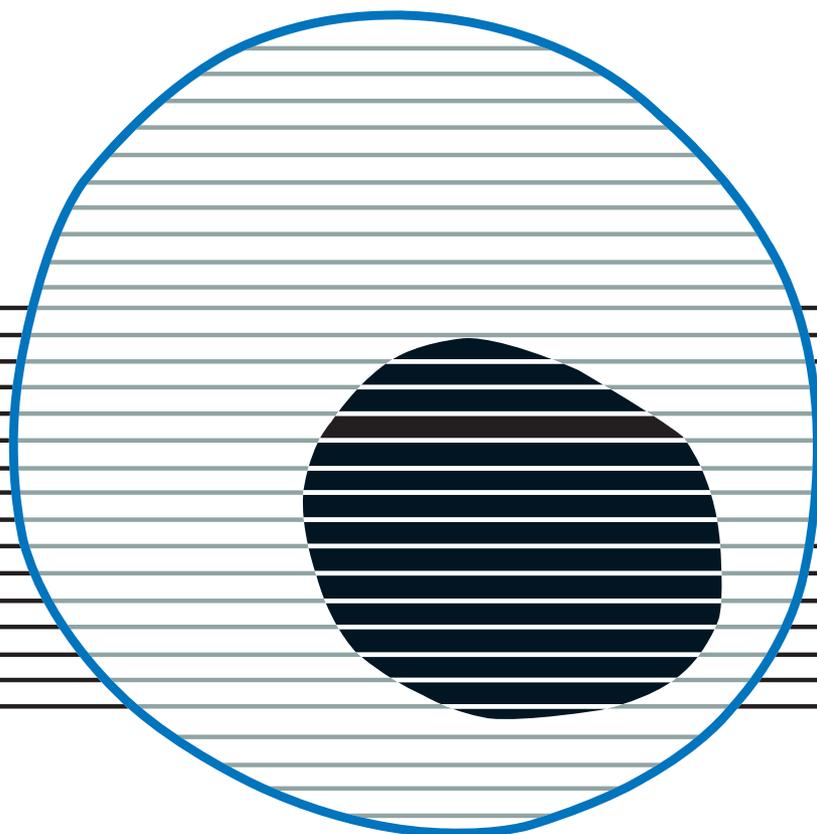


revisiones en

CÁNCER

COVID-19 Y CÁNCER (I)

VOL. 34. NÚM. 2, 2020



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2020. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 34

NÚM. 2

Epidemiología de la infección por COVID-19. Magnitud y cronograma del problema A. Manzano	77
COVID-19. Punto de vista del virólogo J. Reina	82
Impacto de la infección por COVID-19 en la investigación en cáncer J. Fuentes-Antrás, A. Ocaña	90
Tratamiento de la patología respiratoria aguda en el paciente oncológico con infección por COVID-19 C. Aguado de la Rosa	98
Pacientes con cáncer de mama en tratamiento activo e infección por COVID-19 J. I. Chacón	103

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 34

No. 2

COVID-19: epidemiology, importance, and timeline of the pandemic A. Manzano	77
COVID-19. Virologist's point of view J. Reina	82
Impact of COVID-19 infection in cancer research J. Fuentes-Antrás, A. Ocaña	90
Treatment of lung acute disease in cancer patients with COVID-19 infection C. Aguado de la Rosa	98
Breast cancer patients on active treatment and COVID-19 infection J. I. Chacón	103

Epidemiología de la infección por COVID-19. Magnitud y cronograma del problema

A. MANZANO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

En diciembre de 2019 se notificaron una agrupación de casos de neumonías graves en Wuhan, provincia de Hubei (China), que presentaban en común la exposición a un mismo mercado callejero de animales salvajes. A principios de enero se identificó a un nuevo virus de la familia *Coronaviridae*, denominado SARS-CoV-2 por su similitud con el SARS-CoV, responsable de la epidemia respiratoria del 2003, como agente causal. La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 fue denominada COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero de 2020 y, un mes después, se declaró la situación de pandemia. Actualmente, a fecha de 22 de mayo de 2020, se han diagnosticado 234 824 casos en España y 28 628 muertes.

En este artículo actualizaremos la epidemiología del nuevo coronavirus, así como las características de la infección en pacientes con cáncer.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2. COVID-19. Pandemia. Transmisión. Pacientes con cáncer.

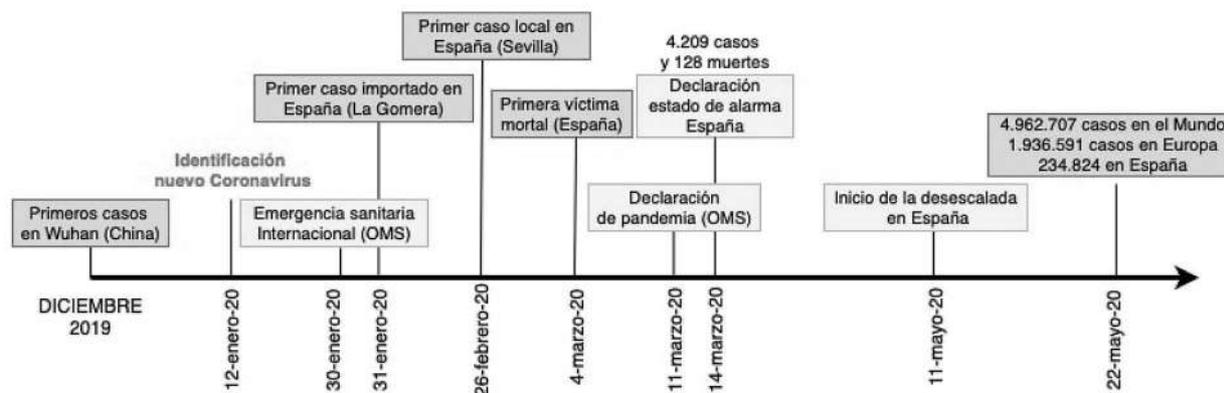
ABSTRACT

In December 2019, a respiratory infectious process of unknown cause was reported in Wuhan (China) related to a common exposure to a seafood and wild animal trade market. By the beginning of January 2020, a new coronavirus was identified as the causative pathogen of this condition and named as “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2), after the coronavirus responsible for the SARS outbreak of 2003, to which it is genetically related. In February 2020, the World Health Organization designated this disease as COVID-19 and one month later pandemic was declared. To date (May 22, 2020), 234,824 cases have been reported in Spain, along with a total of 28,628 deaths.

In this article we will summarize the current epidemiology of the SARS-CoV-2 pandemic as well as the main features of the infection in cancer patients.

KEYWORDS: SARS-CoV-2. COVID-19. Pandemic. Transmission. Cancer patients.

CRONOGRAMA DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2



SARS-COV-2

En diciembre de 2019 se notificó una agrupación de neumonías graves adquiridas en la comunidad en la provincia de Hubei (China) que presentaban en común una exposición reciente a un mercado callejero de animales salvajes (1). A principios de enero de 2020, científicos chinos identificaron a un nuevo beta-coronavirus como el agente causal (2), que posteriormente, en febrero de 2020, fue denominado SARS-CoV-2 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la situación de pandemia (3). Tras las epidemias producidas por SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) en 2003, la gripe H1A1 en 2009 y el MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome*) en 2012, el coronavirus SARS-CoV-2 es el causante de la cuarta gran epidemia de origen viral que afecta al ser humano en el siglo XXI (4).

La secuencia génica del virus, identificada y publicada por las autoridades chinas el 12 de enero de 2020, comparte un 96,2 % de similitud con el coronavirus CoV-RATG13, que afecta a murciélagos, y un 79,5 % con el SARS-CoV. El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario positivo de la familia *Coronaviridae* tipo beta de 29,9 kb (2). Su capacidad de diversificación (tasa de mutación espontánea del virus) es sustancialmente menor que la presentada por el SARS-CoV o el virus de la gripe, aunque han podido identificarse diferentes mutaciones en su secuencia que parecen modular en cierto grado su transmisibilidad y su virulencia (5).

Para la entrada en las células huéspedes, el virus utiliza el receptor de la enzima convertora de angiotensina tipo 2 (ACE2), al igual que el SARS-CoV (6). De las cuatro proteínas virales que forman el SARS-CoV-2, la glicopro-

teína *Spike* (S) es la responsable de esta unión al receptor ACE2 y media la incorporación del ARN viral al interior de la célula huésped a través de sus dos subunidades S1 y S2 (7). El receptor de la ACE2 forma parte crucial del denominado eje renina-angiotensina-aldosterona, que participa, entre otras funciones, en la regulación de la presión arterial y en la homeostasis hidroelectrolítica.

En humanos, el receptor ACE2 se localiza fundamentalmente en el epitelio alveolar pulmonar, los enterocitos del intestino delgado, el sistema cardiovascular, el riñón y el sistema nervioso central, lo que constituyen los principales órganos de replicación del virus. La expresión del receptor de la ACE2 es dependiente de la edad, del sexo y del grupo étnico, y puede estar incrementada en diversas situaciones, como el síndrome metabólico o enfermedades cardiovasculares, lo que podría explicar una mayor virulencia en determinados subgrupos de pacientes con patologías previas (8).

TRANSMISIBILIDAD

Basado en la similitud en la secuencia génica entre el SARS-CoV-2 y el CoV-RATG13, se ha identificado al murciélago como el huésped natural del coronavirus SARS-CoV-2. Existe un huésped intermedio, previo a la infección en humanos, aún desconocido (2) (Fig. 1).

La entrada del virus al ser humano se produce a través de mucosas (nariz, boca y ojos) y piel no íntegra tras el contacto con gotas, secreciones respiratorias y contacto interpersonal estrecho (menor de 2 metros) con una persona infectada (9). A pesar de que han podido aislarse partículas virales de muestras fecales de pacientes infectados, a fecha actual no ha podido demostrarse

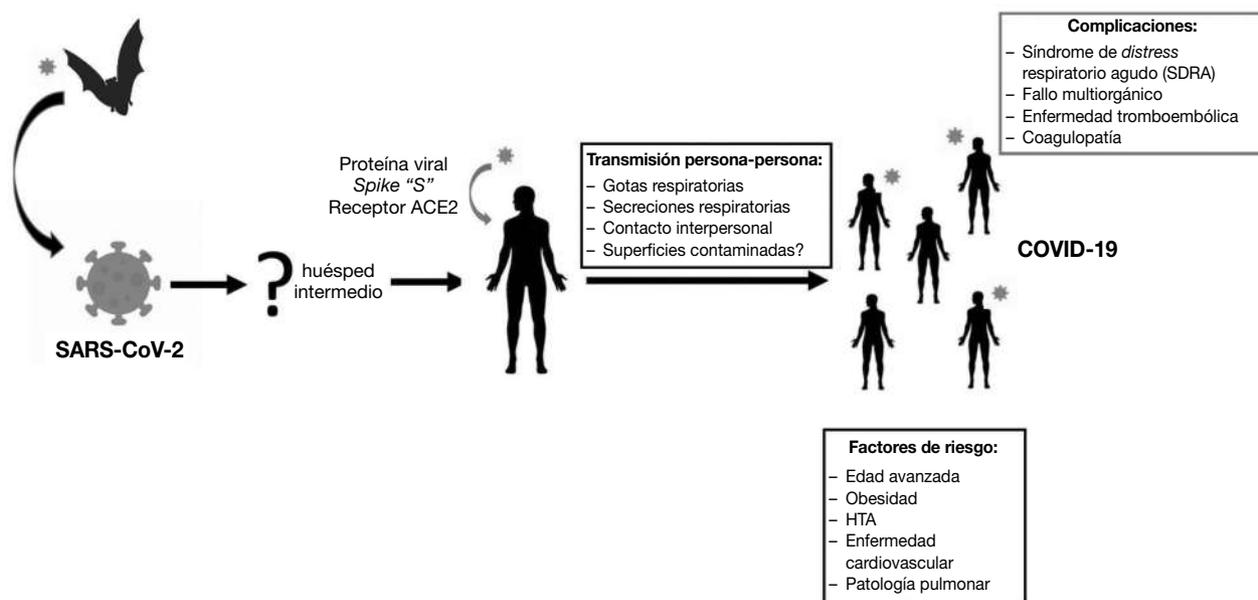


Fig. 1.

un mecanismo de transmisión fecal-oral (10). Asimismo, se ha descrito la persistencia de ARN viral en superficies de fómites durante un tiempo variable de 2-6 días, dependiendo del tipo de superficie, si bien se desconoce la capacidad infectiva real del virus en estas circunstancias (11).

Cada célula infectada puede liberar millones de copias virales, lo que hace que la transmisibilidad del virus sea muy alta, incluso en fases asintomáticas de la infección. El número reproductivo básico (R0) del virus (número promedio de casos nuevos que genera un caso dado a lo largo de un período infeccioso) se sitúa entorno a 2,2 (1,4-6,5), aunque es variable de unos países a otros, en función de la fase de la pandemia y de las medidas de prevención adoptadas (12).

En las primeras fases de pandemia se ha objetivado en los diferentes países una transmisión nosocomial muy importante, responsable de un alto número de nuevos casos de infección (hasta un 14 % de los casos positivos en España habían frecuentado un centro sanitario) y alta tasa de personal sanitario infectado, que en España ha alcanzado un 24,1 % del total de infectados por SARS-CoV-2 (13).

Las recomendaciones de la OMS para el control de la transmisión del SARS-CoV-2 incluyen el lavado de manos con geles hidroalcohólicos o soluciones jabonosas, medidas de higiene respiratoria, uso de mascarillas higiénicas o quirúrgicas y distanciamiento social (14).

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

La infección por SARS-CoV-2 causa un conjunto de síntomas denominado por consenso internacional Enfermedad por Coronavirus 2019 (abreviado del inglés *COroNaVirus Infectious Disease 2019*, COVID-19) (15). La enfermedad engloba un espectro muy variado de signos y síntomas, desde cuadros asintomáticos o paucisintomáticos hasta casos de neumonías graves, síndromes de *distress* respiratorio agudo (SDRA) y fallos multiorgánicos (16). El periodo de incubación es de 5,2 días (2-10), aunque presenta una gran variabilidad dependiendo de cada paciente (17). Según el último informe epidemiológico publicado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en colaboración con el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), la mediana de edad en España se sitúa en los 60 años (46-79), con una afectación similar en ambos sexos (57 % mujeres, 43 % hombres) (18). Las manifestaciones clínicas más frecuentemente descritas son fiebre (88 %), tos (57-67 %), disnea (45 %) y astenia (38 %), aunque hay que tener en cuenta que existe un alto número de pacientes asintomáticos, por lo que la ausencia de algunos de estos síntomas no excluye el diagnóstico. Aproximadamente un 5-25 % de los pacientes presentan sintomatología digestiva (dolor abdominal, diarrea, náuseas o vómitos). Otros síntomas de menor

frecuencia, pero asociados a la infección, son cefalea, anosmia y ageusia o mialgias (16,19-22).

Desde el punto de vista analítico, y al igual que otras viriasis, es característico la presencia de linfopenia con incremento de LDH y de la proteína C reactiva (19-22). En pacientes graves puede observarse también un incremento de parámetros inflamatorios y reactantes de fase aguda (16). Desde el punto de vista radiológico, la mayor parte de los pacientes presenta alteraciones variables en las pruebas de imagen pulmonar (radiología simple y/o tomografía). El patrón más habitual es la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales de tipo intersticial o en vidrio delustrado (19,23).

A pesar de que la mayor parte de los pacientes presentan un curso banal de la enfermedad, aproximadamente un 15-38 % requieren ingreso hospitalario, principalmente por cuadros de SDRA, insuficiencia renal o fallo multiorgánico, y, de ellos, un 4-20 % ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (16,18). Pacientes de edad avanzada y la presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes *mellitus*, obesidad o patología cardiovascular o pulmonar previa son factores de riesgo de una evolución más grave de la enfermedad (16,18).

El 76 % de pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19 presenta al menos un factor de riesgo (18). En pacientes graves se produce una respuesta inflamatoria exacerbada con activación de factores de coagulación conocida con el término “tormenta de citoquinas”, responsable de muchas de las complicaciones que aparecen a partir de la segunda semana de la infección, como el SDRA, fibrosis pulmonar o fenómenos tromboembólicos (24).

A fecha de 22 de mayo de 2020, la tasa de mortalidad de la infección en España se sitúa en un 8,2 %, que es 3-4 veces superior en mayores de 70 años en comparación a pacientes más jóvenes (18).

INFECCIÓN POR COVID-19 EN PACIENTES CON CÁNCER

Gracias al enorme esfuerzo entre profesionales sanitarios de diferentes países, poco a poco existe una mayor información de cómo se comporta el virus en la población oncológica y de qué manera puede tener impacto en el pronóstico y en el tratamiento de nuestros pacientes. El diagnóstico de cáncer, los tratamientos oncológicos y las frecuentes visitas a los centros sanitarios han convertido a los pacientes oncológicos en un subgrupo de pacientes de especial riesgo de contagio.

Estudios epidemiológicos realizados en China y pequeñas series retrospectivas de pacientes oncológicos apoyan un mayor riesgo de infección en estos pacientes, así como un curso más grave de la enfermedad (ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica o muerte) en comparación con pacientes sin cáncer (39 % frente a 8 %) (25,26). La administración de tratamiento oncológico

gico en los 14 días previos a la infección parece asociarse en algunos trabajos a un mayor riesgo de complicaciones y muerte (HR 4,079, $p = 0,037$) (25).

