



Artículo de Revisión

Cáncer y COVID-19, un vínculo peligroso

Cancer and COVID-19, a dangerous association

Yarimi Rodríguez Moldón¹. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7221-1734>

María Teresa Díaz Armas¹. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5773-5145>

Raisa Rodríguez Duque^{1*}. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3660-954X>

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: raisard2979@yahoo.es

RESUMEN

Fundamento: La COVID-19 es una pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 cuya asociación con el cáncer puede tener efectos adversos.

Objetivo: Describir los principales vínculos entre el cáncer y la COVID-19.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica en Google Académico, *SciELO* y *PubMed* Central con los descriptores SARS-CoV-2, COVID-19 y cáncer, consultados en el DeCS. Se seleccionaron artículos a texto completo en español e inglés, principalmente de revistas arbitradas por pares.

Resultados: La COVID-19 produce resultados más desfavorables en los pacientes con cáncer. Estos resultados se relacionan con altas tasas de hospitalización, complicaciones y mortalidad. La frecuente asociación de comorbilidades en pacientes con cáncer parece contribuir a este vínculo peligroso. Las vías de señalización comunes al cáncer y a la infección por el SARS-CoV-2 son citocinas proinflamatorias, interferón tipo I, receptor de andrógenos y puntos de control inmune. Este conocimiento tiene aplicación práctica en el empleo de medicamentos para combatir la COVID-19 en pacientes con cáncer.

Conclusiones: El cáncer se relaciona con la COVID-19 grave, por lo que esos pacientes son más vulnerables a la infección viral.

DeCS: NEOPLASIAS; INFECCIONES POR CORONAVIRUS; VIRUS DEL SRAS.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; virus del SRAS; enfermedad por coronavirus 2019; SARS-CoV-2; Covid-19; cáncer; neoplasia maligna.

ABSTRACT

Background: COVID-19 is a pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus which relation with cancer may have adverse effects.

Objective: To describe the main associations between cancer and COVID-19.

Methodology: A literature review was conducted in Google Scholar, *SciELO* and *PubMed* Central with the descriptors SARS-CoV-2, COVID-19 and cancer, consulted in *DeCS*. Full-text articles in Spanish and English were selected, mainly from peer-reviewed journals.

Results: COVID-19 produces more non-favorable outcomes in patients with cancer. These outcomes are related to high hospitalization rates, complications and mortality. Frequent comorbidity relations in patients with cancer seem to contribute to this dangerous association. Signaling pathways common to cancer and SARS-CoV-2 infection are proinflammatory cytokines, type I interferon, androgen receptor, and immune checkpoints. This knowledge has a practical use with drugs against COVID-19 in patients with cancer.

Conclusions: Cancer is associated with severe COVID-19, making such patients more vulnerable to viral infection.

MeSH: NEOPLASMS; CORONAVIRUS INFECTIONS; SARS Virus.

Keywords: Coronavirus infections; SARS virus; coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2; Covid-19; cancer; malignant neoplasm.

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un problema de salud pública mundial porque es la principal causa de muerte en los países desarrollados y la segunda en los países en desarrollo. ⁽¹⁾ El 57 % de la carga mundial y el 65 % de las muertes por cánceres corresponden a regiones menos desarrolladas de África, Asia, América Latina y el Caribe y se espera que la incidencia de las neoplasias malignas aumente en un 75 % para 2030 debido a los cambios hacia estilos de vida de riesgo. ^(1,2)

La COVID-19 provocada por el SARS-CoV-2 se ha convertido en una pandemia con incalculables pérdidas humanas y materiales. ⁽³⁾ Según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en <https://COVID19.who.int> hasta el 14 de abril de 2022 había afectado 500 186 525 personas y provocado la muerte a 6 190 349.

