 meses tras la primera. Cuatro de ellos habían recibido una pauta completa de vacunación entre la primera y la segunda infección. En 3 pacientes, la infección fue asintomática y en los 2 restantes, la sintomatología fue leve. En ningún caso la reinfección requirió de ingreso hospitalario.

5.9 Revisión narrativa de otros registros de pacientes

Las características de los registros de pacientes con cáncer y COVID-19 así como los estudios publicados se han resumido en la tabla 12.⁴⁹⁻⁵⁴ La mayoría de estudios incluyeron pacientes de múltiples centros de Europa y Estados Unidos, aunque también había registros de ámbito nacional como el *United Kingdom COVID and Cancer Monitoring Project* (UKCCMP) o el *Dutch Oncology COVID-19 Consortium* (DOCC). Entre ellos cabe destacar, por el volumen de pacientes incluidos y el número de publicaciones generadas, el estudio *COVID and Cancer Consortium* (CCC19), que incluyó sobre todo pacientes de centros estadounidenses, y el estudio OnCovid, que incluyó pacientes europeos principalmente de Reino Unido, España e Italia, el cual contaba con un número importante de pacientes del Hospital Universitari Vall d'Hebron.⁵⁵ La mayoría estas cohortes estaban formadas por pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas, con excepción del estudio TERAVOLT que era exclusivo de neoplasias torácicas.⁵² En 2021 se publicó una revisión narrativa que incluyó, además de los estudios mencionados, otros proyectos que incluían pacientes hematológicos o con otro tipo de inmunosupresión.⁵⁵

Las publicaciones iniciales de estos registros permitieron conocer las características de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes oncológicos de países occidentales. La mortalidad durante los primeros meses de la pandemia en este grupo de pacientes se situó en torno al 21-33%.^{51,52,54} Análisis sucesivos permitieron demostrar que la administración de tratamiento oncológico no impactó significativamente en el pronóstico de la infección.⁵⁶⁻⁵⁹ También se describieron las secuelas asociadas a la COVID-19 y su impacto en el tratamiento oncológico

posterior,⁶⁰⁻⁶² así como las modificaciones de las pautas de tratamiento oncológico preestablecidas en función de las restricciones sanitarias derivadas de la pandemia o el haber padecido la infección.⁶³⁻⁶⁵ Se describió una disminución de la mortalidad a partir de la segunda mitad de 2020, condicionada por los avances terapéuticos y por un mayor número de diagnósticos en pacientes de menor gravedad.⁶⁶⁻⁶⁸ Tras la introducción de las vacunas frente a SARS-CoV-2, los estudios pudieron demostrar que la eficacia de la vacunación descrita en los ensayos pivotaes también se extendía a pacientes oncológicos; en concreto, los primeros datos indicaron una reducción de la mortalidad del 4%-5,5% en pacientes que padecieron la infección tras haber recibido una pauta de vacunación completa, además de una disminución de la gravedad y secuelas asociadas.^{69,70} También se evidenció un pronóstico más favorable de las segundas infecciones, especialmente en pacientes vacunados tras haber sobrevivido a un primer episodio de COVID-19.⁷¹ Finalmente las publicaciones más recientes han podido describir las características de la infección tras la irrupción de la variante ómicron, con un descenso de la mortalidad de entre el 3,2% y el 9%, así como el beneficio de la vacunación también en este periodo.^{64,72,73} En concreto, para pacientes con tres dosis de vacuna, la OR para hospitalización y muerte de era de 0,3 (IC 95% 0,15-0,57) en el estudio TERA-VOLT⁶⁴ y de 0,2 (95% CI 0,11-0,38) para mortalidad por cualquier causa a los 28 días en el estudio OnCovid^{72,73} frente a pacientes no vacunados.

Tabla 12. Registros de pacientes con COVID-19 y cáncer

Nombre del proyecto	n	Ámbito geográfico	Publicaciones
<i>COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19)</i>	12.046	Estados Unidos, Canadá y España	Rubinstein, ⁷⁴ Kuderer, ⁵¹ Rivera, ⁷⁵ Grivas, ⁵⁶ Li, ⁷⁶ Schmidt, ⁶⁷ Hawley, ⁷⁷ Elkrief, ⁷⁸ Satyanarayana, ⁷⁹ Fu, ⁸⁰ Wagner, ⁸¹ Bakouny, ⁸² Choueiri ⁷⁰
OnCovid*	3.237	Europa (principalmente Reino Unido, España e Italia)	Pinato, ^{49,54,60,66,69,72,83} Dettorre, ⁸⁴ Soosapillai, ⁸⁵ Garrigós, ⁸⁶ Cortellini, ^{58,61,62,71,73} Tagliamento ⁷⁰
<i>United Kingdom COVID and Cancer Monitoring Project (UKCCMP)</i>	2.786	Reino Unido	Lee ^{57,87} , Várnai ⁵⁹
TERAVOLT*	1.491	Europa, América del Norte, América del Sur, Asia	Garassino, ⁵² Whisenant, ⁸⁸ Bestvina ⁶⁴
European Society of Medical Oncology Registry (ESMO CoCare)	1.626	20 países, 87% de pacientes de centros europeos.	Castelo-Branco ⁵³
Belgian Society of Medical Oncology Database (BSMO-COVID)	928	Bélgica	Geukens ⁶³
Dutch Oncology COVID-19 Consortium (DOCC)	1.360	Países Bajos	De Joode ^{50,65,89}
American Society of Medical Oncology (ASCO) Registry	453	Estados Unidos	Mileham ⁶⁸
COVICAN	684	Europa, América del Norte, América del Sur	Gudiol ⁹⁰

Nota: la n se refiere a la publicación con un mayor número de pacientes incluidos.

6 Discusión

La irrupción de la pandemia del COVID-19 ha comportado consecuencias sin precedentes en los sistemas sanitarios a nivel global, afectando también, como es lógico, a la atención del paciente oncológico hospitalizado. Los datos del presente estudio permiten conocer mejor las características de los pacientes con cáncer sólido y COVID-19 hospitalizados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron durante los 2 primeros años desde la aparición del SARS-CoV-2 y compararlas con las de otras cohortes de pacientes oncológicos.

6.1 *Epidemiología*

Durante el transcurso del estudio se pueden diferenciar varios periodos de diferente presión hospitalaria, prácticamente superponibles con las olas pandémicas que afectaron a Catalunya. La principal discrepancia se observa en la primera ola. Si bien durante este periodo se experimentó la mayor presión asistencial en nuestro hospital (ver figura 7), no fue la ola con el mayor número de pacientes oncológicos ingresados. Esta circunstancia podría ser debida, entre otras razones, una menor transmisión comunitaria entre colectivos vulnerables (incluyendo pacientes con cáncer), posiblemente atribuible a las estrictas medidas de salud pública instauradas durante la primera ola de la pandemia.

6.2 *Características demográficas y de la enfermedad neoplásica*

Las características demográficas de la cohorte son superponibles a las de otros registros de pacientes con COVID-19 y cáncer; un 52% de pacientes eran de sexo masculino y la edad mediana fue de 67 años (mientras que la edad mediana en los principales registros variaba entre 66 y 70 años).^{49-54,57,87} En cuanto al estado de la enfermedad neoplásica de base cabe destacar que, en los estudios previamente mencionados, se incluyó un número significativo de pacientes con historia previa de cáncer en remisión en el momento del diagnóstico de la COVID-19 (por ejemplo, el porcentaje de pacientes con enfermedad activa fue del 62,8% en OnCovid,⁴⁹ 72% en UKCCMP⁵⁷ y 43% en CCC19).⁵¹ El estudio TERAVOLT constituye una excepción al incluir únicamente pacientes con enfermedad activa.⁵² En el presente estudio el 93% de pacientes tenían una neoplasia activa, y los restantes se encontraban realizando un

tratamiento oncológico, de acuerdo a los criterios de inclusión. En este sentido, este trabajo es muy relevante al respecto por estar constituido por una población de pacientes mayoritariamente con enfermedad activa. El objetivo de estos criterios relativamente estrictos fue representar de forma más precisa al colectivo de pacientes con cáncer sólido que son atendidos en un servicio de Oncología como el de nuestro centro.

El número de pacientes en tratamiento oncológico activo en nuestra cohorte fue del 72,3%, mayor al de otros registros donde oscilaba entre 40% y 65%.^{56,57,72} Este hecho también puede tener relación con la decisión de excluir pacientes con historia de enfermedad oncológica en remisión y sin tratamiento.