Recientemente se ha publicado la serie más grande hasta la fecha de pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2 ($n = 928$). La población descrita engloba tumores sólidos (82 %) y hematológicos (22 %), con un 30 % de la población mayor de 75 años y un 43 % con enfermedad oncológica activa. De ellos, un 50 % requirió ingreso hospitalario. La mortalidad global en esta subpoblación se situó en un 13 % (y un 23 % en los pacientes que requirieron ingreso hospitalario), identificando como factores independientes de riesgo de muerte a 30 días la edad (OR 1,85), el género masculino (*odds ratio*: OR 1,65), el tabaquismo (OR 1,60), la presencia de 2 o más comorbilidades (OR 4,5), la presencia de enfermedad oncológica activa no controlada (OR 5,20) y el tratamiento combinado con hidroxiquina y azitromicina (OR 2,93). El tipo de tumor y la terapia oncológica recibida no se asociaron en este trabajo a una mayor mortalidad. El 13 % de los pacientes requirieron ventilación mecánica y un 14 %, ingreso en UCI. La mortalidad en UCI fue de un 31 % (27).

Con respecto a datos específicos en población oncológica española, hasta la fecha solo se ha comunicado la experiencia del Hospital 12 de Octubre (Madrid) en el congreso anual de la American Association for Cancer Research (AACR 2020, virtual). En esta serie de 63 pacientes oncológicos con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 que requirieron ingreso, el 40 % desarrolló SDRA y el 25 % falleció durante el ingreso. Los pacientes con afectación primaria o metastásica pulmonar, con ECOG de 2 o superior, con neutropenia severa o con presencia de infiltrados pulmonares al momento del ingreso presentaron una mayor mortalidad (datos no publicados).

A pesar de todos los datos publicados, aún queda mucho por conocer respecto a qué impacto tiene la infección SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer. Las series publicadas ofrecen datos de difícil interpretación debido a la heterogeneidad de la población estudiada (tumores sólidos y hematológicos, pacientes en remisión y en tratamiento activo), así como a las diferencias de los distintos sistemas sanitarios entre países (número de camas de UCI, presión asistencial en el inicio de la pandemia, acceso a tratamientos oncológicos...). A fecha actual, se desconoce cuál es la tasa de seroconversión y la capacidad de nuestros pacientes para generar anticuerpos tras la infección por SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES

La pandemia por SARS-CoV-2 es la cuarta gran epidemia que afecta a seres humanos en el siglo XXI, tras las provocadas por el SARS-CoV, la influenza H1A1 y el MERS.

La transmisión del virus se produce a través de gotas, secreciones respiratorias y contacto estrecho con personas infectadas, con un R0 de aproximadamente 2,2. El virus accede a la célula huésped utilizando el receptor ACE2, que permite la internalización y replicación del ARN viral en tejidos que expresan el receptor, principalmente pulmones. La enfermedad que genera el SARS-CoV-2, denominada por consenso COVID-19, engloba un número variable de cuadros clínicos, desde cuadros poco sintomáticos y de curso banal, hasta cuadros graves de SDRA o fallos multiorgánicos. La edad avanzada y la presencia de comorbilidades son factores de riesgo de una mayor mortalidad.

Los pacientes con cáncer constituyen un subgrupo de pacientes con riesgo aumentado de contagio. La presencia de enfermedad activa oncológica no controlada, el ECOG en el momento de la infección o la administración de tratamiento en los 14 días previos a la infección pueden constituir factores de riesgo para una evolución más agresiva de la infección en pacientes con cáncer.

CORRESPONDENCIA:

Aránzazu Manzano
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
Calle del Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: aranzazu.manzano@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565-74.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020;91(1):157-60.
- Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018;23(2):130-7.
- Wu D, Zou S, Bai T, et al. Poultry farms as a source of avian influenza A (H7N9) virus reassortment and human infection. *Sci Rep* 2015;5:7630.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8.
- Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res* 2019;105:93-116.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and Pathophysiology of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020 [Epub ahead of print].
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382(13):1199-207.
- Yeo C, Kaushal S, Teo D. Enteric Involvement of Coronaviruses: Is Faecal-Oral Transmission of SARS-CoV-2 Possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(4):335-7.

11. Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of Coronaviruses on Inanimate Surfaces and Their Inactivation With Biocidal Agents. *J Hosp Infect* 2020;104(3):246-51.
12. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. Version 2. *J Travel Med* 2020;27(2):taaa021.
13. Informe sobre la situación de COVID-19 en personal sanitario en España (21-05-2020) [consultado: 22 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.iscii.es>
14. Medidas de protección básica [consultado: 22 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int>
15. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus that Causes it [consultado: 22 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int>
16. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
17. Jan H, Faisal S, Khan A, et al. COVID-19: Review of Epidemiology and Potential Treatments Against 2019 Novel Coronavirus. *Discoveries* 2020;8(2):e108.
18. Informe sobre la situación de COVID-19 en España (Informe COVID-19 no 32. 21 de mayo de 2020) [consultado: 22 de mayo de 2020]. Disponible en: www.iscii.es
19. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101623.
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20.
21. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-9.
22. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-13.
23. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;295(1):202-7.
24. Ye Q, Wang B, Mao J. The Pathogenesis and Treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607-13.
25. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020;S0923-7534(20):36383-3.
26. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-7.
27. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020 [Epub ahead of print].

COVID-19. Punto de vista del virólogo

J. REINA

Unidad de Virología. Hospital Universitario Son Espases. Facultad de Medicina de la Universitat Illes Balears. Palma de Mallorca

RESUMEN

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía de etiología desconocida. Una semana después se aisló en estos pacientes un nuevo coronavirus, designado inicialmente como 2019-nCoV y, posteriormente, SARS-CoV-2.

Este es un nuevo virus que está mucho más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos que del SARS humano. El nuevo virus infecta y se replica en los neumocitos y macrófagos del parénquima pulmonar en los que reside el receptor celular ACE-2. El diagnóstico debe realizarse mediante una RT-PCR que detecte alguno de los tres genes principales del virus (E, RpRd o N). Esta técnica es la que se considera de referencia. La detección de anticuerpos (IgM e IgG) también puede ser útil en el diagnóstico agudo y de inmunidad. No se recomienda el empleo rutinario de técnicas de detección antigénica por su baja sensibilidad. No se dispone de antivirales específicos ni vacuna.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2. Epidemiología. Síntomas clínicos.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son un grupo muy amplio de virus de distribución universal capaces de infectar al ser humano, pero sus principales huéspedes naturales preferentes lo constituyen multitud de especies animales (mamíferos y aves), en los que producen gran variedad de enfermedades. Como consecuencia de ello, debe considerarse la infección humana como una zoonosis; es decir, adquirida por contacto con algún animal infectado.

Los primeros coronavirus humanos (229E y OC43) fueron descritos por primera vez en 1966 a partir de las secreciones nasales de un paciente con rinitis (1,2).

ABSTRACT

On December 31, 2019, an outbreak of pneumonia of unknown etiology was detected in the city of Wuhan (China). A week later, a new coronavirus was isolated in these patients, initially designated as 2019-nCoV and later as SARS-CoV-2.

This is a new virus that is much closer genetically to bat coronaviruses than to human SARS. The new virus infects and replicates in the pneumocytes and macrophages of the lung parenchyma in which the cellular ACE-2 receptor resides. The diagnosis must be made by means of an RT-PCR that detected any of the three main genes of the virus (E, RpRd or N); this technique being considered a reference. Antibody detection (IgM and IgG) can also be useful in acute diagnosis and immunity. The routine use of antigen detection techniques is not recommended due to its low sensitivity. No specific antivirals or vaccine are available.

KEYWORDS: SARS-CoV-2. Epidemiology. Clinic symptoms.

Los incluidos en el grupo de los alfa-coronavirus, como el 229E (1a) y el NL63 (1b, 2004), producen infecciones respiratorias leves o moderadas, al igual que algunos de los miembros del grupo beta-coronavirus, como el OC43 (2a) y el HKU1 (2a, 2005) (Fig. 1). Estas infecciones respiratorias se presentan preferentemente durante la temporada invernal y afectan por igual a niños y a adultos.

Además de estos coronavirus, hasta 2019 se conocía la existencia de dos coronavirus nuevos que también habían infectado de forma epidémica a la población humana. Así, el SARS-CoV (beta-coronavirus, 2b), causante del *severe acute respiratory syndrome*, apareció en 2002 en la provincia china de Guangdong y se extendió por todo

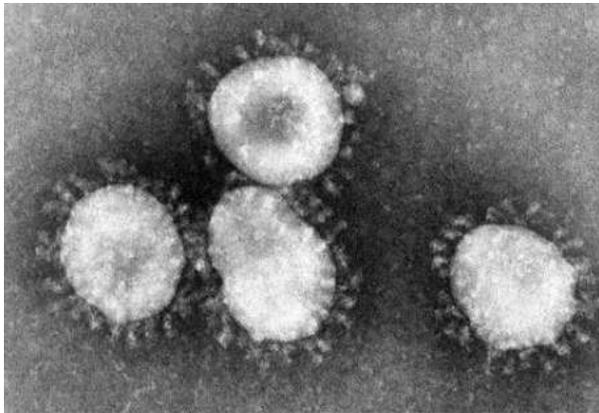


Fig. 1. Imagen de microscopía electrónica del SARS-CoV-2 en la que se observan las espículas de la envoltura que le dan un aspecto de corona.

el sudeste asiático. El último caso confirmado fue en septiembre de 2003. Este virus infectó a unas 8000 personas y causó 774 fallecimientos (tasa de letalidad del 9,5 %). Su índice de contagio (R_0) presentó un valor cercano al 4, lo que facilitó su rápida expansión (3,4).

En 2012 apareció en Oriente Medio un nuevo coronavirus que causó procesos respiratorios graves (*middle east respiratory syndrome*) y que fue designado como MERS-CoV (beta-coronavirus, 2c). En todos los casos en que está implicado este virus puede encontrarse un vínculo epidemiológico con la península arábiga, aunque un importante brote se exportó a Corea del Sur (5,6). A diferencia del SARS-CoV, el MERS-CoV sigue circulando en la actualidad y presenta una tasa de letalidad cercana al 35 % y un R_0 no superior a 1 y, por ello, no ha mostrado una capacidad de difusión excesiva, confinado a la zona geográfica de origen (3-6).

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía de etiología desconocida que fue rápidamente comunicado a la OMS. Una semana después, el 7 de enero de 2020, se aisló de estos pacientes un nuevo coronavirus, designado inicialmente como 2019-nCoV (7,8). El 11 de febrero de 2020 la OMS estableció el nombre de la enfermedad como COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) y se designó provisionalmente al coronavirus causante como SARS-CoV-2 (1). Los estudios de reconstrucción genética ancestral realizados por Li y cols. (9) en 12 secuencias genómicas humanas del nuevo virus parecen indicar que este virus ya circulaba por Wuhan el 9 de noviembre de 2019, aunque con un intervalo de credibilidad del 95 %, que lo sitúa entre el 25 de septiembre y el 19 de diciembre de 2019. De este modo, el mercado y la posible presencia de superpropagadores determinaron la rápida difusión y expansión del virus entre los que se encontraban en esas instalaciones.

Puede considerarse que nos encontramos frente a la tercera epidemia/pandemia zoonótica causada por un

coronavirus en el siglo XXI. Por ello, la OMS declaró el 30 de enero de 2020 que se trataba de una emergencia internacional de salud para que todos los países se prepararan para la enfermedad (1,7,8,10).

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SARS-COV-2

Los coronavirus son unos virus redondeados de unos 120-160 nm de diámetro rodeados de una envoltura lipídica externa derivada de la membrana citoplasmática de la célula que infectan. Reciben su nombre de "corona" por el aspecto que presentan en microscopía electrónica, en la que el gran tamaño de la proteína externa o espícula les confiere un aspecto de corona alrededor del cápside del virus (Fig. 1).

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus que pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Coronavirus* y al subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus, beta-2b) y, dentro de ellos, al clado o linaje 2, que está mucho más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos (BatsCoV) que al del SARS humano (Fig. 2). El genoma del SARS-CoV-2 está formado por un ARN de una sola cadena (monocatenario) de unos 30000 nucleótidos y seis ORF (*open reading frames*), idénticos al resto de coronavirus, que codifican las proteínas del nucleocápside (N), de la envoltura lipídica (E), de la membrana (M) y de la espícula externa (S), además de varios genes adicionales de carácter regulador (7,8) (Fig. 3).

La mayoría de estos genes solo presentan una homología del 80 % con el antiguo virus SARS-CoV; sin embargo, los genes implicados en la replicación (ORF1a y b) presentan una homología del 94 % con este virus (3,11-13). A pesar de ello, la secuenciación completa de los genomas de los coronavirus detectados en pacientes, y especialmente el gen de la ARN-polimerasa ARN-dirigida (RpRd, gen ORF 1b) y el gen S, muestran que las cepas humanas constituyen un linaje distinto del SARS-CoV, pero muy cercano al linaje detectado en algunos murciélagos (BatCoV RaTG13). La proteína S del nuevo coronavirus presenta < 75 % de semejanza con la de los otros coronavirus conocidos, pero una identidad del 93 % con la procedente del coronavirus del murciélago anterior. Estas semejanzas genéticas parecen confirmar el origen del SARS-CoV-2, que sería algún murciélago salvaje del sudeste asiático. Según Zhou y cols. (8,12), este coronavirus sería un recombinante genético entre una cepa de murciélago (80-85 %) y el de otra especie animal (quizás el del huésped intermediario).

La proteína S de la superficie de los coronavirus es la encargada de su unión al receptor celular y del proceso de fusión con este, lo que determina el tropismo y la capacidad de transmisión en un nuevo huésped, además de ser el antígeno inmunodominante, por ser el más externo, y el reconocido más intensamente por el sistema

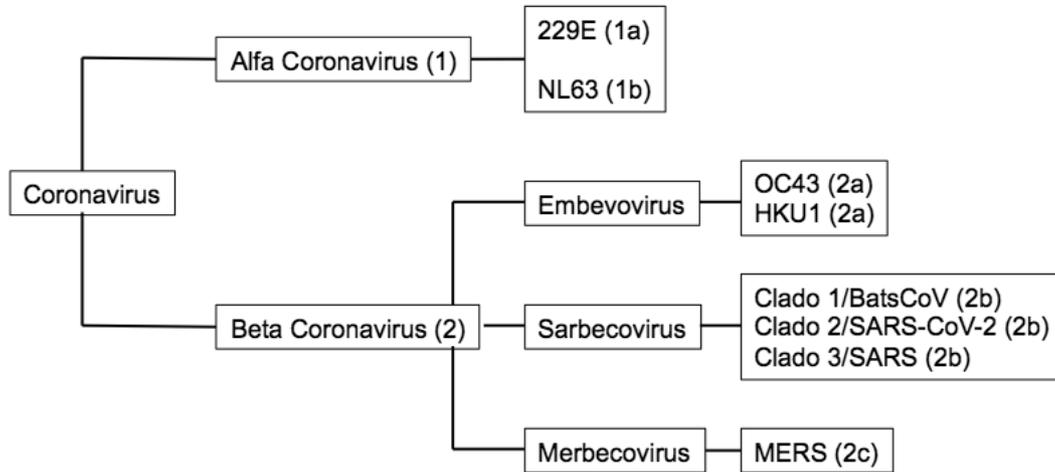


Fig. 2. Clasificación taxonómica simplificada de los coronavirus humanos y relacionados (murciélagos, BatsCoV).

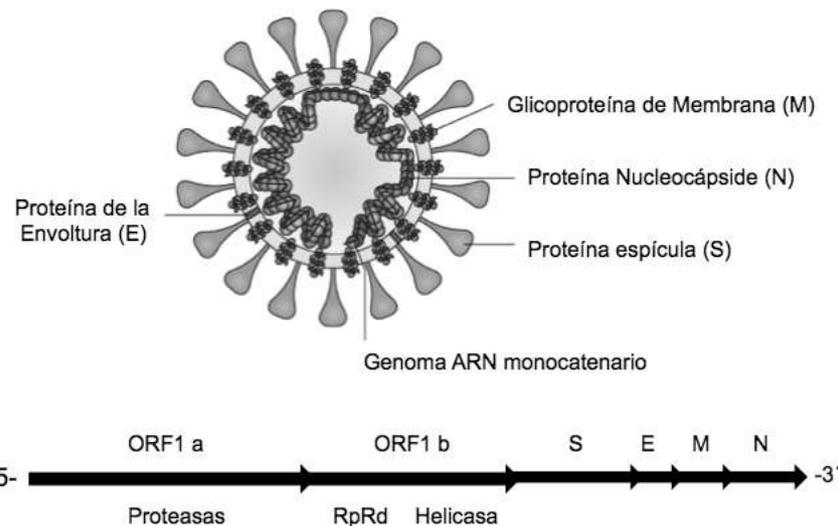


Fig. 3. Estructura esquemática general de los coronavirus humanos y de su organización genómica con las cuatro principales proteínas (modificado de Cui y cols.) (16).

inmune del huésped (14,15). Para que la proteína S pueda ejercer su función debe ser previamente hidrolizada (es decir activada) por las proteasas locales tisulares (pulmonares), dando lugar al fragmento S1, responsable de la unión al receptor, y al fragmento S2, responsable del proceso de fusión. A pesar de que el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 se encuentran en diferentes linajes genéticos, poseen alrededor de 50 aminoácidos conservados en la posición S1, mientras que la mayoría de los procedentes de murciélagos muestran importantes variaciones antigénicas en esta zona sensible (11,16).