Los pacientes con cáncer son más susceptibles a presentar formas graves de la COVID-19 dado por las altas tasas de hospitalización, complicaciones y muerte cuando se infectan por el SARS-CoV-2. ⁽⁴⁻¹²⁾ Estos resultados adversos parecen relacionarse con diferentes factores que intervienen en una compleja red de interrelaciones, no del todo comprendidas, debidas al propio cáncer y a la infección por el coronavirus.

Aunque los mecanismos son complejos se pueden proponer 4 vías que vinculan el cáncer con la COVID-19 mediante la señalización de citocinas, interferón tipo I (INF-I), receptor de andrógenos (AR) y puntos de control inmune. ⁽¹³⁾ Estos conocimientos tienen aplicación práctica en el tratamiento de pacientes con la COVID-19 y cáncer. ^(13,14) La vacunación anti- COVID-19 en pacientes con cáncer parece segura y eficiente, por lo que se recomienda que estos pacientes sean vacunados como la población general. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

La compleja red de interrelaciones entre la infección por el SARS-CoV-2 y el cáncer no solo es importante para comprender la fisiopatología y sintomatología de estas enfermedades, sino para entender el comportamiento clínico de estos pacientes; además, ayuda a evaluar más eficientemente las terapias empleadas para ambas enfermedades y el pronóstico. Este conocimiento permitirá diseñar nuevos fármacos y vacunas para tratar estas enfermedades cuando concurren simultáneamente.

Al ser la COVID-19 una enfermedad viral de reciente aparición, quedan muchas interrogantes aún por responder relacionadas con la fisiopatología, sintomatología, tratamiento y pronóstico. El carácter de ARN virus del SARS-CoV-2 lo hace más susceptible a las mutaciones, lo que favorece la aparición de nuevas variantes genéticas con potencial para evadir los mecanismos de defensa del huésped. A esto se agrega que las enfermedades cancerosas tienden a provocar deficiencias inmunes por sí mismas o debido al tratamiento inmunosupresor o por trastornos nutricionales, lo que complejiza el estudio de los mecanismos vinculantes.

Por su parte el cáncer no es una entidad única, los carcinomas y los sarcomas son muy variados en dependencia del tejido afectado, tiende a ser una enfermedad crónica de larga evolución y dentro del mismo tipo celular hay diferentes evoluciones, esto introduce variables de confusión que dificultan la comprensión de los mecanismos que vinculan la enfermedad por coronavirus con el cáncer. No obstante, en esta revisión bibliográfica se describirán los principales vínculos entre el cáncer y la COVID-19, con la aclaración de que todavía hay aspectos polémicos sometidos a debate. Se expondrán los aspectos donde hay consenso general.

DESARROLLO

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Google Académico, *SciELO* y *PubMed Central* con los descriptores SARS-CoV-2, COVID-19 y cáncer, consultados en el DeCS. Los criterios de inclusión fueron: artículos a texto completo, escritos en español e inglés, en revistas arbitradas por pares con ISSN o páginas web de organizaciones sanitarias de reconocido prestigio internacional.

Cada autor revisó independientemente la bibliografía utilizando los descriptores seleccionados. Por la gran cantidad de literatura disponible se utilizó un filtro adicional de trabajos con menos de 3 años de publicados. No se pusieron restricciones en cuanto al tipo de artículo. Los autores seleccionaron por consenso 50 trabajos completos y al final se acotaron 40 artículos.

SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 tiene un genoma de ARN monocatenario de 29 891 nucleótidos y codifica 9860 aminoácidos que consta de: una región no traducida (UTR) de 5'; un marco de lectura abierto (ORF) 1a/b que codifica para proteínas no estructurales (nsp); proteínas estructurales dispuestas en el orden de espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleoproteína (N); y proteínas accesorias que incluyen los ORF 3, 6, 7a, 7b, 8 y 9b seguidos de un 3'-UTR. ^(18,19)

La proteína S del SARS-CoV-2, que facilita la unión del virus a sus receptores celulares, consta de dos subunidades, S1 y S2. ^(18,19) La subunidad S1 consta de péptido señal (SP), dominio N-terminal (NTD) y dominio de unión a receptor (RBD). ^(18,19)

El RBD del SARS-CoV-2 es responsable de la unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) del huésped, lo que permite la entrada celular del virus. ⁽¹⁸⁾ Además, el SARS-CoV-2 tiene cuatro aminoácidos distintos situados dentro de la proteína de la espiga en la interfaz entre las subunidades de fusión S1 y S2. Estas secuencias únicas contienen un sitio de corte para la proteasa furina que juega un papel importante en la activación de la proteína S.