También cabe destacar una menor prevalencia de cáncer de mama en comparación con otros registros. En nuestro estudio la proporción fue del 15%, mientras que en otras cohortes que incluyeron también pacientes con neoplasias hematológicas, el porcentaje aumentó hasta 16,9-21%.^{50,51,53,54} Ello puede ser debido al mejor pronóstico de la infección en estas pacientes, lo que se asociaba a un menor requerimiento de ingreso hospitalario.^{54,91} Por ejemplo, en un subanálisis del estudio OnCovid pacientes con cáncer de mama y COVID-19 en el que se incluyeron pacientes hasta el 1 de marzo de 2021, un 58,2% precisaron hospitalización, con una mortalidad a los 3 meses del 20,3%, comparado con un 85,4% y un 33,6%, respectivamente, en el total de la cohorte de dicho estudio.⁸⁶

El 73,7% de los pacientes de nuestro estudio presentaba enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico de la COVID-19, un número notablemente superior al observado en otros estudios de cohortes (donde oscila entre un 41,4% y un 57%).^{50,51,53,54} A ello puede haber contribuido la decisión de incluir sólo pacientes hospitalizados, con la consecuente sobrerrepresentación de pacientes con enfermedad avanzada probablemente ingresados por complicaciones derivadas del cáncer, tal como suele ser habitual en una unidad de hospitalización de Oncología. Esta mayor proporción de pacientes con enfermedad oncológica avanzada puede haber influido en el número de pacientes candidatos a ingreso en unidad de críticos o a soporte ventilatorio, así como en la tasa de mortalidad global de la cohorte.

6.3 *Características de la COVID-19 y mortalidad*

El 55% de los pacientes del estudio presentaron una insuficiencia respiratoria que precisó oxigenoterapia suplementaria. Este factor mostró una clara asociación con un peor pronóstico. En las cohortes publicadas, el porcentaje de pacientes con insuficiencia respiratoria oscila entre 38% y 59%.^{51,53,54} Por tanto, aparentemente en el presente trabajo una proporción importante de pacientes presentaron infección grave. No obstante, a la hora de valorar este dato se deben tener en cuenta varios factores. El hecho de incluir únicamente pacientes hospitalizados excluyendo a pacientes con infección comunitaria leve que no precisan hospitalización, puede haber determinado una sobrerrepresentación de pacientes con COVID-19 grave de adquisición comunitaria. Por otra parte, el diagnóstico de COVID-19 incidental en pacientes con riesgo de padecer COVID-19 grave por una situación basal de mayor vulnerabilidad puede conllevar un aumento de la detección de casos asintomáticos u oligosintomáticos, especialmente a raíz de cribados realizados por diferentes indicaciones (previo a una prueba invasiva, un ingreso hospitalario o en el contexto de un brote nosocomial en pacientes ingresados por otras causas).

Se observó una variación respecto al flujo de oxígeno administrado y los dispositivos utilizados en los pacientes con insuficiencia respiratoria. En concreto, un 49,1% de los pacientes con insuficiencia respiratoria requirió oxigenoterapia a flujos bajos (menos de 15 litros de oxígeno por minuto) y un 50,9% oxigenoterapia de alto flujo (15 litros de oxígeno por minuto o superior). En los diversos estudios de cohortes publicados no se había efectuado un análisis específico de las características del tipo de oxigenoterapia administrada, por lo que no es posible establecer comparaciones al respecto.⁵⁰⁻⁵⁴ En el análisis de supervivencia, la insuficiencia respiratoria era el factor más fuertemente asociado con la mortalidad por COVID-19.

En cuanto al número de pacientes que ingresaron en una unidad de críticos, el porcentaje en nuestra cohorte fue del 4,7%. Este número fue menor al de otras cohortes, en las que osciló entre el 9% y el 19,3%.^{49-53,92} La interpretación de este dato es compleja, ya que se deben tener en cuenta varios factores. La gravedad clínica, definida en el caso de la COVID-19 sobre todo por el desarrollo de insuficiencia respiratoria, con requerimiento de ventilación mecánica es el factor de mayor relevancia a la hora de considerar el ingreso en una unidad de críticos.

Asimismo, también hay que considerar la indicación o no de medidas agresivas en función del pronóstico de la enfermedad neoplásica de base, la disponibilidad de camas en unidades de críticos en ciertos momentos de la pandemia y la decisión personal del paciente. A todo ello se añaden, además, diferencias en la práctica de cada centro que pueden incluir, por ejemplo, la disponibilidad de dispositivos de soporte ventilatorio, como las cánulas nasales de alto flujo, en las plantas de hospitalización convencional. En nuestro estudio, para interpretar este dato aparentemente bajo en comparación con otras cohortes pese a una proporción de pacientes con insuficiencia respiratoria relativamente alta, se debe tener en cuenta el elevado número de pacientes con enfermedad metastásica, no candidatos en muchos casos a medidas terapéuticas agresivas, así como la disponibilidad de soporte ventilatorio con cánulas nasales de alto flujo en planta de hospitalización convencional que constituía, en un número importante de casos, el techo terapéutico del paciente. Pese a la elevada presión hospitalaria y de camas de críticos en determinados momentos de la pandemia, en nuestro centro se pudo mantener una adecuada disponibilidad de camas para pacientes graves en las unidades correspondientes, incluyendo también a los pacientes oncológicos tributarios de cuidados intensivos.^{11,93}

En nuestra cohorte, la mortalidad relacionada con la COVID-19 fue de un 28,3%, similar a la reportada en otras cohortes de pacientes con cáncer y COVID-19, en las que oscilaba entre un 13% y un 30,6%.^{49-53,92} Cabe destacar que los estudios mencionados se había seleccionado la mortalidad global como variable principal de resultado, en ocasiones limitada a un periodo de tiempo de 14, 28 ó 30 días, si bien en muchos casos se definía como mortalidad relacionada con la COVID-19. En nuestro estudio se decidió diferenciar entre la mortalidad atribuible a COVID-19 y la mortalidad global a los 3 meses del diagnóstico de la infección. De esta forma, se podía distinguir entre la mortalidad causada de forma directa por la infección, que en la práctica totalidad de casos es precoz y debida a insuficiencia respiratoria, y la mortalidad tardía, que permite conocer mejor las características de aquellos pacientes que sobrevivieron a la COVID-19 y fallecieron por otras causas, generalmente relacionadas con su la progresión de la enfermedad neoplásica. Dada la disponibilidad de datos de un gran número de pacientes hospitalizados en un centro de referencia y alta complejidad, el modelo de atribución de la

mortalidad es preciso y puede ayudar a entender de manera más adecuada las causas de mortalidad en un colectivo intrínsecamente vulnerable y con pronóstico a corto plazo a menudo desfavorable.

Como se ha expuesto previamente, la mortalidad por cualquier causa a los 3 meses superó el 50% en la cohorte. De los 217 pacientes que sobrevivieron a la COVID-19, 77 (35,5%) fallecieron en un plazo de 3 meses y 131 (60,3%) en un plazo de 6 meses. Esto se relaciona con el elevado número de pacientes con enfermedad neoplásica avanzada en la cohorte. Cabe destacar que, durante el periodo pandémico estudiado, se mantuvo la actividad asistencial habitual del servicio de Oncología, incluyendo la actividad en consultas externas y administración de tratamientos oncológicos, si bien en determinados periodos se implementaron circuitos asistenciales adaptados a la situación epidemiológica (por ejemplo, la aplicación de la telemedicina). También cabe destacar que el periodo en el cual se cerró la inclusión en ensayos clínicos fue muy limitado y únicamente sucedió durante la primera ola. Debido a ello, parece poco probable que el pronóstico oncológico de los pacientes tratados en nuestro centro se haya visto alterado.

6.4 Evolución de la COVID-19 durante el periodo de estudio

Con los datos disponibles se puede distinguir claramente un cambio en las características de la infección a lo largo de las olas sucesivas de la pandemia.

Cabe destacar que a partir de la primera ola se diagnosticó un número significativamente mayor de infecciones nosocomiales. Mientras que en la primera ola se registró un 33,3% de pacientes con adquisición de la infección durante un ingreso hospitalario por otra causa, este porcentaje aumentó hasta un máximo de 71,9% en la cuarta ola. Esto podría explicarse por la disminución drástica de pacientes ingresados por causas no relacionadas con la COVID-19 que tuvo lugar en la primera ola y el retorno posterior a la actividad no relacionada con la COVID-19, así como por una mayor transmisibilidad de la infección en olas sucesivas debido, por ejemplo, a la aparición de cepas virales con mayor capacidad de contagio. Este aumento de casos nosocomiales también se detectó en el análisis sobre cambios evolutivos de la infección durante el primer año de pandemia en el estudio OnCovid,⁶⁶ con un aumento de casos

nosocomiales entre el periodo inicial (22,4%) y el final (33,2%), que correspondía a la tercera ola en Catalunya.

También se pone de manifiesto un cambio en los tratamientos de la COVID-19, lo cual indica una adherencia adecuada a la evidencia científica, protocolos y agentes terapéuticos disponibles y recomendados en cada momento. Tras la primera ola, se redujo el uso de tratamientos que no habían demostrado ser eficaces y aumentó el uso de dexametasona. Si bien al final del periodo de estudio ya se disponía de un abanico más amplio de tratamientos (dada la mayor disponibilidad de remdesivir o la aparición de nuevos fármacos como nirmatrelvir-ritonavir y anticuerpos monoclonales), la generalización de su uso no se produjo hasta la segunda mitad de 2022, por lo que este hecho no queda reflejado en el trabajo.