La capacidad de la proteína S1 para unirse a la célula se localiza en su dominio C-terminal. Los estudios filogenéticos de esta zona han demostrado que la perteneciente al SARS-CoV-2 es casi idéntica a la del SARS-CoV

y está mas alejada de la cepa homóloga del murciélago, lo que hace pensar en un proceso evolutivo de adaptación a los receptores de las células humanas siguiendo el mismo proceso que hizo el SARS-CoV en 2002 (11). Al igual que muchos otros virus con genoma ARN, la tasa de mutación de los coronavirus es de 10^{-4} sustituciones nucleotídicas por posición, que se produce básicamente en los primeros ciclos replicativos. Por esta razón se les considera como cuasiespecies; es decir, poblaciones genéticas heterogéneas con elevada plasticidad evolutiva y adaptativa (11,16). Por ello, es sorprendente que las secuencias genéticas de los SARS-CoV-2 de diferentes pacientes sean absolutamente idénticas (99,9 %). Este dato sugiere que este nuevo coronavirus se originó de una única fuente en un período de tiempo muy corto y fue

detectado de forma muy precoz en los primeros días de su diseminación humana (9,11,14-17).

En el estudio realizado por Tang y cols. (18) sobre más de 100 secuencias genéticas del SARS-CoV-2 se ha demostrado la existencia inicial de dos variantes o tipos genómicos denominados S y L. Se postula que la variante S, algo más corta, podría ser la original iniciadora de la epidemia y procedente del huésped intermedio, mientras que la variante L evolucionó a partir de la anterior y representaría la forma genómica adaptada a la especie humana. Al inicio de la epidemia existía un ligero predominio de la forma S, pero a mediados de enero la variante L representaba el 70 % de las detectadas en los pacientes. Se ha postulado que esta variante se ha convertido en predominante por su mayor capacidad de transmitirse o de replicarse a nivel celular humano (18).

El SARS-CoV-2 infecta y se replica de forma eficiente en los neumocitos, macrófagos y células dendríticas de las partes más profundas del parénquima pulmonar en las que reside el receptor celular ACE2 (*angiotensin converting enzyme II*), que es utilizado por este virus para unirse a estas células e iniciar el proceso infeccioso (7,11,16). Este receptor celular es el mismo que utilizó el SARS-CoV para infectar al ser humano, de modo que la patofisiología del nuevo coronavirus a nivel pulmonar probablemente sea muy parecida, con un predominio evidente de las neumonías graves y baja afectación del tracto respiratorio superior (19-21). Diferentes estudios han demostrado la presencia de este receptor ACE2 en otros territorios corporales, como el corazón, el intestino, el riñón y la vejiga urinaria (22) y, más recientemente, a nivel cerebral (23). Este hecho podría explicar alguna de las manifestaciones clínicas de la infección, aunque no ha podido comprobarse que en estos territorios existan las proteasas capaces de activar a la proteína S del nuevo coronavirus y a pesar de que se ha observado que esta proteína posee un punto de corte o activación diferente al descrito en el SARS-CoV que le permite ser activado por las denominadas proteasas transmembrana de serina o furina-like, que sí están ampliamente distribuidas en las células de estas zonas orgánicas (22,23).

Existe escasa información sobre la situación de la inmunidad innata en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2. En un primer estudio de Wuhan sobre 99 casos se observó un aumento de los neutrófilos totales (38 %), linfopenia (35 %), aumento de la IL-6 sérica (52 %) y de la proteína-C reactiva (84 %). Los pacientes que ingresaban en la UCI presentaban niveles plasmáticos elevados de citoquinas, tales como IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF-alfa (24). Todos estos datos parecen sugerir la participación directa de un proceso proinflamatorio en la progresión y en la gravedad de la enfermedad. Este mismo aumento de citoquinas ya se había observado en las infecciones causadas por el SARS-1 y el MERS (24,25). Los diferentes estudios han mostrado que los coronavirus están especialmente adaptados para evadir el sistema

inmune del huésped y dificultar su respuesta. Este hecho explicaría el largo período de incubación (2-14 días) comparado con la gripe (1-4 días). Este largo período se debería probablemente a sus propiedades evasoras y su capacidad para escapar de la detección por el sistema inmune en las primeras etapas de la infección (24).

Por otro lado, se ha comprobado, de acuerdo con la afinidad de la proteína S1 por el receptor ACE2, que el nuevo coronavirus no es capaz de infectar a la civeta (intermediario del SARS-CoV) ni tampoco a los ratones, por lo que no podrán utilizarse como modelos experimentales, salvo que se modifiquen genéticamente. Los animales que sí han mostrado capacidad para ser infectados por el SARS-CoV-2 son los cerdos, los hurones, los gatos y los primates no humanos, de modo que podrían ser huéspedes intermediarios y/o modelos de experimentación (9,14,15,17).

RESERVORIO Y HUÉSPED INTERMEDIO

De acuerdo con los conocimientos obtenidos con los coronavirus causantes del SARS y el MERS, también el SARS-CoV-2 debería presentar como reservorio natural alguna de las múltiples especies de murciélagos que habitan el sudeste asiático, o quizás en la profundidad de África, de la que proceden los anteriores. Los análisis genéticos y filogenéticos han mostrado su elevada relación con varios coronavirus de estos mamíferos y muy estrechamente con los relacionados con el causante del SARS (3,4,7,26).

A pesar de la importancia de los murciélagos en la biología evolutiva de los coronavirus, en el caso del SARS-CoV-2 no parece que se haya producido el paso directo desde este animal al ser humano (8). Las principales razones que apoyan este hecho son que: a) el brote se inició a finales de diciembre de 2019, periodo en el cual la mayoría de especies de murciélagos de la región de Wuhan están hibernando; b) según los epidemiólogos chinos, en el mercado de Huanan (Wuhan) no se encontraron ni se vendían murciélagos, ya que era de pescado y mariscos, aunque sí se encontraron otros mamíferos convencionales; c) la identidad de la secuencia genética del SARS-CoV-2 y su homóloga bat-SL-CoVZC45 es inferior al 90 %, lo que indica que forma una rama filogenética distinta del humano, por lo que este virus del murciélago y su semejante (bat-SL-CoVZC21) no pueden considerarse como los ancestros directos del humano; y d) en los coronavirus previos causantes de epidemias humanas siempre pudo encontrarse un huésped intermedio, por lo que en este caso también debe existir (11,17).

Dos especies animales parecían ser los candidatos a huésped intermedio: algunas serpientes o un mamífero con escamas denominado pangolín. El estudio de Ji y cols. (15) ha postulado que el nuevo coronavirus

es una cepa recombinante entre una procedente del murciélago y otra de algunas especies de serpiente de la zona epidémica y que la zona afectada corresponde a los nucleótidos 21.500-24.000 del gen que codifica la proteína S1 (determinante del tropismo humano). La secuencia de este reptil le habría permitido al nuevo virus adquirir la capacidad para infectar al ser humano. Sin embargo, es la primera vez que se describen a las serpientes como huéspedes de los coronavirus, y el análisis de Robertson y cols. (23) no confirma los hallazgos previos (17). Por otro lado, Lam y cols. (27), mediante análisis metagenómicos, han descrito por primera vez la presencia de secuencias genéticas en el pangolín de Malasia (*Manis javanica*), filogenéticamente relacionadas con el SARS-CoV-2, especialmente en la secuencia que codifica la proteína S de unión al receptor ACE2 celular. Estos autores consideran que este mamífero debería ser considerado como el huésped intermediario y retirarlo de los mercados para prevenir nuevas transmisiones zoonóticas.

DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

Actualmente, las pruebas de amplificación genómica o de ácidos nucleicos (RT-PCR), la tomografía computarizada (TAC) y algunos parámetros hematológicos son las herramientas principales que se utilizan para el diagnóstico clínico de la infección por el SARS-CoV-2. El diagnóstico específico de la infección por este virus debe realizarse mediante una RT-PCR en tiempo real que detecte las dianas propias de este virus (preferentemente los genes E y NP), junto al gen común de la ARN-polimerasa (RpRd) (28). La RT-PCR permite realizar no solo el diagnóstico inicial, es la técnica que más precozmente detecta el virus (2-3 días de la infección), el seguimiento (carga viral) y su cinética replicativa en cada paciente. En estos momentos se considera que es la técnica diagnóstica de referencia de mayor sensibilidad y especificidad, siempre que la muestras respiratorias (aspirado nasofaríngeo u otras) o de otro tipo (heces, sangre u orina) se recojan de forma adecuada. Se recomienda, además, para el cribado de las personas asintomáticas, monitorización de los contactos y la vigilancia activa de nuevos casos (28,29).

Se ha observado que la RT-PCR puede permanecer positiva hasta 30 días en personas en las que la sintomatología ya ha desaparecido. Por ello debe valorarse de forma individualizada el proceso del fin del aislamiento de estos pacientes mientras mantengan el positivo en esta prueba. Debe recordarse que lo que detecta es tan solo una parte del genoma del virus, de modo que no podemos saber con total seguridad si el virus posee capacidad replicativa o infectiva, aunque se ha comprobado que en ausencia del virus no hay contagiosidad. La presencia del virus en la orofaringe con elevada carga viral, incluso

antes de la aparición de los síntomas, aunque sin una demostrada capacidad replicativa en esta zona, es la que determina su transmisibilidad, evidentemente asociada a los mecanismos que facilitan la expansión de los mismos, como la tos, estornudo y expectoración, sin olvidar el importante papel del contacto directo a través de las manos u otros fómites de la persona infectada (9,17).

Zou y cols. (30) han analizado la carga viral del SARS-CoV-2 en la faringe y en las fosas nasales de personas sintomáticas y no sintomáticas y han observado que las cargas más elevadas se detectan a partir del momento de inicio de los síntomas y que es algo mayor en las fosas nasales. Es especialmente relevante el dato de que la carga viral de las personas asintomáticas es muy similar a la de los sintomáticos y puede persistir en algunas ocasiones hasta 5 días, lo que apoya la posible transmisión eficiente de este tipo de personas. En otro estudio se ha comprobado que la carga viral es más elevada en las personas de > 70 años y en la enfermedad grave, además de prolongarse la excreción viral un mayor número de días, probablemente debido a la disminución de la respuesta inmune innata de estas personas (31).

Un estudio realizado por Zhang y cols. (29) ha confirmado la presencia del SARS-CoV-2 en la faringe, heces y sangre, de modo que podría transmitirse por estas tres rutas, aunque su presencia se ha detectado solo por biología molecular y no puede asegurarse su capacidad infectiva en un nuevo huésped. También han observado cómo en pacientes con frotis faríngeo negativo podía detectarse el virus en las heces, especialmente a los 4-5 días del inicio de la sintomatología, produciéndose un paso secuencial oro-fecal. Según estos autores, no podría descartarse la infección con solo un frotis faríngeo negativo, aunque la vía aérea sigue siendo la principal ruta de transmisión del virus (29).

A pesar de su elevada eficacia, este tipo de pruebas genómicas pueden presentar algunas limitaciones: tiempos de respuesta largos (generalmente se tardan unas 3-4 horas en la obtención de los resultados) y una realización complicada, ya que requieren de laboratorios certificados, equipos costosos y técnicos capacitados para su realización e interpretación y, además, como ya se ha mencionado, pueden presentar resultados falsos negativos si las muestras no se obtienen de forma adecuada. Todas estas limitaciones hacen que la RT-PCR, aunque sea la adecuada para el diagnóstico y la detección de pacientes con sospecha clínica, precise complementarse con otras pruebas. Por lo tanto, existe la necesidad de disponer de una prueba rápida, fácil de usar, sensible y precisa para identificar rápidamente a los pacientes infectados de SARS-CoV-2 para prevenir la transmisión del virus y asegurar el tratamiento oportuno de los pacientes (28,29).

La detección de anticuerpos específicos frente al SARS-CoV-2 en la sangre del paciente es una buena opción para un diagnóstico rápido, simple y altamen-

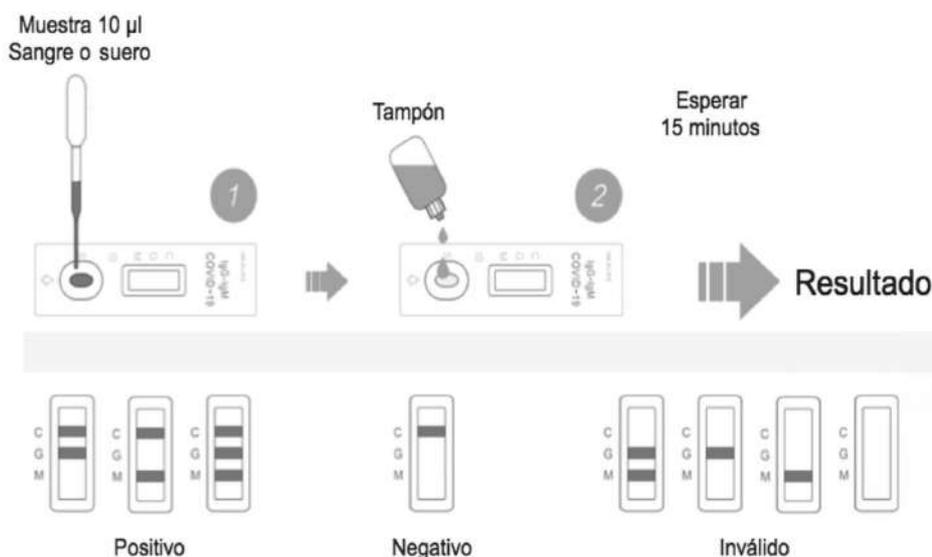


Fig. 4. Esquema de un test rápido serológico para la detección de anticuerpos IgG e IgM frente al SARS-CoV-2 (modificado de Biogen, España).

te sensible (Fig. 4). Es ampliamente aceptado que la IgM proporciona la primera línea de defensa durante las infecciones virales, antes de la generación de respuestas de IgG adaptativas y de alta afinidad que son importantes para la inmunidad a largo plazo y la memoria inmunológica. Se ha observado que, después de la infección por SARS, el anticuerpo IgM puede detectarse en la sangre del paciente a los 3-6 días después de la infección, mientras que la IgG puede detectarse después de 8 días. Dado que el SARS-CoV-2 pertenece a la misma familia, se asume que su proceso de generación de anticuerpos es similar, y la detección de anticuerpos IgG e IgM es un marcador de infección. Además, la detección de anticuerpos IgM tiende a indicar una exposición reciente (se postula que permanecen positivos solo durante 30 días), mientras que la detección de anticuerpos IgG indica la exposición al virus hace algún tiempo (infección pasada) y, probablemente, permanecerán presentes a lo largo de la vida (inmunidad duradera). Por lo tanto, la detección rápida de anticuerpos IgM e IgG puede aportar valor al diagnóstico y al tratamiento de la enfermedad COVID-19. La serología podría ser útil para conocer los casos asintomáticos y para los estudios de seroprevalencia dentro de una población determinada (32-34).

En la actualidad ya se ha diseñado un diagnóstico serológico (ELISA para IgG e IgM) utilizando la nucleoproteína (NP) del coronavirus del murciélago, que presenta una identidad genética del 92 % y no muestra reacción cruzada con la del resto de coronavirus (11,13,28). Los resultados demuestran que el 94,8 % de los pacientes presentaba IgM e IgG positivas de forma simultánea en el momento del estudio serológico y que a los 5 días del inicio de la clínica el 50 % de los pacientes ya presen-

taba una IgG-positiva y a los 14 días, el 100 % (28,29). Sin embargo, parece que en el futuro el mejor antígeno para detectar la máxima sensibilidad de los estudios serológicos se obtendrá con la utilización de la proteína S del SARS-CoV-2, ya que es la proteína más externa del virus y la que induce la máxima respuesta inmunológica; además, se ha observado *in vitro* que los anticuerpos dirigidos contra esta proteína poseen capacidad de neutralizar al virus e impedir la infección de nuevas células (32-34). Sin embargo, debe recordarse que la sensibilidad y la especificidad de los ensayos serológicos son variables y dependen del antígeno utilizado y del sistema de lectura. De este modo, los test rápidos (inmunoquimografía) poseen una menor sensibilidad que la serología convencional (enzimoinmunoensayos [ELISA] o quimioluminiscencia), actualmente ya utilizada en la rutina diagnóstica (33,34).

Aunque no existen muchos estudios sobre la utilidad de la detección de antígenos propios del virus en las muestras respiratorias, sí parece demostrado que presentan mayor sensibilidad en muestras nasales debido a la mayor carga viral presente en ella. Estas pruebas se basan en la detección de alguna de las proteínas del virus obtenidas tras un proceso de lisis y purificación (Fig. 5). Por lo tanto, su eficacia va a variar ampliamente entre las diferentes alternativas comerciales, aunque experiencias previas con otros virus, como el de la gripe, predicen sensibilidades entre el 30-40 %. En un reciente estudio comparativo en el que se detectaba como antígeno viral la proteína N (nucleocápside), cuando la RT-PCR era positiva a < 40 Ct (baja carga viral), la sensibilidad era tan solo del 68 %, aunque la especificidad era del 100 %. Pero en las muestras de alta carga (Ct < 30), la sensibilidad alcanzó al 98 %,

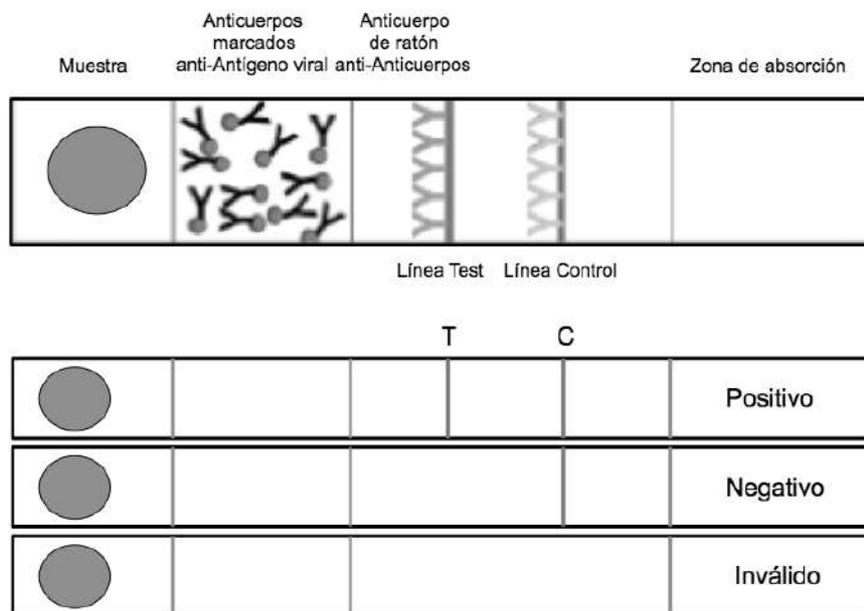


Fig. 5. Esquema de un test rápido para la detección antigénica frente al SARS-CoV-2 (modificado de Diao y cols.) (35).

manteniendo la especificidad del 100 % (35). Además, en este estudio pudo detectarse la presencia de este mismo antígeno en el 73,8 % de las orinas de pacientes positivos en muestras respiratorias (35).