Las enzimas lisosomales procesan proteolíticamente la proteína S viral inmediatamente antes del péptido de fusión presente en la subunidad S2. ⁽¹⁸⁾ Este paso es necesario para la fusión de las membranas virales con las vesículas endocíticas, lo que da lugar a la liberación del virus en la célula. Las proteasas furina, serina proteasa transmembrana de tipo II (TMPRSS2), tripsina, catepsina B y catepsina L, escinden el sitio S1/S2 y pueden activar potencialmente la proteína S. ⁽¹⁸⁾

Debido a la amplia transmisión, el SARS-CoV-2 acumula diversidad genética con el tiempo. ⁽¹⁸⁾ Una nueva variante del SARS-CoV-2 presenta mutaciones que la diferencian de la variante predominante circulante en la población. ⁽²⁰⁾ Estas variaciones genéticas son importantes, pues afectan la estructura y las funciones de las proteínas virales, lo que puede repercutir en la transmisión viral y el tratamiento. Para ampliar sobre el tema se recomienda a Expósito-Lara A, et al. ⁽²⁰⁾ La figura 1 representa un esquema del genoma del SARS-CoV-2.

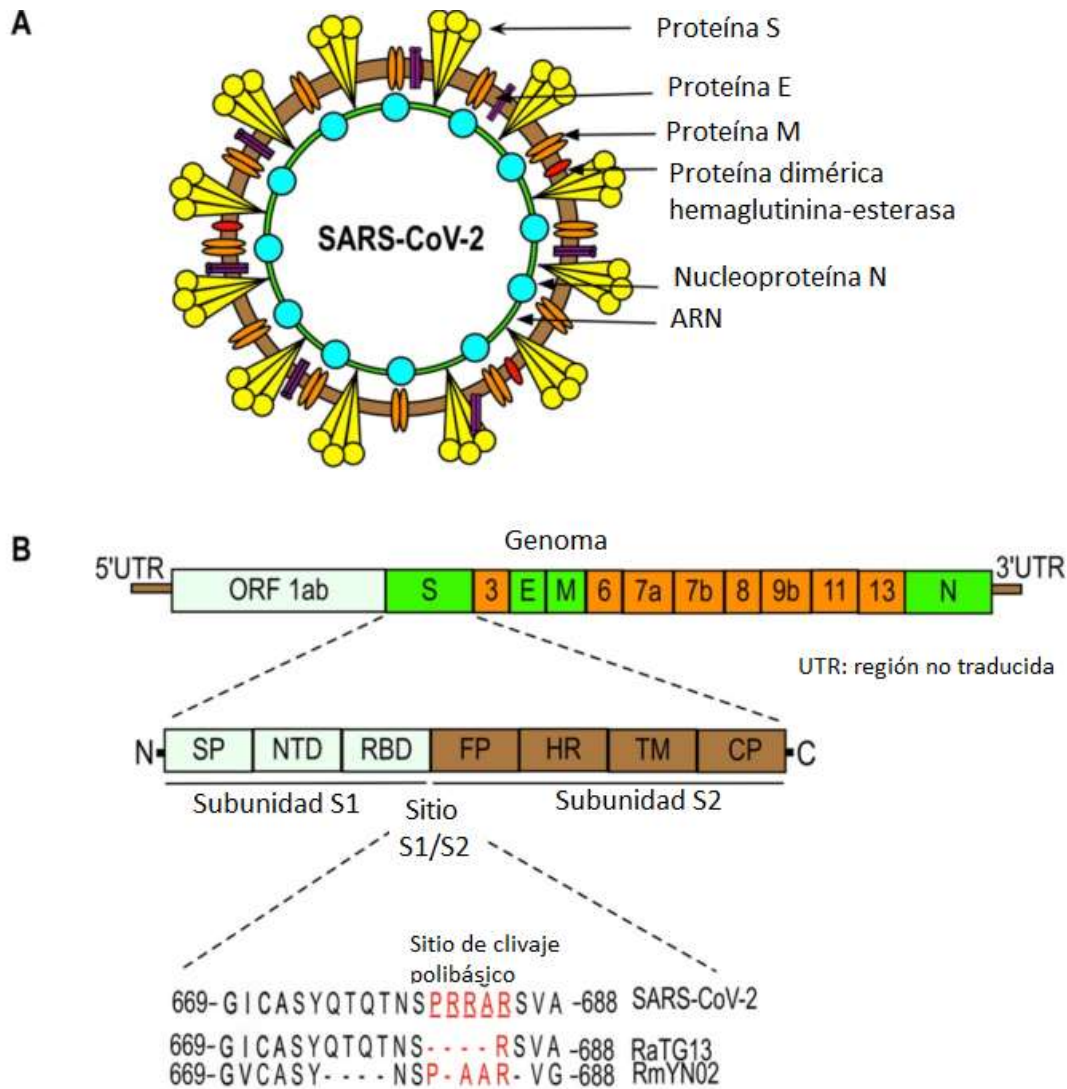


Fig. 1. Genoma del SARS-CoV-2. ⁽¹⁸⁾

Cáncer y COVID-19

Diferentes estudios demuestran que la COVID-19 aumenta las complicaciones y el riesgo de muerte en los pacientes con cáncer. ⁽²¹⁻³⁶⁾ En la tabla 1 aparece un resumen de los trabajos que apoyan estas afirmaciones.

Tabla 1. Investigaciones que vinculan el cáncer con efectos adversos de la infección por el SARS-CoV-2.