Como se ha objetivado en otros estudios,^{66,68} se observó un descenso de la mortalidad asociada a la COVID-19 a lo largo del primer año de la pandemia. Esta disminución estaría relacionada con varios factores, entre ellos, el mejor conocimiento del manejo de la infección, el incremento progresivo en la capacidad para efectuar pruebas diagnósticas, detectando casos de menor gravedad, pero especialmente por presentar la infección en el periodo posterior a la aparición de las vacunas, tal como como demuestra el análisis de supervivencia. En el periodo post-vacunal la mortalidad relacionada con la COVID-19 disminuyó a un 20,4% (mortalidad en el periodo pre-vacunal 32,5%, $p = 0,03$), y los pacientes con una pauta completa de vacunación presentaron una mortalidad relacionada con la COVID-19 de 18,8% (comparada con 32,1% en pacientes sin pauta de vacunación completa, $p = 0,02$), con un OR de 0,49 (IC 95% 0,26-0,89). Esta mortalidad sigue siendo elevada si se compara con la observada en otros estudios realizados en periodos similares, aunque en nuestra cohorte solo se incluyeron pacientes hospitalizados, lo que ha contribuido a la selección de pacientes con peor pronóstico.^{69,70} Cabe destacar que la cobertura vacunal fue elevada en la cohorte, con un 82% en las quinta y sexta olas (periodo post-vacunal), si bien es muy probable que en la población global de pacientes oncológicos esta cobertura hubiera sido mayor por sus características de vulnerabilidad. No obstante, en el periodo post-vacunal podría haber existido una sobrerrepresentación de pacientes no vacunados, con mayores posibilidades de padecer COVID-19, en particular, formas graves de la enfermedad.^{72,94} Existen estudios que han mostrado una adecuada

respuesta inmunoserológica a la vacunación en pacientes con cáncer sólido,^{95,96} especialmente en comparación a la de otros pacientes inmunodeprimidos, incluyendo los pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20 y receptores de trasplante de órganos sólidos. Un estudio poblacional realizado en Canadá que incluía 249.520 pacientes con cáncer sólido vacunados mostró una incidencia de COVID-19 similar a la del grupo control de pacientes vacunados sin cáncer, si bien los pacientes oncológicos presentaron una posibilidad mayor de padecer COVID-19 grave o fallecer por la enfermedad (HR ajustado 1,43, IC 95% 1,24-1,64).⁹⁷ En un estudio poblacional en veteranos estadounidenses que incluyó 157.072 pacientes con cáncer, también se puso de manifiesto un descenso marcado de las tasas de infección y mortalidad por COVID-19 (OR ajustado de 0,074, IC 95% 0,07-0,08 y OR ajustado de 0,51, IC 95% 0,45-0,58, respectivamente).⁹⁴ Todo ello demuestra el impacto extremadamente positivo de las vacunas para reducir la mortalidad por COVID-19, también extensivo a los pacientes oncológicos.⁶⁹

La disminución de la mortalidad por COVID-19 en el periodo post-vacunal podría haber estado condicionada por la aparición de variantes de SARS-CoV-2 asociadas a una menor gravedad clínica.²⁴ No obstante, un análisis del estudio OnCovid⁷² mostró que los pacientes no vacunados que padecieron COVID-19 durante el periodo de mayor transmisibilidad de la variante ómicron presentaron un pronóstico comparable al del periodo correspondiente al de máxima circulación de las variantes alfa y delta (con una mortalidad global a los 28 días de 27% frente al 28%). En un estudio de la cohorte TERAVOLT⁶⁴ los resultados fueron similares, con una disminución de la mortalidad en pacientes que habían recibido tres dosis de vacuna durante el periodo inicial de mayor circulación de la variante ómicron (OR = 0,30, IC 95% 0,15–0,57, $p = 0,01$). Estos datos refuerzan el impacto beneficioso de la vacunación también tras la irrupción de la dicha variante.

6.5 *Análisis de supervivencia*

Los datos del análisis de supervivencia permiten establecer como factores de buen pronóstico para la mortalidad relacionada con la COVID-19 el haber recibido una pauta de vacunación completa o haber establecido el diagnóstico en el periodo post-vacunal, y como factores de mal

pronóstico el recibir un tratamiento específico frente a la COVID-19 o precisar oxígeno suplementario. En el análisis multivariado el único factor asociado a un mal pronóstico fue el requerimiento de oxigenoterapia (HR 52,97, IC 95% 12,82-227,3).

La asociación del tratamiento anti-COVID-19 con un peor pronóstico puede explicarse por dos motivos: 1) en general, los pacientes que recibieron tratamiento fueron aquellos con una infección más grave (por ejemplo, pacientes que requerían oxigenoterapia o presentaban un rápido deterioro con progresión de los síntomas), 2) y la administración de tratamiento anti-COVID-19 fue notablemente más frecuente durante la primera ola en pacientes con peor pronóstico que en los pacientes diagnosticados en olas posteriores.

El cáncer de pulmón se ha identificado como factor de mal pronóstico en otros estudios.^{50,51,56,59,98,99} La relación con otras variables, como el tratamiento con quimioterapia, no parece haberse establecido claramente.¹⁰⁰ Los datos publicados han sido contradictorios, con evidencias tanto en favor de un aumento de la mortalidad en pacientes tratados con quimioterapia^{52,56,101} como en contra.^{54,57,102} Estos resultados pueden ser debidos a la gran variabilidad de las pautas de quimioterapia, así como a las diferencias respecto al tiempo transcurrido desde la última administración.

No obstante, los factores previamente descritos no se asociaron con una mayor mortalidad por COVID-19 en nuestro estudio. Tampoco se pudo demostrar un peor pronóstico en los pacientes de más de 65 años de edad, de sexo masculino o con una mayor carga de comorbilidades, factores evidenciados en otros estudios y también en la población general.^{56,98} Entre las posibles causas se encuentran el haber limitado la selección a pacientes hospitalizados, seleccionando así a un grupo de pacientes con mayor vulnerabilidad global y peor pronóstico, o bien un tamaño muestral insuficiente.

En cuanto al análisis de la mortalidad por cualquier causa a los 3 meses, los resultados permiten afirmar que la mayoría de los factores asociados a la mortalidad a medio plazo fueron aquellos relacionados con la enfermedad oncológica; tener la enfermedad en remisión, encontrarse con tratamiento antineoplásico activo o no estar hospitalizado al momento del diagnóstico de la infección constituyeron factores protectores. Aquellos pacientes que no se

encontraban en tratamiento activo, generalmente eran pacientes con neoplasias avanzadas que recibían tratamiento sintomático exclusivamente. Asimismo, se asociaron a un peor pronóstico el padecer enfermedad en estadio metastásico, haber recibido tratamiento frente a la COVID-19 o presentar insuficiencia respiratoria, siendo la insuficiencia respiratoria un factor de mal pronóstico independientemente de la causa.

6.6 *COVID-19 nosocomial*

Como se ha comentado, la adquisición nosocomial de la COVID-19 en pacientes hospitalizados por otras causas constituye un hecho de gran relevancia que ha sido objeto de múltiples estudios.^{18,103–105} Además, es importante destacar la frecuencia y virulencia de los brotes hospitalarios durante determinados periodos de la pandemia.

Los pacientes con infección nosocomial presentaban más a menudo enfermedad neoplásica activa y en menor proporción tratamiento oncoespecífico activo, lo cual indica que se encontraban más a menudo en una situación avanzada de su enfermedad oncológica. Presentaron menos frecuentemente insuficiencia respiratoria, lo que se relaciona con el mayor porcentaje de pacientes diagnosticados de enfermedad asintomática o leve en cribados, y también con el hecho de que los pacientes que ingresaban por COVID-19 de adquisición comunitaria presentaban infección grave que era el motivo del ingreso. Sin embargo, presentaron una mortalidad asociada a la COVID-19 similar, aunque a los 3 meses se detectó una mayor mortalidad relacionada con la neoplasia de base.

La comparación de los periodos pre-vacunal y post-vacunal permite objetivar una disminución marcada de la mortalidad asociada a la COVID-19 en los pacientes con infección nosocomial, del 30% al 16,1%, remarcando la utilidad de la vacunación para disminuir la mortalidad por COVID-19 también en este grupo de pacientes.

Además de la morbimortalidad asociada a la propia infección, se debe tener en cuenta que los brotes nosocomiales conllevaron la aplicación de medidas de aislamiento a pacientes en una situación basal muchas veces ya comprometida por su enfermedad oncológica, con el consiguiente impacto negativo. Los datos refuerzan la necesidad de adecuar las medidas de control de infecciones a la mejor evidencia disponible, de cara a disminuir el riesgo de

contagios y, paralelamente, reducir la necesidad de instaurar medidas de aislamiento estrictas con sus consecuencias negativas (sanitarias y psicológicas).¹⁰⁶

6.7 *Reinfecciones*

La información disponible respecto a las características de las reinfecciones por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer es limitada. Existen datos que sugieren una elevada mortalidad (hasta un 34,4%) de las reinfecciones en el periodo previo a la introducción de las vacunas.¹⁰⁷ Los resultados sobre reinfecciones en la cohorte OnCovid⁷¹ fueron presentados en el Congreso Europeo de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (ECCMID 2022) por el autor y recientemente publicados. En este análisis, solo un 32,8% de los pacientes había recibido una pauta de vacunación completa entre la primera y la segunda infección y la mortalidad a los 14 días fue del 11,8%; ninguno de los pacientes vacunados falleció. En la cohorte de nuestro estudio solo se identificaron 5 reinfecciones. Todos los pacientes, menos uno, habían recibido una pauta de vacunación completa y ningún paciente presentaba una infección grave. Si bien el pequeño tamaño de la muestra no permite extraer conclusiones, parece plausible afirmar que la vacunación tras haber padecido una infección por COVID-19 podría ser útil para prevenir futuros episodios de infección grave.