Debido, por lo tanto, a estas discrepancias y a la variabilidad analítica de las técnicas rápidas de detección antigénica, es muy importante analizar previamente su sensibilidad y su especificidad antes de utilizarlas de una forma rutinaria. Tanto las técnicas serológicas rápidas como las antigénicas (individuales) presentan, además, el inconveniente de no permitir el estudio de gran cantidad de muestras de forma simultánea y no pueden aplicarse para estudios de seroprevalencia para el diagnóstico de confirmación, por lo que la interpretación de todas estas pruebas debe seguir los protocolos establecidos por las autoridades sanitarias (36).

Existe también la posibilidad de utilizar como metodología diagnóstica el aislamiento de este virus en cultivos celulares utilizando las líneas Vero y Huh7. El efecto citopático se detecta a los 3 días de incubación y puede detectarse mediante una inmunofluorescencia dirigida contra la NP (19). Sin embargo, para utilizar los cultivos celulares es preciso disponer de medidas extremas de bioseguridad que no están al alcance de todos los laboratorios. Podrían ser útiles en aquellos pacientes que a pesar de la mejoría clínica total siguen presentando una RT-PCR positiva durante un largo período de tiempo. En este caso, el no aislamiento del SARS-CoV-2 en el cultivo celular indicaría la presencia de fragmentos genómicos y ausencia de virus replicativo e infectivo, con lo que la capacidad de contagio sería mínima.

Finalmente, en la actualidad, y ante la ausencia de una vacuna, la única alternativa que puede utilizarse en los pacientes es el tratamiento con fármacos antivirales. Inicialmente se han estudiado, tanto *in vitro* como en modelos animales, fármacos tales como la ribavirina, el interferón y la combinación lopinavir-ritonavir; sin embargo, la eficacia de todos ellos es muy controvertida (37).

Los análogos de los nucleótidos son una buena alternativa en algunas infecciones víricas. Entre ellos, destaca el remdesivir (GS-5734), que ha mostrado eficacia terapéutica en las infecciones causadas por el virus ébola, Nipah y por los coronavirus SARS y MERS (38,39). Los datos de seguridad y biodisponibilidad obtenidos en los pacientes de ébola pueden ser la base para su utilización en humanos infectados por el SARS-CoV-2. En estos momentos se han iniciado en China varios ensayos clínicos para establecer su eficacia tanto en pacientes no hospitalizados como en casos graves con ingreso hospitalario (38-40).

Estamos, pues, frente al reto que nos ofrece una nueva pandemia de infección respiratoria aguda causada por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. Todavía desconocemos muchos aspectos virológicos, epidemiológicos y clínicos de esta infección, por lo que a medida que aparezcan nuevos estudios podremos ir actualizando nuestro conocimiento. Una vez más nos enfrentamos a una nueva pandemia viral sin antivirales específicos ni vacuna, y de nuevo solo las recomendaciones epidemiológicas clásicas (aislamiento, vigilancia y seguimiento) permitirán hacerle frente como ha ocurrido en otras situaciones parecidas.

CORRESPONDENCIA:

Jordi Reina
 Unidad de Virología
 Hospital Universitario Son Espases
 Carretera de Valldemossa, 79
 07120 Palma de Mallorca
 e-mail: jorge.reina@ssib.es

BIBLIOGRAFÍA

- Guarner J. Three emerging coronaviruses in two decades. *Am J Clin Pathol* 2020. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa029
- Liu SL, Saif L. Emerging viruses without borders: the Wuhan coronavirus. *Viruses* 2020;12:130. DOI: 10.3390/v12020130
- Velavan TP, Meyer CG. The Covid-19 epidemic. *Trop Med Int Health* 2020. DOI: 10.1111/TMI.13383
- Hui DS, Azhar EI, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health. The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020;91:264-6. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009
- Editorial. Emerging understandings of 2019-nCoV. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30186-0
- Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020;12:135. DOI: 10.3390/v12020135
- Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMe2001126
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.01.22.914952
- Li X, Zai J, Wang X, et al. Potential of large "first generation" human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020;1-7. DOI: 10.1002/jmv.25693
- Thompson RN. Novel coronavirus outbreak in Wuhan, China, 2020: intense surveillance is vital for preventing sustained transmission in new locations. *J Clin Med* 2020;9:498. DOI: 10.3390/jcm9020498
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
- Chan J, Yuan S, Kok K, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30154-9
- Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
- Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus 2019-nCoV may boost cross-species transmission from snake to human. *J Med Virol* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25682
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Rev* 2019;17:181-92. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A novel coronavirus emerging in China. Key questions for impact assessment. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMp2000929
- Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Nat Sci Rev* 2020. DOI: 10.1093/nsr/nwaa036/5775463
- Xu Z, Wang Y, Zhang J, et al. Pathological findings of COVID-19 associate with acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30076-X
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- Chen Zhou M, Dong X, Qu F, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7
- Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RAN-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2020. DOI: 10.12932/AP-200220-0772
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;180:1-12. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
- Jiang S, Shi ZL. The first disease X is caused by a highly transmissible acute respiratory syndrome coronavirus. *Virologia Sinica* 2020. DOI: 10.1007/s12250-020-00206-5
- Lam TTY, Shum MH, Zhu HC, et al. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *BioRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.13.945485
- World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> [acceso 3 de febrero 2020].
- Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microb Infect* 2020. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071
- Zou LZ, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2001468
- Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2
- Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25727
- Jia X, Zhang P, Tian Y, et al. Clinical significance of IgM and IgG test for diagnosis of highly suspected COVID-19 infection. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.28.20029025
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa344
- Diao B, Wen K, Chen J, et al. Diagnosis of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection by detection of nucleocapsid protein. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.07.20032524
- Ministerio de Sanidad. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente al SARS-CoV-2. 22 de Abril de 2020.
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;0:1-3. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
- De Witt E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the Rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS* 2020. DOI: 10.1073/pnas.1922083117/-/DCSupplemental
- Lu H. Drug treatment options for the 2019-nCoV (2019-nCoV). *BioSci Trends* 2020. DOI: 10.5582/bst.2020.01020
- Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al Sars-CoV-2. *Rev Esp Quimoter* 2020. DOI: 10.37201/req/098.2020.

Impacto de la infección por COVID-19 en la investigación en cáncer

J. FUENTES-ANTRÁS, A. OCAÑA

Unidad de Oncología Traslacional y Terapéutica Experimental. Departamento de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La pandemia actual de COVID-19 ha obligado a reestructurar la atención sanitaria del paciente oncológico. La potencial severidad de la infección en un subgrupo de pacientes especialmente vulnerable, así como las modificaciones en la práctica clínica habitual a que obligan las medidas de salud pública, introducen una incertidumbre sin precedentes en la medicina moderna en cáncer. La investigación en oncología es crítica para generar evidencia sobre la eficacia de nuevas terapias y abre la puerta a nuevas indicaciones y determinaciones moleculares que tienen un impacto directo en la supervivencia de los pacientes. Por ello, los investigadores, junto a patrocinadores y CRO y siguiendo las recomendaciones de los entes reguladores, deben acometer un esfuerzo sustancial y continuado para reformular el diseño de los estudios clínicos y transformar el cuidado de los pacientes participantes.

En esta revisión se ofrece una perspectiva general del alcance del problema, de las medidas de adaptación recomendadas por los entes reguladores y de los principales estudios en marcha sobre la influencia de la COVID-19 en el paciente oncológico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. COVID-19. SARS-CoV-2. Ensayos clínicos. Investigación básica.

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de salud viven un proceso de adaptación profundo y dinámico para hacer frente a la pandemia por COVID-19. Entre los grupos poblacionales de mayor riesgo se encuentran los pacientes con cáncer, quienes, de acuerdo a la evidencia disponible —aún escasa, heterogénea y basada habitualmente en contrastes no ajustados en virtud de la necesidad clínica—, presen-

ABSTRACT

The current COVID-19 pandemic has forced to restructure the care of cancer patients. The potential severity of the infection in a particularly vulnerable subgroup of patients, as well as the disruption of routine clinical practice by following public health measures, introduce unprecedented uncertainty in modern cancer medicine. Research in oncology is critical for the generation of evidence on the efficacy of new therapies and opens the door to new indications and molecular analysis that impact directly on patient survival and well-being. This is why researchers, together with sponsors and CROs, and following the recommendations of regulatory agencies, must make a substantial and continuous effort to reformulate clinical trial designs and transform the care of participating patients.

This review provides an overview of the scope of the problem, the adaptive measures recommended by regulators, and the main ongoing studies on the influence of COVID-19 on the cancer patient.

KEYWORDS: Cancer. COVID-19. SARS-CoV-2. Clinical trials. Basic research.

tan una susceptibilidad mayor a contraer la infección y un curso clínico ominoso (1,2).

En esta línea, en la población china se ha descrito una prevalencia de cáncer del 1 % entre los afectados por COVID-19, tres veces superior a la prevalencia global (0,29 %) (2). Asimismo, un análisis retrospectivo de 355 pacientes fallecidos por COVID-19 en Italia reportó una prevalencia de cáncer del 20 % (3). Si bien los síntomas a la presentación parecen no ser alarmantes, los pacien-

tes oncológicos presentan un curso clínico más agresivo, con mayor frecuencia de complicaciones subsidiarias de manejo en unidades de cuidados intensivos (39 % frente a 8 %, $p = 0,0003$), un menor tiempo hasta estas (13 frente a 43 días, $p = 0,0001$) y un mayor riesgo de muerte (28,6 % frente a 2-3 %) (1,2).

Las razones que subyacen a esta mayor vulnerabilidad son objeto de estudio intensivo en la actualidad; no obstante, los pacientes con cáncer tienden a ser mayores, a asociar múltiples comorbilidades y sufren procesos de inmunodeficiencia secundaria debidos tanto a su enfermedad oncológica como a los tratamientos antitumorales. Recientemente se han propuesto una serie de aspectos críticos que deben primarse estratégicamente en la investigación en cáncer (4) (Tabla I).

La pandemia de COVID-19 tiene impacto en los pacientes también a través de las limitaciones que introduce en la actividad clínica, incluyendo la reasignación de personal, la restricción de los desplazamientos o incluso la reducción en la disponibilidad de camas de cuidados intensivos, dada la elevada presión asistencial.

Asimismo, la investigación clínica juega un papel crítico en la práctica moderna en cáncer, generando la evidencia para evaluar la eficacia de nuevas terapias e indicaciones y, a diferencia de otros ámbitos de la medicina, proporcionando acceso tanto a tratamientos en investigación como a pruebas diagnósticas. La declaración del estado de alarma por la pandemia de COVID-19 ha conllevado una serie de medidas estrictas de salud pública para mitigar la extensión del virus. Estas restricciones reducen la actividad de los centros y unidades de investigación en cáncer debido a la limitación de personal (medidas de cuarentena, reorganización de asignaciones y turnos, restricción de desplazamientos) y menor disponibilidad de recursos materiales (5,6).

Particularmente, los investigadores clínicos deben afrontar el desafío de valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio de los pacientes para quienes consideran apropiada la participación en un ensayo clínico o el de mantener el tratamiento experimental de un estudio en curso. En esta situación de incertidumbre, múltiples organismos reguladores —FDA (Administración de Ali-

mentos y Medicamentos de los Estados Unidos), EMA (Agencia Europea de Medicamentos), MHRA (Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido), HSA (Autoridad de Ciencias de la Salud de Singapur) y AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)— han emitido guías orientativas sobre el manejo de los ensayos clínicos durante la pandemia de COVID-19 (7-11). Con un enfoque basado en la preservación de la seguridad del paciente, en ellas se discuten con carácter general las dificultades para mantener el cumplimiento de los protocolos y las medidas de flexibilización consecuentes, que incluyen, entre otras, el refuerzo de la visita telemática, la ampliación de los plazos de monitorización o la modificación de los protocolos restringiendo el número de visitas o pruebas complementarias en aras de reducir la exposición de pacientes y trabajadores a las áreas de riesgo. Asimismo, múltiples centros de referencia en investigación en cáncer han comunicado estrategias de estratificación de ensayos basados en su probabilidad de éxito e impacto en supervivencia, incluyendo la continuidad exclusivamente de ensayos de fases II y III con brazos experimental y tratamiento estándar y los ensayos de fases I y II de un solo brazo que testan agentes dirigidos (12).

No cabe duda de que la pandemia de COVID-19 continuará exigiendo tanto la reformulación de los proyectos de investigación en cáncer como la articulación de circuitos que garanticen la seguridad del paciente, al mismo tiempo que permitan la adherencia a los protocolos de investigación clínica. En medio de esta rápida evolución de la COVID-19 debe tenerse en cuenta la necesidad de respetar las normas éticas de investigación clínica.

En un reciente editorial de la revista médica *The Oncologist*, se resumen acertadamente tres consideraciones críticas sobre la investigación en cáncer en la situación actual:

1. No disminuir los esfuerzos por los pacientes cuyo pronóstico y bienestar dependen de un tratamiento o protocolo de investigación.
2. Luchar por para aplanar la curva de la infección por COVID-19 minimizando cualquier exposición innecesaria a un entorno de riesgo.

TABLA I
PRIORIDADES EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN CÁNCER

1	Recogida de datos del mundo real sobre los efectos del ajuste de los tratamientos antitumorales en la evolución de los pacientes oncológicos
2	Determinar la incidencia de infección sintomática y asintomática por COVID-19 empleando estrategias masivas de estudio serológico en la población de pacientes oncológicos en tratamiento activo
3	Desarrollo de un modelo epidemiológico capaz de estimar la incidencia acumulativa de infección por COVID-19 en los pacientes oncológicos a lo largo del tiempo
4	Determinar la morbilidad y mortalidad de la infección por COVID-19 en pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia, inhibidores de punto de control inmune y/o G-CSF

3. Enfatizar durante todo el proceso el apoyo psico-social al paciente (13).

Con esta finalidad, clínicos, investigadores, CRO, patrocinadores y entes reguladores deben trabajar conjuntamente para dar forma al futuro de la investigación en oncología. A continuación, se presenta una reflexión breve sobre el impacto de la pandemia de COVID-19 en la investigación en cáncer, con especial interés en las medidas de adaptación de los ensayos clínicos a la situación actual.

ADAPTACIÓN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS A LA PANDEMIA DE COVID-19

A consecuencia de la pandemia de COVID-19, la mayor parte de las actividades de investigación clínica han sido suspendidas. La selección y cualificación de centros, los procesos de monitorización y auditoría o la capacitación del personal local por las CRO y patrocinadores han sido cancelados debido a las restricciones en los desplazamientos. Desde la fase de contagio exponencial hasta la actualidad existe una reducción drástica en el reclutamiento de pacientes en los estudios en curso y un retraso en el lanzamiento de nuevas iniciativas. También pueden anticiparse obstáculos a la entrada de información en las bases de datos debido a la mayor dificultad para acceder a los informes clínicos de origen durante el periodo de trabajo remoto, así como en la realización de biopsias y pruebas complementarias de imagen, histopatológicas o moleculares. El retraso de la filiación patológica tendrá un impacto, sin duda, en el reclutamiento, mientras que el retraso en la obtención de estudios de imagen afectará a la valoración de los tiempos de supervivencia libre de progresión. La evaluación de la calidad de vida se verá influenciada por la situación de confinamiento y la limitación de las visitas de estudio. A su vez, las autoridades reguladoras requieren la captura e información específica de la infección por COVID-19 en cualquier paciente nuevo (14).

Varios CRO están respondiendo a esta nueva realidad adaptando sus procesos habituales y desarrollando nuevos métodos de monitorización remota, capacitación del personal del sitio de ensayo o gestión de distribución de medicamentos, al tiempo que se reconocen las disparidades en la legislación nacional en diferentes países con respecto al acceso remoto a los registros médicos y al envío directo de medicación a los pacientes. Debe promoverse una discusión entre investigadores y patrocinadores en relación a la limitación de procedimientos que no sean estrictamente necesarios para el análisis de las variables primarias de estudio (por ejemplo, biopsias opcionales), así como para permitir que pruebas de laboratorio y evaluaciones radiológicas puedan realizarse en instalaciones acreditadas más próximas al paciente (15,16). Algunos productos en investigación,

como medicamentos orales o subcutáneos típicamente distribuidos para autoadministración, pueden ser enviados directamente a los pacientes a través de métodos de entrega seguros y sujetos a monitorización. Globalmente, la implementación de estos procesos alternativos debe adherirse al protocolo original tanto como sea posible, y patrocinadores y clínicos deben justificar cualquier medida de contingencia adoptada.