Autores/Métodos	Resultados principales
Luo J, et al. ⁽²²⁾ /Se examinaron pacientes consecutivos con cáncer pulmonar y COVID-19 (n = 102) Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK), Nueva York, Estados Unidos, 12 marzo-6 mayo 2020. Los umbrales de gravedad se definieron como hospitalización, unidad de cuidados intensivos/intubación/no intubación ([UCI/intubación/DNI] una métrica compuesta de enfermedad grave) o la muerte. La recuperación se definió como >14 días desde la prueba COVID-19 y >3 días desde la resolución de los síntomas.	62 % hospitalizados, 25 % fallecidos. La COVID-19 representó una minoría de las muertes (11 %). Los determinantes de la gravedad de la COVID-19 fueron hábito de fumar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR 2.9; IC95%: 1.07-9.44 y 3.87, IC95%: 1.35-9.68, respectivamente). La cirugía/radiación torácica previa y terapias sistémicas recientes no influyeron en la gravedad. La mayoría de los pacientes se recuperó de la COVID-19, incluyendo el 25 % de los pacientes que requirieron intubación.
Zhang L, et al. ⁽²³⁾ /Estudio de cohorte retrospectivo, se incluyeron 28 pacientes con cáncer con COVID-19 confirmado por laboratorio (17 eran hombres; 60.7 %) de tres hospitales en Wuhan, China. Los datos clínicos se recogieron de los registros médicos desde el 13 de enero de 2020 hasta el 26 de febrero de 2020. Se llevaron a cabo análisis univariantes y multivariantes para evaluar los factores de riesgo asociados con los eventos graves definidos como una condición que requiere la admisión en una unidad de cuidados intensivos, el uso de ventilación mecánica o la muerte.	El cáncer de pulmón fue el tipo de cáncer más frecuente (n = 7; 25 %). Los hallazgos comunes de la tomografía computarizada (TC) de tórax fueron la opacidad en vidrio esmerilado (75 %) y la consolidación en parches (46.3 %). 15 (53.6 %) pacientes estuvieron graves y la tasa de mortalidad fue 28.6 %. El hecho de que el último tratamiento antitumoral se realizara en un plazo de 14 días aumentaba significativamente el riesgo de gravedad [cociente de riesgos (CRI) = 4.079; IC95%: 1.086-15.322]. La consolidación en parches al ingreso se asoció a un mayor riesgo de eventos graves.
Dai M, et al. ⁽²⁵⁾ /Estudio multicéntrico con 105 pacientes con cáncer y 536 pacientes sin cáncer con COVID-19 en 14 hospitales, provincia china de Hubei. Los pacientes se hospitalizaron desde 1 enero al 24 de febrero 2020. Se empleó la regresión logística.	Los pacientes con cáncer seguían teniendo un exceso de OR de 2.17 (p = 0.06) para la muerte, 1.99 (p < 0.01) para experimentar cualquier síntoma grave, 3.13 (p < 0.01) para el ingreso en la UCI y 2.71 (p = 0.04) para la utilización de ventilación mecánica invasiva.