6.8 *Revisión narrativa de otros registros de pacientes*

El impacto de los resultados publicados de los diferentes proyectos que han recogido datos de pacientes con cáncer y COVID-19 ha sido de gran importancia, especialmente porque ha permitido conocer la gravedad de la infección en una subpoblación en la que las evidencias eran escasas. Estos resultados, además, han demostrado la diferenciación de grupos de riesgo, como los constituidos por pacientes con cáncer de pulmón o neoplasias hematológicas.^{50,51,56,87} Asimismo, han contribuido a establecer que tratamiento oncoespecífico no se ha asociado de forma concluyente a un peor pronóstico, lo que ha contribuido a mejorar el manejo de los pacientes.^{54,56,57,63} Por otra parte, se ha confirmado el papel protector de las vacunas en los pacientes con cáncer,^{69,70} así como los cambios en las características de la infección tras la irrupción de la variante ómicron.^{64,72,73}

A la hora de comparar los resultados de dichos estudios con los de nuestra cohorte es importante tener en cuenta ciertos factores, ya comentados previamente, en particular el criterio de inclusión de pacientes hospitalizados, así como la mayor representación de pacientes con enfermedad avanzada.

Es importante destacar que la gran mayoría de los pacientes incluidos en los estudios revisados provenía de centros de Europa y Estados Unidos, por lo que la información acerca de otras regiones sigue siendo escasa.

6.9 *Limitaciones*

El presente estudio presenta ciertas limitaciones. El método de selección de pacientes, mediante la revisión de listados en la práctica asistencial diaria en ámbitos seleccionados, puede haber ocasionado la pérdida de algún paciente que cumpliera los criterios de inclusión, pero, por ejemplo, ingresara en un servicio diferente del Hospital. No obstante, las características del centro previamente descritas y la presencia y supervisión constante por parte de los miembros del grupo de trabajo de los registros de pacientes hospitalizados aseguran una elevada exhaustividad en la recogida de casos. El hecho de ser un estudio unicéntrico, atendiendo a las características peculiares del Hospital al tratarse de un centro de referencia, y los estrictos criterios de inclusión pueden haber limitado el tamaño muestral y

también su validez externa al generalizar los resultados a otros ámbitos diferentes. La decisión de incluir solo pacientes hospitalizados también puede haber limitado el número de casos. No obstante, todo ello también ha resultado en una mayor homogeneidad de la cohorte y una mayor consistencia de los datos recogidos. Por ejemplo, se ha evitado la pérdida de información asociada a los registros de pacientes ambulatorios o ingresados en centros diferentes. Asimismo, la decisión de no incluir a pacientes con historia de cáncer actualmente no activo y sin tratamiento específico (que sí se incluyen en otros estudios de cohortes) favorece que la cohorte resulte más representativa del paciente oncológico que recibe atención hospitalaria. Por otra parte, las variaciones en las características de la infección por SARS-CoV-2 que se han descrito en diferentes regiones geográficas, incluso dentro del continente europeo⁸³ y también los cambios a lo largo de la pandemia⁶⁶ dificultan la comparación con otras cohortes.

7 Conclusiones

1. En los dos primeros años tras el inicio de la pandemia de COVID-19 (entre marzo de 2020 y marzo de 2022) ingresaron en el Hospital Universitari Vall d'Hebron 300 pacientes con cáncer sólido e infección por el virus del SARS-CoV-2. La mortalidad relacionada con la infección fue del 28,3% y la mortalidad por cualquier causa a los 3 meses del 53%. Un 28,3% de los pacientes había recibido una pauta de vacunación completa previo al diagnóstico de COVID-19.
2. En el análisis de la mortalidad por COVID-19 se identificaron como factores asociados a un mejor pronóstico el haber recibido una pauta de vacunación completa o el haberse establecido el diagnóstico en el periodo posterior a la introducción de las vacunas. Requerir oxígeno suplementario se asoció con un peor pronóstico. También se asoció a una peor evolución el recibir tratamiento frente a la COVID-19, probablemente debido a que los tratamientos anti-COVID-19 fueron prescritos con mayor frecuencia en los pacientes con mayor gravedad.
3. A lo largo del periodo estudiado se pudo objetivar una mayor proporción de pacientes con infección por SARS-CoV-2 de origen nosocomial, además de una disminución de la mortalidad relacionada con la COVID-19 especialmente tras la introducción de las vacunas, con un descenso de la mortalidad de un 32,5% en el periodo pre-vacunal a un 20,4% en el periodo post-vacunal.
4. Los pacientes con COVID-19 nosocomial presentaron una mortalidad atribuible a la infección similar a la de los pacientes ingresados con infección comunitaria, pero una mayor mortalidad a los 3 meses relacionada con su enfermedad oncológica de base. Se evidenció un descenso marcado de la mortalidad relacionada con la COVID-19 de adquisición nosocomial tras la introducción de las vacunas.
5. Los resultados del presente estudio son comparables a los de otras cohortes de pacientes oncológicos publicados en la literatura, en particular con respecto al pronóstico de la COVID-19 y los cambios en las características de la infección a lo largo del periodo del estudio en las diferentes olas de la pandemia.

8 Líneas de futuro

El trabajo de la presente tesis ha permitido conocer con mayor detalle las características de la COVID-19 en pacientes oncológicos hospitalizados durante los dos primeros años de la pandemia por SARS-CoV-2.

En base a ello se espera contribuir a conocer más detalladamente el pronóstico de los pacientes con cáncer y COVID-19 de cara a mejorar la prevención y el tratamiento de la misma, destacando la importancia de una vacunación adecuada, dado su impacto sobre la mortalidad.

No obstante, tras concluir el periodo en el que se ha llevado a cabo este trabajo, las características de la infección han seguido evolucionando. A principios de 2023, podemos afirmar que en nuestro medio la situación ha cambiado drásticamente a mejor, con una disminución muy marcada de la circulación de SARS-CoV-2 y un número de casos de COVID-19 notablemente menor y de menor gravedad. Han adquirido protagonismo las infecciones en pacientes con inmunosupresión grave como son algunos pacientes con neoplasias hematológicas o receptores de trasplante de órganos sólidos, en los que además se han descrito formas de replicación viral persistente. Por todo ello, resulta complejo realizar predicciones a futuro y se debe mantener una actitud de vigilancia continua.

Los datos y las publicaciones derivadas de los proyectos en los que ha participado el Hospital Universitari Vall d'Hebron ponen de manifiesto los beneficios de la cooperación multi-institucional también en investigación observacional en patología infecciosa en pacientes oncológicos. Cabe esperar que se puedan continuar estableciendo marcos de colaboración internacionales que permitan seguir avanzando en el conocimiento científico para ofrecer la mejor atención posible al paciente oncológico en la práctica clínica.

9 Bibliografía

1. WHO. Listings of WHO's response to COVID-19 [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
2. WHO declares COVID-19 outbreak as a pandemic [Internet]. [citado 24 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf?sfvrsn=cb432bb3_2
3. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *The BMJ*. 2020;368.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395:1054-62.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020;323:1239-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>
6. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335-7.
7. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31:894-901. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224151>
8. Hospital Universitari Vall d'Hebron Memòria 2019 [Internet]. Disponible en: https://intranet.vallhebron.com/sites/default/files/2020-12/MEMORIA_VH_2019.pdf?_ga=2.174225893.639117162.1653490658-416936399.1653490658

9. Alfonso Viguria U, Casamitjana N. Early Interventions and Impact of COVID-19 in Spain. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021;18. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/8/4026>
10. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet* [Internet]. 2020;396:535-44. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620314835>
11. Román A, Cossio-Gil Y, Aller MB, Abadías MJ, Cebrián R, Barba MÀ, et al. Transforming a public university hospital and its area of influence into a comprehensive resource in response to the COVID-19 pandemic. *J Healthc Qual Res*. 2022;
12. Roman A, Cebrián R, Abadías MJ, Almirante B, Campins M, Ferrer R, et al. Pla d'adaptació de l'activitat COVID-19 i no COVID-19. 2020.
13. Ferrer R, Bágüena M, Balcells J, Bañeras J, Biarnes A, de Nadal M, et al. Organización de la atención a pacientes críticos en situación de pandemia: Experiencia del Hospital Vall d'Hebron durante el brote de neumonía por SARS-CoV-2. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;40:71-7.
14. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Tall de Prevalença. 9 Abril 2020. 2020;2-5.
15. Generalitat de Catalunya (Institution). Dades COVID [Internet]. [citado 24 de junio de 2022]. Disponible en: <https://dadescovid.cat>
16. Domingo P, Pomar V, Mur I, Castellví I, Corominas H, de Benito N. Not all COVID-19 pandemic waves are alike. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27:1040.e7-1040.e10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33887469>
17. Mari-Dell'olmo M, Gotsens M, Pasarín MI, Rodríguez-Sanz M, Artazcoz L, de Olalla PG, et al. Socioeconomic inequalities in COVID-19 in a European urban area: Two waves, two patterns. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021;18:1-12. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/3/1256>