La seguridad de los participantes en el ensayo es de importancia primordial, y los riesgos de participación, en particular con los desafíos adicionales debido a la COVID-19, deben compararse con el beneficio anticipado para los participantes en el ensayo y la sociedad. La viabilidad y la necesidad inmediata de comenzar un nuevo ensayo clínico deben ser evaluadas críticamente por los patrocinadores, en estrecha colaboración con otras partes relevantes, en particular los investigadores. Los riesgos adicionales para los participantes en el ensayo deben abordarse explícitamente en la sección beneficio-riesgo del protocolo, junto a las medidas de mitigación de riesgos. En esta línea, se espera que el patrocinador realice una evaluación de riesgos de cada ensayo individual en curso y el investigador de cada participante individual del ensayo e implemente medidas que prioricen la seguridad de los participantes del ensayo y la validez de los datos (7,8). Huelga reseñar que, en caso de conflictos, la seguridad de los participantes del ensayo siempre prevalece.

En este contexto, diversas agencias reguladoras, incluyendo la EMA, la FDA o la MHRA, han desarrollado guías de manejo de ensayos clínicos durante la pandemia de COVID-19. En ellas se pone de manifiesto la importancia de proteger la seguridad del paciente, para lo que se apuesta por la flexibilidad y el pragmatismo en distintas etapas, como las visitas a la consulta o las evaluaciones de respuesta, intentando realizar enmiendas al protocolo en el caso de que sea necesario, y siempre documentar cualquier violación del protocolo (7-9).

En la figura 1 se recogen las principales medidas de adaptación en las que coinciden los distintos entes reguladores. A continuación, se desarrollan brevemente algunas de ellas.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hasta el momento, la EMA ofrece la guía más específica en relación a la regulación del consentimiento informado (CI) (7). El procedimiento de CI debe cumplir con el protocolo del ensayo, así como con el marco legal nacional y de la UE. A menos que esté vinculado a la implementación de medidas urgentes de seguridad, los cambios en los procedimientos de consentimiento informado están sujetos a la aprobación por el comité de ética pertinente con anticipación. Asimismo, los patrocinadores deben ser conscientes de la presión actual sobre

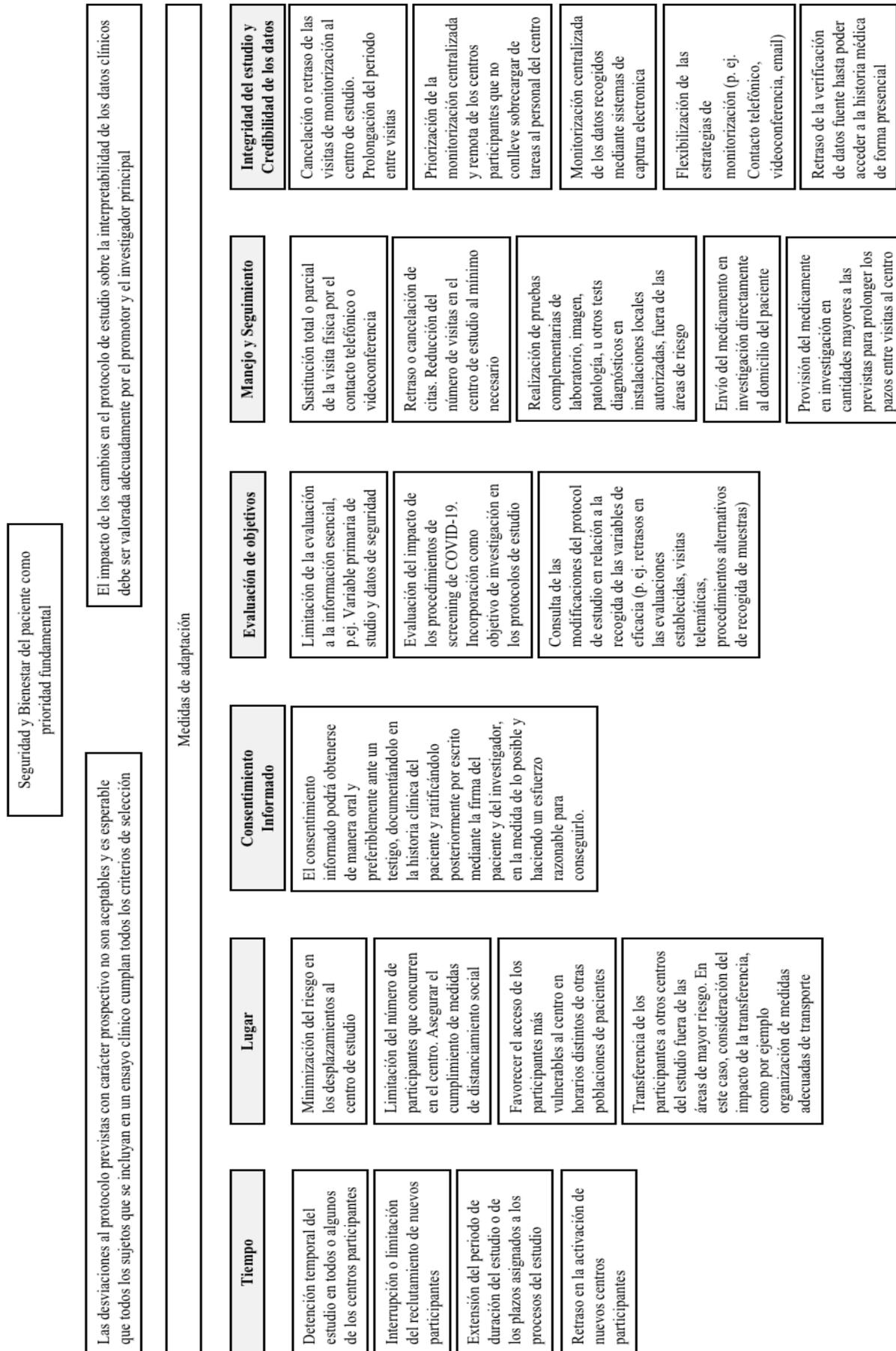


Fig. 1. Principales medidas de adaptación de los estudios clínicos.

la profesión médica y deben evaluar cuidadosamente la pertinencia de inscribir a nuevos participantes en ensayos clínicos en curso.

Dado que los ensayos clínicos en el área de la oncología suelen favorecer el acceso de los pacientes a fármacos y pruebas complementarias del ámbito de la medicina de precisión, proporcionando nuevas líneas terapéuticas (en ocasiones, más allá de las indicaciones recogidas en guías clínicas), debe considerarse especialmente la adaptación de las medidas de obtención de CI. Igualmente, es posible que los protocolos de ensayo se modifiquen de acuerdo a las nuevas necesidades que plantea la pandemia de COVID-19, principalmente relacionadas con cuestiones de seguridad o variaciones en el seguimiento, y sea, por tanto, necesario volver a recabar el CI de los participantes del ensayo ya incluidos. Por todo ello, debe evitarse que los participantes del ensayo visiten los sitios del ensayo con el único propósito de obtener el consentimiento.

Los procedimientos de flexibilización podrían incluir el contacto con los participantes del ensayo por teléfono o videollamadas y obtener consentimientos orales, que se documentarán en los registros médicos de los participantes del ensayo, complementados con un correo electrónico de confirmación. El investigador debe proporcionar a los participantes del ensayo la hoja de información actualizada del paciente (aprobada) y el formulario de consentimiento por correo electrónico, correo postal o mensajería antes de obtener el consentimiento. Cualquier consentimiento obtenido de esta manera debe documentarse y confirmarse mediante procedimientos de consentimiento normales lo antes posible cuando los participantes del ensayo regresen a los sitios regulares.

DISTRIBUCIÓN DE LOS PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN

Los cambios en la distribución de los medicamentos en investigación (IMP) pueden ser necesarios para reducir la frecuencia de visitas a los sitios del ensayo, por lo que los patrocinadores deben evaluar los riesgos relacionados con el producto y considerar cualquier procedimiento de envío y almacenamiento alternativos. Entidades como la MHRA liberan de la necesidad de notificación de enmienda sustancial para llevar a cabo el envío de IMP a los participantes (9). Estas medidas plantean varias consideraciones prácticas, que incluyen si el IMP es apropiado para la administración y el almacenamiento general en el hogar del participante del ensayo o cómo se mantendrá la estabilidad del producto durante el tránsito (especialmente para un producto de cadena de frío).

El objetivo primordial de todos los cambios en la distribución es proporcionar a los participantes del ensayo el IMP según sea necesario de acuerdo con el protocolo

del ensayo y evitar interrupciones del tratamiento, a fin de mantener un equilibrio positivo entre beneficios y riesgos y proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes del ensayo, así como la integridad de los datos recopilados durante el ensayo clínico. Entre las medidas de adaptación de la distribución de los IMP pueden destacarse que proporciona mayores cantidades de IMP de lo previsto normalmente al participante del ensayo y evita así sus visitas no críticas al sitio del investigador. Debe articularse el envío directo al domicilio de los participantes y considerar si será necesaria la educación o la capacitación de los participantes del ensayo para la recepción, manejo y autoadministración del IMP. Asimismo, el envío debe hacerse en condiciones que salvaguarden la integridad del IMP, ya sea físicamente o con respecto a la temperatura, y, por tanto, los servicios de mensajería deben comprometerse con las condiciones de envío (en particular, la temperatura de recuperación) y la duración máxima, así como cumplir con procedimientos de monitorización. Finalmente, en caso de escasez urgente de IMP o transferencia de participantes, podría ser necesario redistribuir los IMP entre sitios de ensayo. Es responsabilidad de los patrocinadores evaluar si los distintos sitios pueden hacer frente a los procesos asociados a esta redistribución, como el almacenamiento.

MONITORIZACIÓN Y AUDITORÍA. DESVIACIONES DE PROTOCOLO

La adaptación a la pandemia de COVID-19 en la investigación clínica en oncología debe prestar atención a la regulación de las visitas de monitorización y auditoría de los datos de seguimiento de los pacientes. Este punto es crucial para asegurar la validez de la información y tiene un impacto directo en su interpretabilidad. Todos los entes reguladores coinciden en la necesidad de limitar las visitas físicas de monitorización en favor del contacto telefónico y la videollamada (7-11). Así, se promueven la monitorización centralizada y remota, debidamente controlada a través de plataformas que permitan el tratamiento de datos sin menoscabo de la privacidad y confidencialidad de los datos de los pacientes, y planificando la reverificación de la información en algún punto temporal posterior. Es significativo destacar que, dado que es probable que aumente la presión sobre el personal clínico durante este período, debe asegurarse que no se imponen cargas adicionales a los investigadores que manejan los documentos fuente.

Paralelamente, en la situación actual, las auditorías *in situ* deberían, en general, evitarse o posponerse y llevarse a cabo solo si lo permiten las restricciones nacionales, locales u organizativas de distanciamiento social y con objeto de evaluar aspectos críticos como desviaciones graves del protocolo del ensayo o modificación sustancial de la legislación aplicable.

Es evidente que la situación de COVID-19 introducirá más desviaciones de protocolo de lo esperado. Como se ha discutido previamente, existen recomendaciones explícitas a los pacientes de que se mantengan alejados de las áreas de riesgo, lo que comporta alteraciones relevantes en el seguimiento y evaluaciones previstos (17). En este sentido, los entes reguladores inciden en la responsabilidad del patrocinador de acometer periódicamente un análisis del número y del tipo de desviaciones para evaluar la necesidad de una enmienda del protocolo u otras modificaciones. Asimismo, los inspectores de buenas prácticas clínicas deberán mantener un enfoque proporcionado cuando se revisen tales desviaciones, reconociendo que se mantiene el mejor interés de los participantes del ensayo y que estos no corren riesgo.

Debidamente registrados y justificados, un aumento en las desviaciones del protocolo en relación con el coronavirus no constituirá una infracción grave a menos que, por supuesto, suponga en sí mismo un riesgo para los pacientes.

ASPECTOS METODOLÓGICOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Es previsible que la pandemia de COVID-19 altere el curso esperado de los estudios clínicos en curso y tenga impacto en el análisis e interpretación de los datos generados (6). No obstante, considerando siempre la seguridad del paciente como el eje central de la conducta investigadora, y particularmente en el área de la oncología por los motivos previamente expuestos, los investigadores debemos luchar por llevar a cabo los procedimientos de los estudios iniciados siempre que haya una oportunidad de concluir en un beneficio en el tratamiento y atención de los pacientes.

En esta línea, el Biostatistics Working Party de la EMA ha publicado una reflexión sobre el impacto de COVID-19 en el tratamiento y análisis de la información generada por los estudios clínicos (17). Entre otras consideraciones, con objeto de minimizar el compromiso de la validez externa de los estudios, se incide en la planificación previa de la forma en que serán capturadas las desviaciones resultantes de la pandemia de COVID-19, distinguiendo entre información afectada y libre de influencia por COVID-19. Asimismo, defiende prolongar la recolección de datos tanto como sea posible, detallando las medidas tomadas en relación a COVID-19, o la definición de tres poblaciones de análisis, integradas por aquellos pacientes seguidos antes de la situación de pandemia, durante y posteriormente. Otras medidas discutidas incluyen la necesidad de distinguir adecuadamente entre las modificaciones y desviaciones derivadas de la infección por COVID-19 en los participantes y aquellas asociadas únicamente a medidas preventivas o la potencial necesidad de reajustar el tamaño muestral.

INVESTIGACIÓN RELACIONADA CON LA COVID-19 Y CÁNCER

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) ha publicado directrices sobre cómo mitigar el efecto de la COVID-19 en pacientes oncológicos, priorizando el tratamiento del cáncer en pacientes que se espera que obtengan un beneficio de supervivencia absoluto sustancial, reduciendo las visitas al hospital y convirtiendo, cuando sea posible, los regímenes intravenosos en orales o subcutáneos (18). Sin embargo, es previsible que exista heterogeneidad entre los distintos tipos tumorales. Así, existe evidencia preliminar de una mayor proporción de pacientes con cáncer de pulmón con diagnósticos confirmados de COVID-19 (2,19). Los tratamientos específicos contra el cáncer también pueden contribuir de manera diferencial al riesgo de COVID-19. Globalmente, los pacientes oncológicos presentan una inmunodeficiencia secundaria, derivada del propio tumor o de los tratamientos antitumorales y coadyuvantes.

Asimismo, la infección grave con SARS-CoV-2 se asocia con una tormenta de citoquinas y mayores concentraciones de proteína C reactiva y neumonitis por IL-6, eventos adversos graves que también están asociados con la terapia con inhibidores del punto de control inmunológico (20,21). Por ello, se precisan estudios que caractericen el perfil inmunológico de estos pacientes con el objetivo de identificar marcadores de susceptibilidad y también de mayor severidad de la infección. Paralelamente, resulta imprescindible la recopilación exhaustiva, análisis y difusión en tiempo real de los datos de nuestros centros oncológicos sobre la incidencia de COVID-19, su curso clínico, la evolución de datos serológicos y el impacto de la variación en los planes de tratamiento antitumoral. Si bien son pocos los ensayos clínicos en curso, tanto para la población general como específicamente en los pacientes oncológicos, existe un número creciente de iniciativas de seguimientos prospectivo basadas en plataformas de registro masivo de datos, algunas de ellas con capacidad para actualizar sus *scripts* de análisis y generar información en tiempo real (Tabla II). En este sentido, cabe destacar el proyecto UK Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP), lanzado el 18 de marzo de 2020 y coordinado por el Centro de Biología Computacional de la Universidad de Birmingham, con el objetivo de involucrar a más del 90 % de los centros de cáncer del Reino Unido y recoger información de los pacientes oncológicos positivos para la infección por SARS-CoV-2 (22). Iniciativas como esta son imprescindibles para generar evidencia que guíe la práctica clínica en tiempos de incertidumbre y enorme dependencia de los recursos sanitarios.

CONSIDERACIONES FINALES

Es indudable que la excepcional situación de pandemia de COVID-19 traerá consecuencias negativas en el

TABLA II
ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE EL IMPACTO DE LA COVID-19 EN CÁNCER (TOMADO DE CLINICALTRIALS.GOV)

<i>Título</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Centro</i>
LunG canceR pAtients coVid19 Disease (GRAVID)	Estudio observacional	Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, H. Clínica Benidorm, Hospital de Elche, Hospital General Universitario de Elda + 71 centros (España)
Impact of the Coronavirus (COVID-19) on Patients With Cancer	Estudio observacional	Universidad de Stanford (EE. UU.)
COVID-19 and Cancer Consortium Registry	Estudio observacional	Universidad de Vanderbilt (EE. UU.)
NCI COVID-19 in Cancer Patients, NCCAPS Study	Estudio observacional. Recolección de muestras biológicas	National Cancer Institute (EE. UU.)
Epidemiology of SARS-CoV-2 and Mortality to COVID-19 Disease in French Cancer Patients	Ensayo clínico de fase II abierto no aleatorizado Fármacos: hydroxychloroquine, azithromycin	Gustave Roussy (Francia)
The Impact of COVID-19 Pandemic on Cancer Care	Estudio observacional	EgyBrit Medical Centre (Egipto)
Prospective Study in Patients With Advanced or Metastatic Cancer and SARS-CoV-2 Infection	Ensayo clínico abierto, controlado, aleatorizado, fase II Fármacos: análogo de cloroquina (GNS651), nivolumab, tocilizumab, Standard of care	Centre Léon Bérard, AP-HP Hôpital Saint Antoine, AP-HP La Pitié Salpêtrière, Hôpital Saint-Joseph y Gustave Roussy (Francia)
COVID-19 Pandemic Impact on Patients With Cancer - a Danish Survey	Estudio observacional	Hospital Universitario de Odense (Dinamarca)
The Safety of Chemotherapy for Patients With Gynecological Malignancy in High-risk Region of COVID-19	Estudio observacional	Hospital de Tongji, Universidad de Huazhong University (China)
Impact of the COVID-19 Infectious Epidemic on the Management of Oncology and Onco-hematology Patients and on the Psychological Consequences for Patients and Caregivers	Estudio observacional	Centre François Baclesse (Francia)
UK Coronavirus Cancer Monitoring Project	Estudio observacional	Universidad de Birmingham (Reino Unido)

desarrollo de la investigación en cáncer. Tanto a corto como a largo plazo, no solo tendrá impacto en el reclutamiento o la evaluación de variables primarias de cada estudio individualmente, sino también en el ecosistema de ensayos clínicos en su conjunto. Sin embargo, no debemos olvidar que el paciente oncológico, y principalmente en situación de enfermedad avanzada, necesita en muchas ocasiones de la investigación en tratamientos y nuevos biomarcadores de medicina de precisión para extender su supervivencia y ganar calidad de vida. Así,

la adaptación de los estudios clínicos a la realidad epidemiológica y social es imperativa.