18. Abbas M, Robalo Nunes T, Martischang R, Zingg W, Iten A, Pittet D, et al. Nosocomial transmission and outbreaks of coronavirus disease 2019: the need to protect both patients and healthcare workers. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2021;10:7. Disponible en: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-020-00875-7>
19. Roso-Llorach A, Serra-Picamal X, Cos FX, Pallejà-Millán M, Mateu L, Rosell A, et al. Evolving mortality and clinical outcomes of hospitalized subjects during successive COVID-19 waves in Catalonia, Spain. *Glob Epidemiol*. 2022;4.
20. Andrés C, Piñana M, Borràs-Bermejo B, González-Sánchez A, García-Cehic D, Esperalba J, et al. A year living with SARS-CoV-2: an epidemiological overview of viral lineage circulation by whole-genome sequencing in Barcelona city (Catalonia, Spain). *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2022;11:172-81. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2021.2011617>
21. Así avanza la vacunación: mapas y gráficos sobre su evolución en España y el mundo [Internet]. 2022 [citado 25 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.eldiario.es/sociedad/vacuna-covid-mapas-graficos-proceso-vacunacion-espana-mundo-junio-24_1_6782953.html
22. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385:585-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34289274>
23. Troyano-Hernández P, Reinoso R, Holguín Á. Evolution of SARS-CoV-2 in Spain during the First Two Years of the Pandemic: Circulating Variants, Amino Acid Conservation, and Genetic Variability in Structural, Non-Structural, and Accessory Proteins. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23:6394. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/12/6394>

24. Bálint G, Vörös-Horváth B, Széchenyi A. Omicron: increased transmissibility and decreased pathogenicity. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2022;7:151. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-01009-8>
25. Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan JFW, Wang M, Liu L, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2022;602:676-81. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04388-0>
26. Bhattacharyya RP, Hanage WP. Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;386:e14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35108465>
27. AEMPS (Institution). Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2 [Internet]. 2022 [citado 25 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/?lang=en>
28. World Health Organization. WHO Therapeutics and COVID-19 Living Guideline 10th Edition [Internet]. World Health Organisation. 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345356.%0Ahttps://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>
29. National Institutes of Health. Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Vol. 2019. 2021 [citado 24 de junio de 2022]. p. 1-243. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
30. AEMPS (Institution). Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Consideraciones generales [Internet]. [citado 25 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV-2-8-7-2020.pdf?x20727>

31. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384:693-704. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>
32. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383:1813-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445440>
33. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395:1569-78.
34. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383:1827-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459919>
35. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;386:305-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34937145>
36. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383:2603-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33301246>
37. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384:403-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33378609>
38. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* [Internet]. 2021;397:99-111. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext)

39. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2021;384:2187-201. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33882225>
40. Consejo Interterritorial de Salud (Institution). Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 3 [Internet]. 2021 feb [citado 25 de junio de 2022].
Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>
41. AEMPS (Institution). 15º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. 2022 [citado 25 de junio de 2022]. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2022-fv/15o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/?lang=en>
42. Junta de Andalucía (Institution). Indicaciones de las vacunas actualmente disponibles según grupos de priorización para la Vacunación COVID-19. [citado 25 de junio de 2022]; Disponible en: <https://www.andavac.es/wp-content/uploads/infografias/grupos-priorizacion-vacunacion-COVID-19.pdf>
43. Generalitat de Catalunya (Institution). Recomanacions de vacunació contra la COVID-19 Informació per a professionals de la salut 7a actualització. 27 de gener de 2021 Programa de vacunacions de Catalunya [Internet]. 2021. Disponible en:
https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/V/vacuna-covid-19/materials/recomanacions-
44. Consejo Interterritorial de Salud (Institution). Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 5 [Internet]. 2021 mar [citado 25 de junio de 2022].
Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>

45. Ministerio de Sanidad (Institution). Cuadro de mando resumen de datos de vacunación [Internet]. 2022 [citado 25 de junio de 2022]. Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/pbiVacunacion.htm>
46. Consejo Interterritorial de Salud (Institution). Recomendaciones de administración de dosis adicionales y dosis de recuerdo frente a COVID-19 [Internet]. 2021 sep [citado 25 de junio de 2022]. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Historico_NotasCOVID-19/docs/Recomendaciones_dosis_adicionales.pdf
47. Consejo Interterritorial de Salud (Institution). Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 11 [Internet]. 2022 feb [citado 25 de junio de 2022]. Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>
48. ECDC. Surveillance definitions for COVID-19 [Internet]. [citado 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/surveillance-definitions>
49. Pinato DJ, Lee AJX, Biello F, Seguí E, Aguilar-Company J, Carbó A, et al. Presenting Features and Early Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients during the Initial Stage of the COVID-19 Pandemic in Europe. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020;12:1-13. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/7/1841>
50. de Joode K, Dumoulin DW, Tol J, Westgeest HM, Beerepoot L V., van den Berkmortel FWPJ, et al. Dutch Oncology COVID-19 consortium: Outcome of COVID-19 in patients with cancer in a nationwide cohort study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020;141:171-84. Disponible en: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(20\)31035-2/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(20)31035-2/fulltext)
51. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *The Lancet*

- [Internet]. 2020;395:1907-18. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620311879>
52. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, Trama A, Torri V, Agustoni F, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21:914-22. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204520303144>
 53. Castelo-Branco L, Tsourtis Z, Gennatas S, Rogado J, Sekacheva M, Viñal D, et al. COVID-19 in patients with cancer: first report of the ESMO international, registry-based, cohort study (ESMO-CoCARE). *ESMO Open* [Internet]. 2022;7:100499. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35644101>
 54. Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J, Bower M, Sng CCT, Salazar R, et al. Clinical Portrait of the SARS-CoV-2 Epidemic in European Patients with Cancer. *Cancer Discov* [Internet]. 2020;10:1465-74. Disponible en:
<http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/2159-8290.CD-20-0773>
 55. Desai A, Mohammed TJ, Duma N, Garassino MC, Hicks LK, Kuderer NM, et al. COVID-19 and Cancer: A Review of the Registry-Based Pandemic Response. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021;7:1882-90. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2783489>
 56. Grivas P, Khaki AR, Wise-Draper TM, French B, Hennessy C, Hsu CY, et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol* [Internet]. 2021;32:787-800. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33746047>
 57. 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. *The Lancet* [Internet]. 2020;395:1919-26. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620311739>
 58. Cortellini A, Dettorre GM, Dafni U, Aguilar-Company J, Castelo-Branco L, Lambertini M, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy and outcomes from SARS-CoV-2 infection in

- patients with cancer: a joint analysis of OnCovid and ESMO-CoCARE registries. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2022;10:e005732. Disponible en:
<https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2022-005732>
59. Várnai C, Palles C, Arnold R, Curley HM, Purshouse K, Cheng VWT, et al. Mortality among Adults with Cancer Undergoing Chemotherapy or Immunotherapy and Infected with COVID-19. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022;5. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2789152>
60. Pinato DJ, Taberero J, Bower M, Scotti L, Patel M, Colomba E, et al. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021;22:1669-80. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00573-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00573-8/fulltext)
61. Tagliamento M, Gennari A, Lambertini M, Salazar R, Harbeck N, Del Mastro L, et al. Pandemic Phase-Adjusted Analysis of COVID-19 Outcomes Reveals Reduced Intrinsic Vulnerability and Substantial Vaccine Protection From Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023;41:2800-14. Disponible en:
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01667?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
62. Cortellini A, Gennari A, Pommeret F, Patel G, Newsom-Davis T, Bertuzzi A, et al. COVID-19 Sequelae and the Host Pro-Inflammatory Response: An Analysis From the OnCovid Registry. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2022; Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35417006>
63. Geukens T, Brandão M, Laenen A, Collignon J, Van Marcke C, Louviaux I, et al. Changes in anticancer treatment plans in patients with solid cancer hospitalized with COVID-19: analysis of the nationwide BSMO-COVID registry providing lessons for the future. *ESMO Open* [Internet]. 2022;7:100610. Disponible en:
[https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029\(22\)00241-1/fulltext](https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(22)00241-1/fulltext)

64. Bestvina CM, Whisenant JG, Torri V, Cortellini A, Wakelee H, Peters S, et al. Coronavirus Disease 2019 Outcomes, Patient Vaccination Status, and Cancer-Related Delays During the Omicron Wave: A Brief Report From the TERA-VOLT Analysis. *JTO Clin Res Rep* [Internet]. 2022;3:100335. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666364322000595>
65. de Joode K, Tol J, Hamberg P, Cloos M, Kastelijns EA, Borgers JSW, et al. Life-prolonging treatment restrictions and outcomes in patients with cancer and COVID-19: an update from the Dutch Oncology COVID-19 Consortium. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022;160:261-72. Disponible en: [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(21\)01162-X/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(21)01162-X/fulltext)
66. OnCovid Study Group, Pinato DJ, Patel M, Scotti L, Colomba E, Dolly S, et al. Time-Dependent COVID-19 Mortality in Patients With Cancer: An Updated Analysis of the OnCovid Registry. *JAMA Oncol* [Internet]. 2022;8:114-22. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2786537>
67. Schmidt AL, Tucker MD, Bakouny Z, Labaki C, Hsu CY, Shyr Y, et al. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Mortality Among Patients With Prostate Cancer and COVID-19. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021;4:e2134330. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786026>
68. Mileham KF, Bruinooge SS, Aggarwal C, Patrick AL, Davis C, Mesenhowski DJ, et al. Changes Over Time in COVID-19 Severity and Mortality in Patients Undergoing Cancer Treatment in the United States: Initial Report From the ASCO Registry. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2022;18:e426-41. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.21.00394?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
69. Pinato DJ, Ferrante D, Aguilar-Company J, Bower M, Salazar R, Mirallas O, et al. Vaccination against SARS-CoV-2 protects from morbidity, mortality and sequelae from COVID-19 in patients with cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022;171:64-74. Disponible en: [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(22\)00276-3/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(22)00276-3/fulltext)

70. Choueiri TK, Labaki C, Bakouny Z, Hsu CY, Schmidt AL, de Lima Lopes G, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections among patients with cancer following two and three doses of COVID-19 mRNA vaccines: a retrospective observational study from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Lancet Reg Health Am* [Internet]. 2023;19:1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667193X23000194?via%3Dihub>
71. Cortellini A, Aguilar-Company J, Salazar R, Bower M, Sita-Lumsden A, Plaja A, et al. Natural immunity to SARS-CoV-2 and breakthrough infections in vaccinated and unvaccinated patients with cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2022;127:1787-92. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41416-022-01952-x>
72. Pinato DJ, Aguilar-Company J, Ferrante D, Hanbury G, Bower M, Salazar R, et al. Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022;23:865-75. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(22\)00273-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(22)00273-X/fulltext)
73. Cortellini A, Tabernero J, Mukherjee U, Salazar R, Sureda A, Maluquer C, et al. SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529)-related COVID-19 sequelae in vaccinated and unvaccinated patients with cancer: results from the OnCovid registry. *Lancet Oncol* [Internet]. 2023;24:335-46. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00056-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00056-6/fulltext)
74. Rubinstein SM, Steinharter JA, Warner J, Rini BI, Peters S, Choueiri TK. The COVID-19 and Cancer Consortium: A Collaborative Effort to Understand the Effects of COVID-19 on Patients with Cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 2020;37:738-41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610820302178>
75. Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, Shah DP, Kuderer NM, Hsu CY, et al. Utilization of COVID-19 Treatments and Clinical Outcomes among Patients with Cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Cohort Study. *Cancer Discov* [Internet]. 2020;10:1514-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699031/>

76. Li A, Kuderer NM, Hsu CY, Shyr Y, Warner JL, Shah DP, et al. The CoVID-TE risk assessment model for venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer and COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021;19:2522-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34260813>
77. Hawley JE, Sun T, Chism DD, Duma N, Fu JC, Gatson NTN, et al. Assessment of Regional Variability in COVID-19 Outcomes Among Patients With Cancer in the United States. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022;5:e2142046. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2787579>
78. Elkrief A, Hennessy C, Kuderer NM, Rubinstein SM, Wulff-Burchfield E, Rosovsky RP, et al. Geriatric risk factors for serious COVID-19 outcomes among older adults with cancer: a cohort study from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Lancet Healthy Longev* [Internet]. 2022;3:e143-52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666756822000095>
79. Satyanarayana G, Enriquez KT, Sun T, Klein EJ, Abidi M, Advani SM, et al. Coinfections in Patients With Cancer and COVID-19: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Study. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022;9:ofac037. Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofac037/6528389>
80. Fu J, Reid SA, French B, Hennessy C, Hwang C, Gatson NT, et al. Racial Disparities in COVID-19 Outcomes Among Black and White Patients With Cancer. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022;5:e224304. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2790424>
81. Wagner MJ, Hennessy C, Beeghly A, French B, Shah DP, Croessmann S, et al. Demographics, Outcomes, and Risk Factors for Patients with Sarcoma and COVID-19: A CCC19-Registry Based Retrospective Cohort Study. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022;14:4334. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/17/4334>
82. Bakouny Z, Labaki C, Grover P, Awosika J, Gulati S, Hsu CY, et al. Interplay of Immunosuppression and Immunotherapy Among Patients With Cancer and COVID-19.

- JAMA Oncol [Internet]. 2023;9:128. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2797979>
83. Pinato DJ, Scotti L, Gennari A, Colomba-Blameble E, Dolly S, Loizidou A, et al. Determinants of enhanced vulnerability to coronavirus disease 2019 in UK patients with cancer: a European study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2021;150:190-202. Disponible en:
[https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(21\)00202-1/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(21)00202-1/fulltext)
 84. Dettorre GM, Dolly S, Loizidou A, Chester J, Jackson A, Mukherjee U, et al. Systemic pro-inflammatory response identifies patients with cancer with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection: the OnCovid Inflammatory Score. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2021;9:e002277. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2020-002277>
 85. Soosaipillai G, Wu A, Dettorre GM, Diamantis N, Chester J, Moss C, et al. Specialist palliative and end-of-life care for patients with cancer and SARS-CoV-2 infection: a European perspective. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2021;13:1-17. Disponible en:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359211042224>
 86. Garrigós L, Saura C, Martinez-Vila C, Zambelli A, Bower M, Pistilli B, et al. COVID-19 in breast cancer patients: a subanalysis of the OnCovid registry. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2021;13:1-11. Disponible en:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359211053416>
 87. 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* [Internet]. 2020;21:1309-16. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204520304423>
 88. Whisenant JG, Baena J, Cortellini A, Huang LC, Lo Russo G, Porcu L, et al. A Definitive Prognostication System for Patients With Thoracic Malignancies Diagnosed With Coronavirus Disease 2019: An Update From the TERA-VOLT Registry. *J Thorac Oncol*

- [Internet]. 2022;17:661-74. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35121086>
89. de Joode K, Taal W, Sniijders TJ, Hanse M, Koekkoek JAF, Oomen-de Hoop E, et al. Patients with primary brain tumors and COVID-19: A report from the Dutch Oncology COVID-19 Consortium. *Neuro Oncol* [Internet]. 2022;24:326-8. Disponible en:
<https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/24/2/326/6437945?login=false>
 90. Gudiol C, Durà-Miralles X, Aguilar-Company J, Hernández-Jiménez P, Martínez-Cutillas M, Fernandez-Avilés F, et al. Co-infections and superinfections complicating COVID-19 in cancer patients: A multicentre, international study. *J Infect* [Internet]. 2021;83:306-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34302864>
 91. Vuagnat P, Frelaut M, Ramtohul T, Basse C, Diakite S, Noret A, et al. COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2020;22:55. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32460829>
 92. Desai A, Gupta R, Advani S, Ouellette L, Kuderer NM, Lyman GH, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer* [Internet]. 2021;127:1459-68. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33386>
 93. Ferrer R, Báguena M, Balcells J, Bañeras J, Biarnes A, de Nadal M, et al. Organización de la atención a pacientes críticos en situación de pandemia: Experiencia del Hospital Vall d'Hebron durante el brote de neumonía por SARS-CoV-2. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2022;40:71-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-organizacion-atencion-pacientes-criticos-situacion-S0213005X2030272X>
 94. Leuva H, Zhou M, Brau N, Brown ST, Mundi P, Rosenberg TCM, et al. Influence of Cancer on COVID-19 Incidence, Outcomes, and Vaccine Effectiveness: A Prospective Cohort Study of U.S. Veterans. *Semin Oncol* [Internet]. 2022;49:363-70. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775422000598>

95. Addeo A, Shah PK, Bordry N, Hudson RD, Albracht B, Di Marco M, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 2021;39:1091-1098.e2. Disponible en: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00666-8](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00666-8)
96. Fendler A, Shepherd STC, Au L, Wilkinson KA, Wu M, Schmitt AM, et al. Immune responses following third COVID-19 vaccination are reduced in patients with hematological malignancies compared to patients with solid cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 2022;40:114-6. Disponible en: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00666-8](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00666-8)
97. Gong IY, Vijenthira A, Powis M, Calzavara A, Patrikar A, Sutradhar R, et al. Association of COVID-19 Vaccination With Breakthrough Infections and Complications in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2022; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2800127>
98. Nader Marta G, Colombo Bonadio R, Nicole Encinas Sejas O, Watarai G, Mathias Machado MC, Teixeira Frasson L, et al. Outcomes and Prognostic Factors in a Large Cohort of Hospitalized Cancer Patients With COVID-19. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2021;1084-92. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/2/303/678454/Learning-through-a-Pandemic-The-Current-State-of>
99. Wang L, Wang Y, Cheng X, Li X, Li J. Impact of coronavirus disease 2019 on lung cancer patients: A meta-analysis. *Transl Oncol* [Internet]. 2023;28:101605. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936523322002649>
100. Elkrief A, Wu JT, Jani C, Enriquez KT, Glover M, Shah MR, et al. Learning through a Pandemic: The Current State of Knowledge on COVID-19 and Cancer. *Cancer Discov* [Internet]. 2022;12:303-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34893494/>
101. Sharafeldin N, Bates B, Song Q, Madhira V, Yan Y, Dong S, et al. Outcomes of COVID-19 in Patients With Cancer: Report From the National COVID Cohort Collaborative