El sistema sanitario español está demostrando una flexibilidad y capacidad de reorganización extraordinarias, esfuerzo al que deben sumarse los investigadores, patrocinadores y CRO para definir una hoja de ruta de realización más eficiente y racional de ensayos clínicos en el futuro. La introducción de enmiendas y consideraciones estadísticas en la determinación del tamaño muestral y en el análisis de datos, la promoción de herramientas

virtuales de salud digital (aplicaciones móviles) o la descentralización de las pruebas complementarias deben perseguirse para disminuir los riesgos de los pacientes participantes sin perjuicio de mantener un seguimiento exhaustivo de su evolución. Este es el reto en el que debemos trabajar en conjunto todas las partes involucradas, desde investigadores a patrocinadores, con planificación, rigor metodológico y priorizando siempre el beneficio de los pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Alberto Ocaña
 Unidad de Oncología Traslacional y Terapéutica Experimental
 Departamento de Oncología Médica
 Hospital Clínico San Carlos
 C/ del Prof. Martín Lagos, s/n
 28040 Madrid
 e-mail: albertocana@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020.
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335-7.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323(18):1775-6.
- Van de Haar J, Hoes LR, Coles CE, et al. Caring for patients with cancer in the COVID-19 era. *Nat Med* 2020;26(5):665-71.
- COVID-19 Challenges Basic Researchers. *Cancer Discov* 2020;10(5):OF3.
- Tan AC, Ashley DM, Khasraw M. Adapting to a pandemic - conducting oncology trials during the SARS-CoV-2 pandemic. *Clin Cancer Res* 2020 [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2020/04/18/1078-0432.CCR-20-1364>
- Guidance to sponsors on how to manage clinical trials during the COVID-19 pandemic:2.
- Research C for DE and. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency. U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2020 [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>
- Managing clinical trials during Coronavirus (COVID-19). GOV. UK [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/managing-clinical-trials-during-coronavirus-covid-19>
- Medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2020 [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/2020-medicamentos-uso-humano-3/medidas-excepcionales-aplicables-a-los-ensayos-clinicos-para-gestionar-los-problemas-derivados-de-la-emergencia-por-covid-19/>
- Guidance documents for clinical trials. HSA [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.hsa.gov.sg/clinical-trials/regulatory-guidances>
- Clinical Research Slows as COVID-19 Surges. *Cancer Discov* 2020;10(5):630.
- Shuman AG, Pentz RD. Cancer Research Ethics and COVID-19. *The Oncologist* 2020.
- Coronavirus Guidance | CTEP [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/investigatorResources/corona_virus_guidance.htm
- Saini KS, de las Heras B, de Castro J, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research. *Lancet Haematol* 2020 [citado 16 de mayo de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(20\)30123-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(20)30123-X/abstract)
- You B, Ravaud A, Canivet A, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol* 2020 [citado 16 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118635/>
- Czarska-Thorley D. Implications of coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects ongoing clinical trials. *European Medicines Agency* 2020 [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical-trials>
- ESMO. Cancer Patient Management During the COVID-19 Pandemic [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>
- Yu J, Ouyang W, Chua MLK, et al. SARS-CoV-2 Transmission in Patients with Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020 [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2763673>
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 [citado 16 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020;395(10229):1033-4.
- Anil I, Arnold R, Benkwitz-Beford S, et al. The UK Coronavirus Cancer Monitoring Project: protecting patients with cancer in the era of COVID-19. *Lancet Oncol* 2020;21(5):622-4.

Tratamiento de la patología respiratoria aguda en el paciente oncológico con infección por COVID-19

C. AGUADO DE LA ROSA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La infección por COVID-19 afecta principalmente a nivel pulmonar y puede derivar en síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA). Actualmente no existen fármacos que hayan demostrado eficacia en este contexto. El tratamiento recomendado pasa por medidas de soporte y ventilatorias. Los pacientes con cáncer presentan mayor riesgo de infección y de complicaciones respiratorias por coronavirus.

En esta revisión analizamos la evidencia actual en el manejo de la patología respiratoria aguda en pacientes con infección por COVID-19 y sus implicaciones en pacientes con cáncer.

PALABRAS CLAVE: Infección COVID-19. Patología respiratoria. Cáncer.

INTRODUCCIÓN

La rápida velocidad de propagación y de contagio del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 está suponiendo un verdadero problema sanitario y científico a escala global. De forma progresiva, hemos ido obteniendo información epidemiológica, fisiopatológica y clínica sobre las formas de actuación de este virus, pero, a pesar del esfuerzo de la comunidad científica, todavía desconocemos muchos aspectos relacionados con esta enfermedad (tratamiento médico óptimo, inmunización, vacunación y prevención...).

Gracias a toda la experiencia reportada desde el inicio del brote, sabemos que la principal afectación y sintomatología causada por este virus se produce a nivel pulmonar (como ya se ha visto previamente con otros miembros de la familia coronavirus). Poco se conoce, en cambio, de cómo esta nueva forma de coronavirus afecta al grupo de pacientes inmunodeprimidos, y en

ABSTRACT

Lungs are the main organ affected by COVID-19 disease, that can lead to Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Currently there are no approved drugs that have been effective in this context. Recommended treatments are support and ventilatory therapies. Cancer patients are at increased risk of infection and respiratory complications from coronavirus.

In this review we analyze the current evidence in the management of acute respiratory pathology in patients with COVID-19 infection and its implications in cancer patients.

KEYWORDS: COVID-19 infection. Lung disease. Cancer.

especial a los pacientes con cáncer (1). Debido a la escasa evidencia y a la corta experiencia, no existen actualmente protocolos de actuación médica para el manejo de las complicaciones respiratorias que diferencien a los pacientes oncológicos del resto de la población.

Este texto intenta desarrollar la información y el manejo de complicaciones respiratorias causadas por este virus y sus posibles implicaciones en pacientes con cáncer.

FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMO DE ACCIÓN DEL VIRUS

Las proteínas de la corona del virus SARS-CoV-2 son la parte más inmunogénica. A través de esta se unen a los receptores de ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina), que en su mayoría se encuentran expresados en las células epiteliales alveolares tipo 2 (un 80 %, aproximadamente), localizadas en el pulmón. Estos receptores también se expresan de forma fisiológica en células del tejido

cardíaco o renal... Una vez generada la unión con el receptor ECA-2, se produce la entrada del virus en la célula y la consiguiente fase de contagio. Se genera, de este modo, el período de incubación, que suele oscilar de 3 a 12 días.

Las manifestaciones de la enfermedad COVID-19 van a depender de la extensión y del desequilibrio en la respuesta inmunitaria del hospedador. Inicialmente, esta respuesta inmunitaria suele mostrar una evolución favorable, lo que, en la mayoría de los casos, lleva a la eliminación del virus. En cambio, la respuesta inmune secundaria posterior puede darse de una forma más exagerada (con fenómenos inmunológicos como la llamada “tormenta de citoquinas”) y provocar un daño en los tejidos que conduzca a un fallo multiorgánico. Este tipo de respuestas inmunes exageradas también se han descrito desencadenadas por terapias oncológicas como las CAR-T *cell* o inmunoterapia anti-PD-1.

En este proceso inmune se produce una elevación del nivel de citoquinas proinflamatorias en sangre, como son IL-6 y TNF-alfa. De forma inversamente proporcional, el recuento linfocitario circulante disminuye (se piensa que se debe a una migración e infiltración pulmonar intersticial masiva por los linfocitos T) (CD8) (2). Paradójicamente, esta respuesta linfocitaria es ineficaz, ya que la maquinaria de presentación antigénica se encuentra suprimida, lo que genera linfocitos disfuncionales. Junto a la infiltración linfocitaria pulmonar, también se han descrito poblaciones de macrófagos y monocitos proinflamatorios. Todo este proceso hace pensar que el daño pulmonar se desencadena por esta respuesta inmune exagerada, más que por una acción directa del virus.

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS DE LA ENFERMEDAD

La experiencia clínica reportada y publicada en los primeros centros afectados en China coincide en mostrarnos que las principales manifestaciones clínicas de la COVID-19 se dan a nivel respiratorio.

En la mayoría de los casos (aproximadamente un 80 %), la enfermedad cursará de forma asintomática o con síntomas leves. Estos últimos presentan similitudes a cuadros pseudogripales (fiebre, mialgias, anosmia, cefaleas, astenia...), y asocian, en muchos casos, tos y clínica de vías respiratorias altas.

Sin embargo, hasta el 10-20 % de pacientes infectados pueden desarrollar cuadros severos desencadenados por una liberación de citoquinas, como se ha citado anteriormente. Además de los parámetros inmunitarios alterados, hay que destacar algunas alteraciones analíticas generalmente asociadas a procesos inflamatorios (elevación de PCR, fibrinógeno, LDH...) y que son características del síndrome de activación de macrófagos (hiperferritinemia, disfunción hepática, coagulación intravascular diseminada y elevación de D-dímeros). De esta forma, las mayores complicaciones aparecen a nivel respirato-

rio, con el desarrollo de neumonía intersticial y Síndrome de *Distress* Respiratorio del Adulto (SDRA) (3). En estos casos, la disnea y la insuficiencia respiratoria de instauración brusca son los síntomas prevalentes.

A nivel radiológico, podemos observar un patrón de infiltrados parcheados bilaterales de forma difusa que, en algunos casos, progresan a consolidaciones alveolares. Esto nos obliga a una cuidadosa anamnesis y exploración del paciente para establecer un diagnóstico diferencial adecuado con otras causas frecuentes en pacientes con cáncer:

- Cuadros “no oncológicos”: insuficiencia cardíaca congestiva e infecciones no virales o por organismos oportunistas (por ejemplo, *pneumocystis*).
- Cuadros “oncológicos”: linfangitis carcinomatosa y neumonitis por fármacos o por radioterapia.

MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA RESPIRATORIA

El tratamiento respiratorio óptimo y la decisión de manejo hospitalario o ambulatorio dependerán de la situación clínica del paciente y de la severidad del cuadro. Hemos de señalar desde el inicio que, hasta la fecha, ningún tratamiento específico ha demostrado eficacia con un nivel de evidencia elevado. Esta falta de consenso hace que las recomendaciones y los protocolos de actuación sean diferentes entre países y centros. Una premisa común a todos los centros es que las medidas más eficaces en el manejo de situaciones de gravedad son un tratamiento de soporte óptimo junto a medidas de oxigenoterapia y ventilación (tanto invasivas como no invasivas), todo ello iniciado a la mayor brevedad posible.

En casos asintomáticos o leves, la evolución suele ser favorable con una media de 7 a 10 días hasta la desaparición de los síntomas. En su mayoría, no requerirán un tratamiento específico, tan solo fármacos para un control sintomático: antitérmicos, analgésicos... El paracetamol y el metamizol son los más usados en este contexto. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ha estado en debate desde el inicio de la pandemia. Algunas sociedades rechazaban su uso por un posible efecto deletéreo. Sin embargo, no existen datos contrastados acerca de este efecto, y todavía sigue considerándose una alternativa eficaz y segura en casos necesarios.

Casi en un 20 % de ocasiones pueden aparecer complicaciones respiratorias en forma de neumonía. En algunos casos, esta puede presentar una evolución rápida, tórpida y refractaria al tratamiento médico, hasta conducir a cuadros de mayor gravedad (SDRA). Este último forma parte del cuadro sistémico generalizado conocido “tormenta de citoquinas”. Aparte de ser un cuadro de instauración rápida, puede afectar a numerosos órganos, además del pulmón, y desencadenar un fallo multiorgánico.

Como hemos comentado, la evidencia sobre un tratamiento médico adecuado es pobre, basada fundamental-

mente en estudios preclínicos, pequeñas series de casos y estudios no aleatorizados. Gran parte del manejo farmacológico viene extrapolado de otras epidemias anteriores, como el ébola, MERS o SARS-CoV-1. Diferentes fármacos podrían tener un papel en este contexto, y han ido incorporándose de forma progresiva en las diferentes guías clínicas.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

Es un agente antipalúdico usado desde los años cuarenta en el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes. Debido a su efecto *in vitro* y a ensayos clínicos en fases iniciales, comenzó a utilizarse para la neumonía por COVID-19. Gracias a su capacidad de aumentar el pH endosomal e interferir en la glicosilación de receptores ACE-2, impide la entrada del virus en las células del huésped (4). Ha demostrado capacidad de bloquear la replicación viral, e incluso de negativizar la carga viral (RNA) en pacientes infectados (hasta del 100 % en combinación con azitromicina) (5,6). El siguiente paso será evaluar su capacidad preventiva de contagio en la población, situación en la que hay varios estudios en marcha (clinicaltrials.gov: NCT04303507 y NCT04304053).

ANTIRRETROVIRALES

La eficacia combinada de lopinavir + ritonavir ha sido valorada en un reciente estudio aleatorizado con casi 200 pacientes (la mayoría sin necesidad de medidas de ventilación invasiva), sin poder llegar a demostrar claro beneficio en supervivencia frente a la rama control con tratamiento de soporte exclusivo (7).

Remdesivir es un antirretroviral análogo de nucleótidos que consigue inhibir la RNA polimerasa viral. Su mecanismo de acción permite evadir el efecto reparador de errores de RNA de la exorribonucleasa viral (8). De forma preclínica, ha demostrado capacidad inhibitoria sobre diferentes tipos de virus (entre ellos, el ébola y otros coronavirus). En un estudio reciente no aleatorizado de 61 pacientes con COVID-19 (la mayoría con medidas de ventilación invasiva), la administración de remdesivir durante 10 días demostró mejoría respiratoria en casi el 70 % de pacientes, y se consiguió la retirada de ventilación invasiva en más del 50 % (9). A pesar de ello, estos resultados prometedores deberían confirmarse en un estudio aleatorizado.

CORTICOSTEROIDES

Desde el inicio de la pandemia, el uso de corticoides ha sido rechazado por numerosos grupos debido

a la falta de evidencia clínica reportada en estudios observacionales y revisiones sistémicas en otras pandemias por coronavirus o virus de la gripe (10). Al favorecer un retraso de la eliminación viral, podría tener un efecto deletéreo. Sin embargo, algunos centros con mayor experiencia clínica en SARS-CoV-2 abogan por su uso temprano en pacientes con SDRA moderado-severo o *shock séptico*, en base a su potente efecto antiinflamatorio a nivel pulmonar y a su capacidad de reducir la fibrosis pulmonar y prevenir el deterioro respiratorio progresivo (11). Algunas guías terapéuticas recomiendan su uso de forma puntual en pacientes críticos, a dosis bajas-moderadas (1,5-2 mg/kg/día de metilprednisolona), durante un período corto (3-5 días) y un inicio temprano ante la aparición o empeoramiento de síntomas (12). Actualmente no existe evidencia científica suficiente para recomendar o no su uso. Debería valorarse su indicación de forma individualizada.

TOCILIZUMAB

Entre los mediadores inflamatorios liberados durante la “tormenta de citoquinas”, la interleuquina 6 (IL-6) juega un papel fundamental como citoquina proinflamatoria. Una de sus implicaciones es conseguir una sobreactivación y reclutamiento de células T efectoras hacia el pulmón, donde causarán un daño pulmonar agudo (13). Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6, donde ejerce efecto inhibitorio, utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide. Algunos análisis retrospectivos y series de casos parecen demostrar mejoría clínica, analítica e incluso radiológica con su uso temprano en pacientes con COVID-19 (14). También han sido reportados datos de eficacia de tocilizumab en SDRA por COVID-19 en pacientes con cáncer (15).

ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD ASOCIADO A LA INFECCIÓN

Varias publicaciones han destacado el alto riesgo de tromboembolismo asociado a la infección por COVID-19 (16,17). Se sabe, además, que los cuadros de infección pueden generar situaciones de hipercoagulabilidad, generando coagulopatía inducida por sepsis (CIS). En pacientes afectados por COVID-19, numerosos factores (hipoxia, inflamación, daño endotelial, acúmulo plaquetario o alteración de componentes de la cascada de coagulación) favorecen la formación de microtrombos que ocluyen los pequeños vasos pulmonares. Parece que esta afectación microvascular pulmonar se debe en mayor parte a formación de trombos en vez de émbolos. Actualmente, el tratamiento más recomendado es el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis

profilácticas, ya que se ha visto que a dosis terapéuticas parecen asociarse a hemorragias (18). Esta situación de riesgo vascular pulmonar toma especial relevancia en los pacientes con cáncer, en los que sabemos que el riesgo e incidencia de eventos tromboembólicos periféricos y pulmonares son mucho más elevados que en la población general, lo que puede desencadenar o agravar más rápidamente los síntomas respiratorios en estos pacientes.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Los pacientes inmunodeprimidos son un grupo poblacional con mayor predisposición a contagios e infecciones, tanto bacterianas como víricas. La información acerca de cómo SARS-CoV-2 afecta a los pacientes oncológicos es escasa. Debido a su estado inmunológico y funcional previo, es de suponer un mayor riesgo de sintomatología severa y de desarrollo de complicaciones en esta población. Un análisis retrospectivo realizado recientemente en población China mostraba un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer, así como un mayor número de ingresos en unidades de cuidados intensivos (1).