- (N3C). J Clin Oncol [Internet]. 2021;39:2232-46. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34085538>
102. Fillmore NR, La J, Szalat RE, Tuck DP, Nguyen V, Yildirim C, et al. Prevalence and Outcome of COVID-19 Infection in Cancer Patients: A National Veterans Affairs Study. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2021;113:691-8. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33031532>
103. Zeeb M, Weissberg D, Rampini SK, Müller R, Scheier T, Zingg W, et al. Identifying Contact Risks for SARS-CoV-2 Transmission to Healthcare Workers during Outbreak on COVID-19 Ward. Emerg Infect Dis [Internet]. 2022;28:2134-7. Disponible en:
https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/10/22-0266_article
104. Ponsford MJ, Ward TJC, Stoneham SM, Dallimore CM, Sham D, Osman K, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Inpatient Mortality Associated With Nosocomial and Community COVID-19 Exposes the Vulnerability of Immunosuppressed Adults. Front Immunol [Internet]. 2021;12. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.744696/full>
105. Abbas M, Cori A, Cordey S, Laubscher F, Robalo Nunes T, Myall A, et al. Reconstruction of transmission chains of SARS-CoV-2 amidst multiple outbreaks in a geriatric acute-care hospital: a combined retrospective epidemiological and genomic study. Elife [Internet]. 2022;11. Disponible en: <https://elifesciences.org/articles/76854>
106. Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. J Hosp Infect [Internet]. 2010;76:97-102. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619929>
107. Ünsal O, Yazıcı O, Özdemir N, Çubukçu E, Ocak B, Üner A, et al. Clinical and laboratory outcomes of the solid cancer patients reinfected with SARS-CoV-2. Future Oncol [Internet]. 2022;18:533-41. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34825831>

10 Anexos: Proyectos, publicaciones y comunicaciones relacionadas

10.1 *Introducción*

En el presente apéndice se documentan los diferentes proyectos científicos de ámbito nacional e internacional en los que se ha colaborado, así como la producción científica asociada a los mismos. Se incluyen comunicaciones con los datos de pacientes propios presentadas en congresos, participación en estudios observacionales centrados en pacientes oncológicos de los que se han derivado comunicaciones a congresos y publicaciones científicas, y un proyecto de investigación básica.

10.2 *Descripción de los proyectos en los que ha participado el doctorando*

10.2.1 **CoCo**

El estudio CoCo fue liderado por el Servicio de Oncología del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Llevó a cabo la recogida de datos de una cohorte multicéntrica de pacientes oncológicos con COVID-19, incluyendo pacientes en tratamiento oncológico activo, en seguimiento e incluso supervivientes hasta 10 años desde el diagnóstico de la enfermedad. Se llevaron a cabo diversos subanálisis.

La recogida de datos se llevó a cabo entre marzo y mayo de 2020, y contó con la participación del doctorando aportando los datos de 71 pacientes en un primer periodo de inclusión hasta el mayo de 2020, y 95 pacientes hasta septiembre de 2020. Los resultados del estudio se han presentado en congresos y se pueden consultar en el apartado 10.3.

10.2.2 **OnCovid**

El estudio *OnCovid: natural history and outcomes of cancer patients during the COVID19 epidemic* es un estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional que tiene por objetivo describir las características de la COVID-19 en pacientes con cáncer en Europa, investigar su gravedad y evaluar el pronóstico a largo plazo. La colaboración del Hospital Vall d'Hebron con el proyecto OnCovid se inició en abril de 2020 y continúa activa. Nuestro centro ha sido hasta

la fecha el que ha contribuido hasta la fecha con un mayor número de pacientes en la mayoría de los trabajos publicados.

A la fecha de depósito de esta tesis el proyecto había dado lugar a 16 publicaciones en las que figura el doctorando, con un factor de impacto acumulado de 346,232. Estas publicaciones se incluyen en el apartado 10.4. Asimismo, los resultados se han presentado en congresos en las comunicaciones que se encuentran publicadas en la literatura y se detallan en el apartado 10.3.

10.2.3 COVID Microbiome

Se trata de un proyecto en curso que tiene como objetivo investigar el papel de la microbiota en relación con la evolución clínica de la COVID-19 y cuyo investigador principal es el Dr. Paolo Nuciforo, del VHIO.

Diferentes estudios han analizado el rol de la microbiota en la respuesta inmune a infecciones, incluyendo infecciones virales. Dicha interacción es compleja: si por un lado la microbiota parece contribuir a hacer frente a estas infecciones virales mediante la activación del sistema inmune, por otro lado parece que los virus han evolucionado para interactuar con la microbiota, sirviéndose de ella para facilitar la infección viral. En determinados contextos de enfermedad, como es el caso del cáncer, la microbiota aparece en un estado de disbiosis que puede fomentar un aumento en la vulnerabilidad del individuo a factores externos como infecciones virales.

La hipótesis principal del estudio es que, en pacientes con cáncer, el estado disbiótico preexistente inducido por el tumor podría condicionar un peor pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 a través de la inducción o mantenimiento de un estado de inmunosupresión. El estudio tiene como objetivo principal investigar la composición de la microbiota en pacientes con cáncer y COVID-19 a través de técnica de secuenciación del ácido desoxirribonucleico (ADN) con técnicas de metagenómica en muestras de heces y saliva recogidas en diferentes momentos durante la evolución de la infección. Los resultados obtenidos se compararán con aquellos derivados de cohortes de pacientes con COVID-19 sin cáncer y de pacientes con cáncer sin la infección, con el fin de establecer si existe una relación directa entre la infección por SARS-CoV-2, la composición de microbiota intestinal y oral, y cómo ésta interrelación

afecta la evolución clínica del paciente. Además, los resultados podrían permitir la identificación de microorganismos o perfiles microbianos predictivos de complicaciones y accionables desde un punto de vista terapéutico y aportar más datos sobre el comportamiento de la COVID-19 en pacientes oncológicos.

El proyecto fue presentado y recibió financiación de la fundación La Marató TV3 en su convocatoria de 2020, bajo el título de “*Composició de la microbiota com a predictor de riscos en pacients amb càncer infectats amb el coronavirus 2 de la síndrome respiratòria aguda greu*” (SARS-CoV-2). El proyecto involucra también actualmente colaboradores y pacientes participantes del Institut Català d’Oncologia – L’Hospitalet.

El doctorando contribuye en la vertiente clínica del estudio, principalmente en la aportación de información sobre los pacientes candidatos a inclusión en el estudio y asesoramiento en aspectos relacionados con el diseño del mismo.

10.3 *Comunicaciones en congresos*

10.3.1 **Influence of recent administration and type of oncological treatment (T) in survival of oncological patients (p) with COVID-19: experience of Vall d'Hebron University Hospital**

García-Illescas D, Saoudi-González N, Mirallas O, Aguilar-Company J, Ruiz-Camps I, Valdivia A, Marmolejo D, García-Álvarez A, Lostes-Bardaji J, Rezaqallah A, López D, Villacampa G, Dienstmann R, Felip E, Carles J, Tabernero J. Influence of recent administration and type of oncological treatment (T) in survival of oncological patients (p) with COVID-19: experience of Vall d'Hebron University Hospital. Póster presentado en: ESMO Virtual Congress 2020; 2020 Sep 19-21. Ann Oncol. 2020;31:S1013. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)41789-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)41789-2/fulltext)



10.3.2 Change of circulating pro-inflammatory markers between pre-Covid condition and Covid-19 diagnosis predicts early death in cancer patients: The FLARE score

Seguí E, Auclin E, Casadevall D, Aguilar-Company J, Rodríguez M, Epailard N, Tagliamento M, Pilotto S, López-Castro R, Mielgo X, Urbano C, Rodríguez A, García-Illescas D, Bluthgen M, Masfarré L, Oliveres H, Minatta JN, Marco-Hernández J, Prat A, Mezquita L. Change of circulating pro-inflammatory markers between pre-Covid condition and Covid-19 diagnosis predicts early death in cancer patients: The FLARE score. Póster presentado en: ESMO Virtual Congress 2020; 2020 Sep 19-21. Ann Oncol. 2020;31:S1008. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)41774-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)41774-0/fulltext)



10.3.3 Expanding the role of the medical oncologist in the management of COVID19

Ghiglione L, Auclin E, Aguilar J, Casadevall D, Rodríguez M, Tagliamento M, Pilotto S, Laguna JC, López R, Mielgo X, Urbano C, Epailard N, García Illescas D, Bluthgen MV, Gorria T, Masfarré L, Minatta JN, Cruz C, Prat A, Mezquita L. Expanding the role of the medical oncologist in the management of COVID19. Póster presentado en: ESMO Virtual Congress 2020; 2020 Sep 19-21. Ann Oncol. 2020;31:S1012. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)41786-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)41786-7/fulltext)



10.3.4 The FLARE score, circulating neutrophils and association with COVID-19 outcomes in patients with solid tumors

Seguí E, Auclin E, Torres JM, Casadevall D, Aguilar-Company J, Rodríguez M, Epailard N, Garvira Díaz J, Carlos Tapia J, Tagliamento M, Pilotto S, López-Castro R, Mielgo X, Urbano C, Bautista Blaquier J, Bluthgen MV, Minatta JN, Prat A, Vlagea A, Mezquita L. The FLARE score, circulating neutrophils and association with COVID-19 outcomes in patients with solid tumors.

Póster presentado en: ASCO 2022 Annual Meeting; 2022 Jun 3-7; Chicago, IL. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16_suppl, 2551-2551 y en 2022 World Conference on Lung Cancer; 2022 Aug 6-9. J Thorac Oncol. 2022;17(9):S112. Disponible en:

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.2551



10.3.5 The systemic pro-inflammatory response identifies cancer patients with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection

Dettorre G, Diamantis N, Loizido A, Piccart M, Chester J, Jackson A, Tovazzi V, Fotia V, Sitalumsden A, Bower M, Gaidano G, Felip E, Ottaviani D, Sng C, Rimassa L, Santoro A, Aguilar-Company J, Seguí E, Dolly S, Pinato D. 3190 The systemic pro-inflammatory response identifies cancer patients with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection. Póster presentado en: ESMO Asia Virtual Congress 2020; 2020 Nov 20-22. Ann Oncol. 2020;31:S1366. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42804-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42804-2/fulltext)



10.3.6 Time-dependent improvement in the clinical outcomes from COVID-19 in cancer patients: an updated analysis of the OnCovid registry

Pinato DJ, Patel M, Lambertini M, Colomba-Blameble E, Pommeret F, Van Hemelrijck M, Zambelli A, Newsom-Davis T, Salazar R, Bertuzzi A, Gaidano G, Bruna R, Patel G, Prat A, Aguilar-Company J, Taberero J, Garcia Illescas D, Diamantis N, Gennari A, Cortellini A on behalf of the OnCovid study group. 1565MO Time-dependent improvement in the clinical outcomes from COVID-19 in cancer patients: an updated analysis of the OnCovid registry. Mini Oral session presentada en: ESMO Congress 2021; 2021 Sep 17-21; Paris, France. Ann Oncol. 2021;32:S1132. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)03787-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)03787-X/fulltext)



10.4 *Artículos en revistas*

10.4.1 **Presenting Features and Early Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients during the Initial Stage of the COVID-19 Pandemic in Europe**

Pinato DJ, Lee AJX, Biello F, Seguí E, Aguilar-Company J, Carbó A, et al. Presenting Features and Early Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients during the Initial Stage of the COVID-19 Pandemic in Europe. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020;12:1-13. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/7/1841>



10.4.2 Clinical Portrait of the SARS-CoV-2 Epidemic in European Patients with Cancer

Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J, Bower M, Sng CCT, Salazar R, et al. Clinical Portrait of the SARS-CoV-2 Epidemic in European Patients with Cancer. *Cancer Discov* [Internet]. 2020;10:1465-74. Disponible en:

<http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/2159-8290.CD-20-0773>



10.4.3 Systemic pro-inflammatory response identifies patients with cancer with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection: The OnCovid Inflammatory Score

Dettorre GM, Dolly S, Loizidou A, Chester J, Jackson A, Mukherjee U, et al. Systemic pro-inflammatory response identifies patients with cancer with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection: the OnCovid Inflammatory Score. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2021;9:e002277. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2020-002277>



10.4.4 Determinants of enhanced vulnerability to coronavirus disease 2019 in UK patients with cancer: a European study

Pinato DJ, Scotti L, Gennari A, Colomba-Blameble E, Dolly S, Loizidou A, et al.

Determinants of enhanced vulnerability to coronavirus disease 2019 in UK patients with cancer: a European study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2021;150:190-202. Disponible en: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(21\)00202-1/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(21)00202-1/fulltext)



10.4.5 Specialist palliative and end-of-life care for patients with cancer and SARS-CoV-2 infection: a European perspective.

Soosaipillai G, Wu A, Dettorre GM, Diamantis N, Chester J, Moss C, et al. Specialist palliative and end-of-life care for patients with cancer and SARS-CoV-2 infection: a European perspective. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2021;13:1-17. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359211042224>



10.4.6 COVID-19 in breast cancer patients: a subanalysis of the OnCovid registry.

Garrigós L, Saura C, Martínez-Vila C, Zambelli A, Bower M, Pistilli B, et al. COVID-19 in breast cancer patients: a subanalysis of the OnCovid registry. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2021;13:1-11. Disponible en:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359211053416>



10.4.7 Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study

Pinato DJ, Tabernero J, Bower M, Scotti L, Patel M, Colomba E, et al. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study.

Lancet Oncol [Internet]. 2021;22:1669-80. Disponible en:

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00573-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00573-8/fulltext)



10.4.8 Time-Dependent COVID-19 Mortality in Patients with Cancer: An Updated Analysis of the OnCovid Registry

OnCovid Study Group, Pinato DJ, Patel M, Scotti L, Colomba E, Dolly S, et al. Time-Dependent COVID-19 Mortality in Patients With Cancer: An Updated Analysis of the OnCovid Registry.

JAMA Oncol [Internet]. 2022;8:114-22. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2786537>



10.4.9 Persistence of long-term COVID-19 sequelae in patients with cancer: An analysis from the OnCovid registry

Cortellini A, Salazar R, Gennari A, Aguilar-Company J, Bower M, Bertuzzi A, et al.

Persistence of long-term COVID-19 sequelae in patients with cancer: An analysis from the OnCovid registry. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022;170:10-6. Disponible en: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(22\)00163-0/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(22)00163-0/fulltext)



10.4.10 Vaccination against SARS-CoV-2 protects from morbidity, mortality and sequelae from COVID19 in patients with cancer

Pinato DJ, Ferrante D, Aguilar-Company J, Bower M, Salazar R, Mirallas O, et al.

Vaccination against SARS-CoV-2 protects from morbidity, mortality and sequelae from COVID19 in patients with cancer. Eur J Cancer [Internet]. 2022;171:64-74. Disponible en: [https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(22\)00276-3/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(22)00276-3/fulltext)



10.4.11 Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study

Pinato DJ, Aguilar-Company J, Ferrante D, Hanbury G, Bower M, Salazar R, et al. Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022;23:865-75. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(22\)00273-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(22)00273-X/fulltext)



10.4.12 COVID-19 Sequelae and the Host Pro-Inflammatory Response: An Analysis From the OnCovid Registry

Cortellini A, Gennari A, Pommeret F, Patel G, Newsom-Davis T, Bertuzzi A, et al. COVID-19 Sequelae and the Host Proinflammatory Response: An Analysis From the OnCovid Registry. JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]. 2022;114:979-87. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/114/7/979/6568023?login=false>



10.4.13 Natural immunity to SARS-CoV-2 and breakthrough infections in vaccinated and unvaccinated patients with cancer

Cortellini A, Aguilar-Company J, Salazar R, Bower M, Sita-Lumsden A, Plaja A, et al. Natural immunity to SARS-CoV-2 and breakthrough infections in vaccinated and unvaccinated patients with cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2022;127:1787-92. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41416-022-01952-x>



**10.4.14 Immune checkpoint inhibitor therapy and outcomes from SARS-CoV-2 infection
in patients with cancer: a joint analysis of OnCovid and ESMO-CoCARE registries**

Cortellini A, Dettorre GM, Dafni U, Aguilar-Company J, Castelo-Branco L, Lambertini M, et al.
Immune checkpoint inhibitor therapy and outcomes from SARS-CoV-2 infection in patients with
cancer: a joint analysis of OnCovid and ESMO-CoCARE registries. *J Immunother Cancer*
[Internet]. 2022;10:e005732. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2022-005732>



10.4.15 Phase-Adjusted Analysis of COVID-19 Outcomes Reveals Reduced Intrinsic Vulnerability and Substantial Vaccine Protection From Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Patients With Breast Cancer

Tagliamento M, Gennari A, Lambertini M, Salazar R, Harbeck N, Del Mastro L, et al. Pandemic Phase-Adjusted Analysis of COVID-19 Outcomes Reveals Reduced Intrinsic Vulnerability and Substantial Vaccine Protection From Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023;41:2800-14. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01667?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed



10.4.16 SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529)-related COVID-19 sequelae in vaccinated and unvaccinated patients with cancer: results from the OnCovid registry.

Cortellini A, Tabernero J, Mukherjee U, Salazar R, Sureda A, Maluquer C, et al. SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529)-related COVID-19 sequelae in vaccinated and unvaccinated patients with cancer: results from the OnCovid registry. *Lancet Oncol* [Internet]. 2023;24:335-46. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00056-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00056-6/fulltext)