Entre los diferentes factores que pueden explicar este aumento de riesgo, se encuentran:

- *Inmunosupresión.* La situación de inmunosupresión crónica desencadenada por la enfermedad y los tratamientos oncológicos confiere mayor predisposición a infecciones virales. Además, es una enfermedad más prevalente en población de mayor edad, otro factor añadido de inmunosupresión. Los nuevos tratamientos, como la inmunoterapia, presentan mecanismos de acción y efectos adversos diferentes a la quimioterapia. Se desconocen las implicaciones y la posible relación con infecciones provocadas por SARS-CoV-2.
- *Peor estado funcional.* El paciente oncológico (sobre todo con enfermedad avanzada) suele presentar limitaciones de su estado físico y actividades, ya sea por el tratamiento o la propia clínica provocada por la enfermedad. Además, al afectar a población de mayor edad, suelen asociarse comorbilidades que aumentan el riesgo de infecciones y un peor desenlace.
- *Limitaciones en la función respiratoria.* La presencia de enfermedad pulmonar (cáncer de pulmón, metástasis, linfangitis...) y de otros procesos asociados (EPOC, tromboembolismo pulmonar...) limitan la capacidad pulmonar en el paciente con cáncer, lo que facilita un más rápido y acentuado deterioro respiratorio. Un estudio reciente de pacientes con cáncer y COVID-19 mostraba mayor incidencia en pacientes con cáncer de pulmón

(25 %). La probabilidad de evolución respiratoria a cuadros severos fue mayor al haber recibido tratamiento en los 14 días previos (19). La instauración de disnea en pacientes con cáncer de pulmón es más rápida que en la población general (1 día frente a 8 días) y que en otros pacientes con cáncer (1 día frente a 5 días).

- *Limitaciones terapéuticas invasivas.* Por la peor expectativa de vida por su enfermedad oncológica, muchos pacientes no se consideran candidatos a medidas y terapias invasivas en unidades de cuidados intensivos.

CONCLUSIONES

Actualmente no se dispone de terapias eficaces con alto nivel de evidencia en el tratamiento de la enfermedad respiratoria causada por COVID-19. Los pacientes oncológicos presentan unas características y necesidades clínicas diferentes a la población general, por lo que sería erróneo pensar que las medidas y fármacos puedan extrapolarse con la misma eficacia entre todos los pacientes. Se necesitan estudios que nos aporten resultados concretos y fiables sobre las medidas y las terapias más efectivas en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en pacientes con cáncer.

CORRESPONDENCIA:

Carlos Aguado de la Rosa
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ del Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: carlos.aguado84@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335-7.
2. He L, Ding Y, Zhang Q, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol* 2006;210(3):288-97.
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7):934-43.
4. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.
5. Ai J, Li Y, Zhou X, et al. COVID-19: treating and managing severe cases. *Cell Res* 2020;30(5):370-1.
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105949.

7. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787-99.
8. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020;295(15):4773-9.
9. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
10. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395(10223):473-5.
11. Zhou W, Liu Y, Tian D, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):18.
12. Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43(0):E007.
13. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe* 2016;19(2):181-93.
14. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(20):10970-5.
15. Michot JM, Albiges L, Chaput N, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol* 2020;31:961-4.
16. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7.
17. Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7(5):e362-3.
18. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1094-9.
19. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020; 31(7):894-901.

Pacientes con cáncer de mama en tratamiento activo e infección por COVID-19

J. I. CHACÓN

Hospital Virgen de la Salud. Toledo

RESUMEN

La pandemia producida por la COVID-19 está generando importantes alteraciones en el tratamiento del cáncer de mama. Dada la rapidez con la que suceden las cosas en este escenario, no podemos contar con ensayos clínicos que nos permitan respaldar las modificaciones terapéuticas a las que la pandemia nos obliga. Por lo tanto, muchos de estos cambios se basan en la experiencia y en el sentido clínicos y en la opinión de expertos. No hay que olvidar que, después de una información individualizada a cada paciente sobre los riesgos, ventajas e inconvenientes de los tratamientos que ponemos, la última palabra es la de las pacientes.

Presentamos un resumen estructurado de tres consensos: uno europeo (ESMO), uno americano (en forma de editorial) y otro español, procedente del grupo GEICAM, bajo el liderazgo nacional de SEOM para todos los tumores. Las modificaciones sugeridas de los tratamientos estándar tienen como único objetivo reducir en nuestras pacientes el riesgo de infección por el virus SARS-CoV-2 sin comprometer por ello la eficacia de tratamientos de contrastada solvencia.

PALABRAS CLAVE: Pandemia. Virus SARS-CoV-2. Cáncer de mama. Cambios en tratamiento estándar. Consenso europeo (ESMO). Consenso americano. Consenso GEICAM.

INTRODUCCIÓN

La pandemia producida por la COVID-19 está produciendo una intensa y rápida tensión en los tratamientos del cáncer, y el de mama no es una excepción.

Si tuviéramos que definir algunas características esenciales de todos los cambios y circunstancias que provocan esta tensión, podrían ser las siguientes:

- En primer lugar, la infección por COVID-19 está comprometiendo muchos tratamientos oncológicos,

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic is causing significant alterations in the treatment of breast cancer. Given how quickly things happen in this scenario, we cannot count on clinical trials that allow us to support the therapeutic changes to which the pandemic forces us. Therefore, many of these changes are based on clinical experience and sense and expert opinion. Do not forget that, after individualized information to each patient about the risks, advantages and disadvantages of the treatments we put in, the last word is of the patients.

We present a structured summary of three consensuses: one European (ESMO), one American (in editorial form) and one Spanish, from the GEICAM group, under SEOM's national leadership for all tumors. Suggested modifications to standard treatments are solely aimed at reducing the risk of SARS-CoV-2 virus infection in our patients without compromising the effectiveness of proven solvency treatments.

KEYWORDS: *Pandemic. SARS-CoV-2 virus. Breast cancer. Changes in standard treatment. European Consensus (ESMO). American consensus. GEICAM consensus.*

cos, no solo en cuanto a su ejecución, sino también en cuanto a la supervivencia de los pacientes oncológicos infectados. Por la situación de inmunodepresión de nuestros pacientes, los oncólogos que los tratamos a diario los vemos en una situación de alto riesgo, no solo para sufrir la infección, sino también para que esta acabe con su vida. Todavía no se disponen de datos consistentes al respecto, pero nuestra sensación es que la mortalidad de nuestros pacientes infectados por COVID-19

es alta. Tenemos que esperar a las series que están creándose en estos momentos para conocer la mortalidad real de los pacientes oncológicos, y no solo global, sino también la mortalidad distribuida por tumores.

- Esto nos lleva a la segunda característica de esta situación tan insólita: que las cosas suceden tan deprisa en la pandemia que carecemos de datos consolidados de casi todo. Esto está teniendo también varias consecuencias directas, todas ellas derivadas de la urgencia de la situación que estamos viviendo. La primera, que todas las revistas científicas importantes están publicando toda la información referente a la COVID-19 en abierto, lo que facilita el acceso a una enorme cantidad de información; la segunda, que ha bajado significativamente el umbral de exigencia de las revistas médicas para publicar esta información. No me refiero a la calidad de la información (no soy quien para hacerlo) ni por supuesto a su veracidad. Me refiero a que las revistas médicas publican con desasegada rapidez toda la información que reciben y que entienden que puede aportar siquiera algún dato útil a la comunidad científica y médica. Esto ha llevado a situaciones insólitas, como ver publicadas en revistas de altísimo impacto series de cuatro pacientes para informar de algún aspecto de la infección por COVID-19 (1).
- Esto, a su vez, enlaza con la tercera característica de la pandemia, en buena medida consecuencia de las otras dos: toda la información científica de la que disponemos procede de momento de consensos y opiniones de expertos, en formato de editoriales o artículos de opinión. Conviene recordar que esa información científica es la de menos calidad, de nivel V de evidencia (2), pero esta es la información con la que contamos y, por lo tanto, la que podemos utilizar. Por el momento carecemos de la información más fiable: los ensayos clínicos correctamente diseñados y ejecutados, con todas sus garantías correspondientes.

Una última consideración sobre el tratamiento oncológico en la pandemia. Más allá de las dificultades estructurales insalvables (como el cierre de los quirófanos) que provoquen cambios inevitables en los tratamientos, todas las modificaciones en los tratamientos estándares que sugerimos en esta revisión y que se sugieren en los diferentes consensos que vamos a revisar tienen como fin casi único la seguridad de nuestras pacientes: que disminuya su frecuentación hospitalaria, que permanezcan el menor tiempo posible en el hospital en cada visita, que reciban los tratamientos menos inmunosupresores posibles, etc.; todo orientado, lógicamente, a disminuir su riesgo de infección por el virus SARS-CoV-2. Y todas estas modificaciones deben ser compartidas y explicadas individualmente a cada paciente, una a una, quienes,

en general, aceptarán los cambios que proponamos como los mejores para su interés. Ahora bien, si una paciente decide, una vez explicados todos los riesgos del tratamiento estándar y las ventajas e inconvenientes de la modificación que proponemos, que quiere recibir el tratamiento estándar previsto en el Servicio de Oncología, su decisión y deseo deben prevalecer sobre nuestras opiniones y criterios si no hay una causa de fuerza mayor que lo impida (como el cierre de quirófanos mencionado). Es muy importante tener esto en cuenta para evitar posteriormente conflictos de difícil resolución.

CONSENSOS, ACUERDOS Y RECOMENDACIONES

En este momento disponemos de dos grandes consensos sobre qué hacer en el cáncer de mama durante la infección por COVID-19: el europeo y el estadounidense.

El consenso europeo queda reflejado en las recomendaciones de ESMO sobre qué hacer para abordar el cáncer de mama durante la pandemia (3), mientras que el consenso estadounidense se ha plasmado en forma de editorial en una revista (4). La Sociedad Americana de Oncología (ASCO) ha optado por una solución diferente, puesto que en vez de un consenso ha optado por crear un canal de comunicación en el que pueden encontrarse ponencias y comunicaciones constantemente actualizadas sobre los diferentes aspectos que afectan al cáncer en el contexto de la pandemia (5).

Desde el punto de vista español, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ha asumido el liderazgo de la información a nivel nacional sobre la pandemia y el cáncer. Para ello, ha creado un canal especial de información sobre COVID-19 y cáncer (6) disponible para profesionales y pacientes. Además, ha creado un canal de información exclusivamente para profesionales solicitando a los diferentes grupos cooperativos de cada patología un informe sobre sus recomendaciones. En lo relativo al cáncer de mama, SEOM cuenta con el informe del grupo cooperativo GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama) (7), que puede encontrarse también en la página web del propio grupo (8). Las tres fuentes mencionadas (ESMO, consenso USA y SEOM y vía GEICAM) han elaborado recomendaciones específicas sobre cómo actuar frente al cáncer de mama durante la pandemia COVID-19, por lo que esta revisión será una síntesis de dichas recomendaciones.

Los dos consensos (europeo y americano) han optado por crear niveles de riesgo/gravedad para clasificar las recomendaciones, distribuyéndolas después por los diferentes escenarios del cáncer de mama. Por el contrario, las recomendaciones de GEICAM repasan cada circunstancia de la patología y hacen las recomendaciones pertinentes para cada escenario. En la tabla I se muestra una comparativa entre los niveles de riesgo/gravedad

TABLA I
DEFINICIONES DEL CONSENSO EUROPEO (ESMO) Y DEL CONSENSO DE EE. UU.

<i>Categorías ESMO (3)</i>	<i>Definición</i>	<i>Categorías grupo EE. UU. (4)</i>
Alta prioridad	Paciente en situación inestable o con alteración que amenaza su vida, o la magnitud del beneficio de la intervención la justifica (tanto en SG como en CdV)	Prioridad A
Prioridad media	La situación del paciente no es crítica, pero una demora > 6 semanas del acto asistencial podría tener impacto en la SG o en la magnitud del beneficio en la CdV. El grupo americano cifra la demora aceptable en 6-12 semanas	Prioridad B
Baja prioridad	Pacientes en los que el acto asistencial puede demorarse mientras dure la pandemia sin que eso implique deterioro de la SG o de la CdV	Prioridad C

propuestos por los europeos y los americanos. Como puede verse, las definiciones de ambos consensos son básicamente equivalentes.

Vamos a analizar las recomendaciones de estos tres referentes (consensos europeo y americano y grupo GEICAM como representante español) para los principales escenarios de decisión del tratamiento del cáncer de mama. Dado que las recomendaciones de los tres grupos son básicamente similares, haremos una sola descripción de las diferentes situaciones y necesidades, remarcando tan solo las diferencias más evidentes entre los consensos cuando existan.

Para administrar el tratamiento con quimioterapia (QT) durante la crisis de la COVID-19, el grupo GEICAM recomienda que se haga determinación PCR del SARS-CoV-2 a todas las pacientes y que solo se empiece o se continúe la quimioterapia con una PCR negativa (7). En caso de que sea positiva, recomiendan retrasar la QT 2-3 semanas y no empezarla o reanudarla hasta no contar con una PCR negativa. El consenso europeo (3) y el americano (4) no hacen referencia a este aspecto.

CIRUGÍA

La cirugía, en general, es una de las actividades médicas que más se ha visto restringida y perjudicada por la pandemia, y la del cáncer de mama no ha sido una excepción. Todos los consensos están de acuerdo en una serie de aspectos generales:

- En el caso del cáncer de mama, las cirugías deben reducirse a las mínimas imprescindibles.
- En caso de ser necesaria, siempre debe intentarse la cirugía menos invasiva posible.
- La cirugía debe producir el menor tiempo de hospitalización posible.
- A todas las pacientes que vayan a ser operadas se les debe hacer un test de PCR para SARS-CoV-2 como máximo 48 h antes de la cirugía. Si el test

sale positivo, la cirugía debe suspenderse y demorarse al menos 1 mes, si es posible.

En cuanto a las situaciones concretas, el consenso europeo es más extenso que el americano en las que pueden considerarse como de alta prioridad. En la tabla II se muestra una comparativa entre ambos.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El tratamiento neoadyuvante se ha convertido en uno de los sistemas terapéuticos más importantes en el cáncer de mama. Revisaremos qué hacer en la crisis COVID-19 en función de los diferentes tipos de tumores.

TUMORES TRIPLES NEGATIVOS

Sin duda, el tipo de cáncer de mama en el que la quimioterapia es más insustituible. De hecho, es el único tratamiento antitumoral en este subtipo, junto con la radioterapia, además de la cirugía.

El consenso de GEICAM recomienda mantener el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia en estas pacientes de acuerdo con los protocolos estándares. En todo caso, recomienda seguir algunas ideas generales sobre la quimioterapia en este escenario:

- En la medida de lo posible, optar por pautas trisemanales, mejor que quincenales o semanales, con el fin de disminuir la presencia de las pacientes en el hospital.
- Emplear los esquemas menos mielosupresores.
- Utilizar de forma profiláctica factores de crecimiento de colonias (G-CSF), incluso en pautas de quimioterapia con potencial mielosupresor, pero en las que no se emplean de forma habitual como profilaxis primaria.

GEICAM señala un problema específico especialmente complejo: las pacientes de más de 70 años, ya que

TABLA II
DIFERENCIAS DE CRITERIOS DE LOS CONSENSOS AMERICANO Y EUROPEO EN LOS TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS QUE DEBEN CONSIDERARSE EN LAS TRES PRIORIDADES

Prioridad	Europeo (3)	Americano (4)
Alta (A)*	<ul style="list-style-type: none"> – Drenaje de absceso en paciente séptico – Evacuación y control quirúrgico de hematoma – Complicación de injerto (por ejemplo, necrosis) – Cirugía después de completar tratamiento NAY** – Cáncer de mama en el embarazo** – Cirugía del tumor primitivo cuando lo decida el comité multidisciplinar – Resección de recaída⁺ 	<ul style="list-style-type: none"> – Drenaje de absceso en paciente séptico – Evacuación y control quirúrgico de hematoma
Media (B)*	<ul style="list-style-type: none"> – Cirugía de los tumores de baja agresividad (con RRHH+) – Biopsias discordantes con sospecha de malignidad – Resección de recaída⁺ 	<ul style="list-style-type: none"> – Cirugía después de completar tratamiento NAY – Cirugía del tumor primitivo cuando lo decida el comité multidisciplinar – Cirugía de los tumores de baja agresividad (con RRHH+) – Resección de recaída – Biopsias discordantes con sospecha de malignidad
Baja (C)*	<ul style="list-style-type: none"> – Carcinomas <i>in situ</i> – Reintervención de bordes infiltrados – Toda la cirugía de reconstrucción – Toda la cirugía profiláctica 	<ul style="list-style-type: none"> – Carcinomas <i>in situ</i> – Reintervención de bordes infiltrados – Toda la cirugía de reconstrucción – Toda la cirugía profiláctica

*Denominación europea: alta, media, baja; denominación americana: A, B, C.
**Cuando lo decida el comité multidisciplinar; NAY: neoadyuvante.
⁺Dependiendo del tipo histológico y de la forma de la recaída su resección puede ser de prioridad alta o media.

en ellas confluyen dos situaciones que pueden ponerlas en especial riesgo vital: la toxicidad hematológica de la quimioterapia y que son el grupo de máximo riesgo en la infección por el virus SARS-CoV-2. Por ello, es en este grupo en el que se hace hincapié en la discusión de los riesgos y beneficios con la paciente y es el grupo en el que se considera más factible retrasar el inicio de la quimioterapia o forzar la cirugía en los tumores en los que sea posible y en los centros en los que la cirugía no esté cancelada de forma global. Si es necesaria la quimioterapia, deben extremarse las precauciones antes mencionadas.

Los consensos europeo y americano sitúan la quimioterapia neoadyuvante del cáncer triple negativo como una prioridad alta (3) y B (media) (4), respectivamente, aunque no aportan más información al respecto.

TUMORES HER2+

Los anticuerpos monoclonales anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) combinados con la quimioterapia son esenciales para la curación de este subtipo de tumor.

Por ello, el grupo GEICAM recomienda no renunciar al tratamiento neoadyuvante con estos dos anticuer-

pos asociados a la quimioterapia, siguiendo las mismas recomendaciones que en los tumores triples negativos en cuanto a la seguridad. La indicación del tratamiento neoadyuvante sigue siendo la misma: tumores a partir de 1,5-2 cm.

Los consensos europeo y americano consideran el tratamiento de los tumores HER2 como una prioridad alta (3) y media (B) (4).

TUMORES LUMINALES

La mayoría de los tumores luminales pueden considerarse de menor riesgo de recaída que los triple negativos y los HER2 puros (con receptores hormonales negativos). Los tumores luminales HER2+ (aproximadamente un 15 % de todos los tumores luminales) constituyen un grupo especial, que en este caso pueden beneficiarse por partida doble del tratamiento neoadyuvante.

El tratamiento de elección de los tumores luminales es la cirugía, excepto que el tamaño o el estado ganglionar axilar la contraindiquen. En esos casos, está indicado el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, de preferencia en las mujeres premenopáusicas (9), o puede plantearse el tratamiento hormonal en las mujeres

menopáusicas. Un metaanálisis reciente confirma que sus resultados son equivalentes a los de la quimioterapia en esta población, con mejores resultados en toxicidad (10).

Por lo tanto, durante la crisis de la COVID-19 deben discutirse extensamente las opciones con las pacientes. En todas en las que la cirugía sea de elección por tamaño y extensión de la enfermedad, debe intentarse, pero la realidad es que en muchos hospitales de nuestro país los quirófanos están cerrados en su práctica totalidad, por lo que plantearse esta cirugía puede ser poco realista. Por lo tanto, es necesario contar con una perspectiva sobre qué hacer con estas pacientes. Siguiendo las indicaciones de GEICAM y las de los dos consensos, podríamos hacer el siguiente resumen, que es igualmente válido para las pacientes en las que la neoadyuvancia sea el tratamiento inicial de elección en lugar de la cirugía por tamaño del tumor o estado de la axila:

- En las mujeres premenopáusicas el tratamiento de elección es la quimioterapia (9). En las mujeres que no deseen someterse a sus riesgos durante la crisis de la COVID-19 o en las que el oncólogo entienda que su riesgo es excesivo por este motivo, puede plantearse el tratamiento neoadyuvante hormonal con goserelina y un inhibidor de aromatasas (IA), que han demostrado más eficacia que el tamoxifeno (11) en esta población.
- En las mujeres menopáusicas el tratamiento neoadyuvante de elección debe ser la hormonoterapia con un IA, que, como se ha dicho antes, ofrece resultados similares a la quimioterapia con mejor perfil de tolerancia (10).
- En las mujeres con tumores luminales HER2+, el tratamiento de elección es la quimioterapia combinada con trastuzumab-pertuzumab (12). No contamos con evidencias de que la combinación de anticuerpos anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) con hormonoterapia sea equivalente o superior en esta población al tratamiento estándar (QT+ fármacos anti-HER2). Lo que sí sabemos es que la hormonoterapia con un IA combinada con trastuzumab es superior al tratamiento hormonal solo en la enfermedad metastásica (13), y que la adición de pertuzumab mejora aún más los resultados de la combinación (trastuzumab-pertuzumab-IA) (14).

Por lo tanto, aunque no dispongamos de evidencia científica, parece razonable sugerir que a las pacientes con tumores luminales HER2+ se les ofrezca la combinación hormonoterapia-antiHER2 como tratamiento neoadyuvante en este escenario excepcional de la crisis por la COVID-19 con el fin de utilizarlo como un “aparejo de fortuna” para poder demorar la cirugía con más seguridad que haciéndolo sin tratamiento antineoplásico.

Vigilando la evolución de todos los tratamientos neoadyuvantes cada 1-2 meses, si hay respuesta podrán mantenerse con seguridad entre 6 y 12 meses antes de la cirugía.

El consenso europeo (3) y el americano (4) consideran el inicio y el mantenimiento del tratamiento neoadyuvante en estas pacientes como de prioridad alta (europeo) y media (B, el americano).

Una forma de presentación específica del cáncer de mama, que puede afectar a los tres subtipos (triple negativo, HER2 y luminal), es el carcinoma inflamatorio, cuyo tratamiento estándar es la quimioterapia neoadyuvante. En el consenso de GEICAM no se menciona, mientras que en los otros dos consensos tiene, como otros aspectos que hemos revisado, distinta consideración en las prioridades: el consenso europeo lo considera de alta prioridad (3), mientras que el americano lo considera de prioridad media (B) (4).

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Las consideraciones que se han hecho sobre la quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante son plenamente aplicables para el tratamiento adyuvante. Teniendo en cuenta que en muchas mujeres este tratamiento es curativo, cualquier modificación sobre el estándar de cada centro debe discutirse de forma individual con cada paciente, y todos los casos que planteen dudas o posibilidad de conflicto por diferentes pareceres deben someterse al comité multidisciplinar de la unidad de mama. Hay que recordar una vez más que, aparte de las causas de fuerza mayor, la decisión final sobre el tratamiento, una vez explicados los riesgos y beneficios, debe ser de la paciente.

Durante la adyuvancia hay algunas consideraciones puntuales en cada tipo de tumor que podemos revisar, una vez más, siguiendo las recomendaciones del grupo GEICAM (7), puesto que los consensos americano y europeo hacen recomendaciones de prioridad, pero no entran en los detalles de cada tratamiento o subtipo tumoral.

Recuérdense las recomendaciones del grupo GEICAM, que hemos mencionado en la introducción, sobre la determinación por PCR del virus en las pacientes que van a recibir quimioterapia.

TUMORES TRIPLES NEGATIVOS

El tratamiento adyuvante estándar de este subtipo es la quimioterapia, por lo que es válido aquí todo lo que se ha dicho en el espacio de neoadyuvancia en cuanto a las precauciones a tomar. Y hay algunas consideraciones que es necesario señalar:

- El retraso en el inicio de la quimioterapia adyuvante en este subtipo puede comprometer la supervivencia global (15). Por lo tanto, en estas pacientes el inicio del tratamiento no debe demorarse más de dos meses desde la fecha de la cirugía.

- La administración de quimioterapia adyuvante oral con capecitabina durante 6 meses en las pacientes que no hayan alcanzado la RCp con la quimioterapia neoadyuvante no debe suponer ningún problema, y puede administrarse con normalidad.
- Hay que insistir en la importancia de valorar cuidadosamente a las pacientes del grupo de edad de 70 años o más, dado que suponen el grupo de mayor riesgo por partida doble (quimioterapia y COVID-19), como se ha explicado en la neoadyuvancia.

TUMORES HER2+

- Los anticuerpos anti-HER2 y la quimioterapia adyuvante son parte esencial del tratamiento con intención curativa de estos tumores, por lo que sus pautas de administración deben mantenerse lo más cercanas posibles a los protocolos estándares.
- Se recomienda dar prioridad al empleo del trastuzumab subcutáneo para disminuir el tiempo de estancia en el hospital.
- En las pacientes que no obtengan la RCp en la neoadyuvancia con la combinación de trastuzumab-pertuzumab no hay problema en administrar adyuvancia con TDM-1. De hecho, no administrarlo podría suponer un problema, dado que mejora la SG y su toxicidad es muy limitada (16).

TUMORES LUMINALES

Las recomendaciones en estos tumores van orientadas a evitar o retrasar la quimioterapia adyuvante:

- Con el empleo de plataformas genómicas que eviten la quimioterapia en las pacientes que no lo necesiten.
- Utilizando el sistema *PEPI Score* (17) para valorar la necesidad de quimioterapia adyuvante en pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante.

No hay evidencias de que el tratamiento adyuvante con hormonas + anti-HER2 sea equivalente a la quimioterapia + anti-HER2 en las pacientes con tumores luminales B HER2+, por lo que no puede recomendarse su sustitución.

Es muy importante, una vez más, considerar de forma específica a las pacientes del grupo de edad de 70 años o más.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

En este escenario es necesario tener en cuenta que se trata de una enfermedad incurable. Por lo tanto, no tenemos la ineludible necesidad de utilizar los trata-

mientos que hemos mencionado en la adyuvancia o la neoadyuvancia, donde su modificación o retraso podrían comprometer la supervivencia. Haremos el análisis —basándonos de nuevo en la guía de GEICAM (7)— de algunas particularidades de los tres subtipos de cáncer de mama. En todo caso, las recomendaciones europea y americana son muy similares.

TUMORES TRIPLES NEGATIVOS

- Ajustar los esquemas de quimioterapia para utilizar pautas trisemanales mejor que semanales con el fin de reducir el número de visitas al hospital.
- Siempre que sea posible, optar por pautas de quimioterapia oral (vinorelbina, capecitabina...) antes que intravenosa.
- Utilizar G-CSF profiláctico con todas las pautas mielosupresoras.
- Los fármacos biológicos, como los inhibidores de PARP (olaparib, talazoparib...) deben utilizarse con especial precaución en este escenario; entre otras cosas, porque producen neumonitis como efecto secundario, y esta es una complicación nada deseable en el contexto de la crisis de la COVID-19. EL everolimus, un inhibidor de la vía mTOR, es el que produce neumonitis más intensas, por lo que probablemente deba ser evitado en esta situación.

TUMORES HER2+

En la medida de lo posible deben mantenerse los anti-HER2 con su frecuencia normal.

- En los tumores HER2 puros, con receptores hormonales negativos, hay que valorar su combinación con quimioterapia poco mielotóxica y por vía oral (vinorelbina y capecitabina), dando también preferencia al trastuzumab subcutáneo, todo ello destinado a disminuir al máximo el tiempo de estancia en el hospital de día y la frecuentación.
- En los tumores luminales B HER2+, es decir, con receptores hormonales positivos, conviene valorar en cada caso la suspensión de la quimioterapia, sustituyéndola por tratamiento hormonal y manteniendo sin modificación los anticuerpos anti-HER2.

TUMORES LUMINALES B

En estos tumores la quimioterapia intravenosa debe estar limitada a la crisis visceral. En todas las demás situaciones en las que se considere necesario el empleo de quimioterapia debe intentarse el uso de fármacos orales (vinorelbina, capecitabina...) o, en todo caso, fármacos intravenosos de administración rápida, como la eribulina.

Los inhibidores de ciclinas CDK 4/6 (iCDK4/6) (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) se han convertido en la columna vertebral del tratamiento de los tumores luminales A y B metastásicos. Su principal problema es que producen neutropenia de grado 3 con alta frecuencia, si bien es verdad que se trata de una neutropenia que da lugar a pocas infecciones, por lo que en condiciones normales la incidencia de neutropenia febril es muy baja (1-3%). En el contexto de la pandemia de la COVID-19, este hecho podría contemplarse como un inconveniente grave, pero hasta el momento de escribir estas líneas no tenemos ninguna evidencia que desaconseje su empleo. Por lo tanto, deben utilizarse con las mismas pautas de las condiciones normales, potenciando la prescripción de varios ciclos mensuales en cada consulta para reducir la necesidad de que las pacientes acudan al hospital.

Siempre que sea posible debe darse prioridad al tratamiento hormonal sobre la quimioterapia en esas pacientes.

RADIOTERAPIA

La radioterapia es un tratamiento esencial en el cáncer precoz de mama, dado que reduce de forma drástica el riesgo de recidivas locales en la cirugía conservadora. En el escenario de la crisis de la COVID-19 plantea básicamente dos problemas: la alta frecuentación que supone el tratamiento diario de lunes a viernes durante 4-5 semanas (3 con el hipofraccionamiento) y el riesgo de neumonitis, que puede empeorar una posible infección por el virus SARS-CoV-2.

Para paliar esta situación se plantean varias soluciones desde el punto de vista de la radioterapia, aunque algunas de ellas resultan poco realistas en equipos (de oncología médica y radioterápica) que no estén previamente entrenados en la coordinación y ejecución de esas soluciones.

- Retraso de la radioterapia. Puede retrasarse con seguridad hasta 3 meses después de la cirugía o de terminar la quimioterapia adyuvante. Parece la solución más realista y práctica en los centros en los que la incidencia de infección de COVID-19 haga peligrosa la presencia diaria de las pacientes en la unidad de radioterapia.
- Irradiación acelerada en 5 fracciones en pacientes ancianas (> 65 años) (18).
- Irradiación preoperatoria en pacientes en las que haya sido necesario demorar la cirugía por la crisis COVID-19 (19). Dada la extensa gama de tratamientos que podemos utilizar de forma neoadyuvante, incluso con pautas atípicas (por ejemplo, en tumores muy pequeños que irían a cirugía en condiciones normales), en cada uno de los subtipos tumorales resulta difícil seleccionar qué pacientes podrían beneficiarse de esta técnica.

CONCLUSIONES

La crisis por la COVID-19 ha supuesto una serie de importantes dificultades en el tratamiento del cáncer de mama. En este escenario hostil es esencial tener claros los conceptos que pueden marcar la diferencia. Intentaremos resumirlos en algunas ideas.

La primera es que es importante entender que las modificaciones en los tratamientos que se separan de lo estándar van orientadas a la seguridad de las pacientes en el contexto de la pandemia. Por ello, esas modificaciones deben ser explicadas y discutidas con detalle a cada paciente. Y es importante no olvidar que la decisión final siempre es de la paciente.

La segunda, que estas modificaciones no pueden comprometer la supervivencia de las pacientes con tumores en los que la curación es posible.

La tercera, que es necesario prestar especial atención a las pacientes de 70 años o más, que constituyen el grupo de máximo riesgo por dos motivos que se complementan: por la mayor toxicidad que la quimioterapia tiene en este grupo de edad y porque son, con mucha diferencia, el grupo de mayor incidencia y mortalidad de la infección por el virus SARS-CoV-2. Por lo tanto, en estas pacientes las decisiones terapéuticas deben entenderse como lo que son: algo especialmente crítico.

Y por último, es importante recordar que en el escenario de esta pandemia, en el que las cosas suceden demasiado deprisa, las decisiones han de tomarse sin datos consistentes, sobre la base de nuestra impresión clínica como médicos y como oncólogos y de la prudencia, asumiendo que es posible que en cortos plazos de tiempo las decisiones que tomamos ayer no sean válidas mañana.

CORRESPONDENCIA:

José Ignacio Chacón
Hospital Virgen de la Salud
Av. de Barber, 30
45004 Toledo
e-mail: ignacio.chacon@geicam.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Bae S, Kim M, Kim JY, et al. Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients. *Ann Intern Med* 2020 [Epub ahead of print 6 April 2020]. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-1342>
2. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence-based guidelines. *BMJ* 2001;323:334-6.
3. Disponible en: www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/breast-cancer-in-the-covid-19-era
4. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. The COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat* 2020. DOI: 10.1007/s10549-020-05644-z

5. Disponible en: www.asco.org/asco-coronavirus-information
6. Disponible en: <https://seom.org/seom-frente-al-covid-19>
7. Disponible en: https://seom.org/images/GEICAM_Recomendaciones_COVID_19_Cancer_Mama.pdf
8. Disponible en: <https://www.geicam.org/actualidad/noticias/actualidad-cientifica/actualizamos-nuestras-recomendaciones-para-el-manejo-del-cancer-de-mama-durante-covid-19>
9. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and Hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol* 2012;23:3069-74.
10. Huang L, Xu AM. Short-term outcomes of neoadjuvant hormonal therapy versus neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:327-34. DOI: 10.1080/14737140.2017.1301208
11. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:345-52. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70373-4
12. NCCN Breast version 4-2020, may 2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
13. Kaufman B, Mackey JR, Michael R, et al. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TANDDEM Study. *J Clin Oncol* 2009;27:33:5529-37.
14. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodríguez J, et al, and for the PERTAIN Study Group. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:28:2826-35.
15. Chávez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, et al. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:322-9.
16. Von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617-28.
17. Ellis MJ, Tao J, Luo J, et al. Outcome Prediction for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Based on Postneoadjuvant Endocrine Therapy Tumor Characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1380-8.
18. Van Hulle H, Naudts D, Deschepper E, et al. Accelerating adjuvant breast irradiation in women over 65 years: Matched case analysis comparing a 5-fractions schedule with 15 fractions in early and locally advanced breast cancer. *J Geriatr Oncol* 2019;10(6):987-9. DOI: 10.1016/j.jgo.2019.04.007
19. Lightowers SV, Boersma LJ, Fourquet A, et al. Preoperative breast radiation therapy: Indications and perspectives. *Eur J Cancer* 2017;82:184-92.

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en
CÁNCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*: 57,00 €
 Médicos Especialistas: 85,00 €
 Organismos y Empresas: 135,00 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2020

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en
CÁNCER (6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
 Mediante talón n.º _____ que adjunto
 Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CÁNCER**

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

_____ de _____ de 20_____

DOCUMENTO PARA EL BANCO

Más información o envíos a:



c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

*Son los únicos adaptados
a la última normativa
del Real Decreto
770/2014*

ARAN ediciones

Entra en nuestra web:

formacion.grupoaran.com y descubre todas las posibilidades

91 782 00 30 - fp@aranformacion.es