Kuderer NM, et al. ⁽²⁶⁾ /Estudio de cohorte de 928 pacientes ≥ 18 años (50 % mujeres) con malignidad activa o previa e infección confirmada por SARS-CoV-2 procedentes de USA, Canadá y España de la base de datos de COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19), cuyos datos basales se adicionaron 17 marzo y 16 abril 2020. El resultado primario todas las causas de muerte dentro de 30 días del diagnóstico de COVID-19. Se aplicó regresión logística con ajuste parcial de edad, sexo, estado de fumador y obesidad.	Los cánceres más frecuentes fueron de mama (21 %) y de próstata (16 %). Los factores de riesgo independientes de riesgo de mortalidad fueron: edad avanzada (por 10 años; OR 1.84; CI95%: 1.53–2.21), sexo masculino (1.63, 1.07–2.48), hábito de fumar (1.60, 1.03–2.47), comorbilidades (2 vs ninguna: 4.50; 1.33–15.28), <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> ≥ 2 (estado 2 vs 0 o 1: 3.89, 2.11–7.18), cáncer activo (5.20, 2.77–9.77), y recibir azitromicina más hidroxiclороquina (2.93, 1.79–4.79).
Lee LYW, et al. ⁽²⁷⁾ /Estudio prospectivo de 800 pacientes con cáncer activo y que se presentaban a la red de centros oncológicos eran elegibles para inscribirse en el <i>UK Coronavirus Cancer Monitoring Project</i> (UKCCMP). Se excluyeron los pacientes con pruebas negativas al SARS-CoV-2. El criterio de valoración primario fue la mortalidad por todas las causas o el alta hospitalaria. Desde	226 (28 %) pacientes murieron y el riesgo de muerte se asoció con edad avanzada (OR 9.42, IC95%: 6.56-10.02), ser varón (1.67; 1.19-2.34 y la presencia de otras comorbilidades como la hipertensión (1.95; 1.36-2.80) y la enfermedad cardiovascular (2.32; 1.47-3.64). No se encontró efecto significativo en la mortalidad para los pacientes con inmunoterapia, terapia

el 18 de marzo hasta el 26 de abril de 2020. El 52 % de pacientes con evolución leve.	hormonal, terapia dirigida, uso de radioterapia en las últimas 4 semanas.
Lara Álvarez MÁ, et al. ⁽²⁸⁾ /Se han revisado los pacientes con cáncer fallecidos por COVID-19, describiendo las características oncológicas de la infección por COVID-19 y los tratamientos instaurados. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. La edad media de los 15 pacientes fallecidos fue de 72 años. (Rango: 34-90) con 11 varones (73.3 %) y 4 mujeres (26.7 %)	Casos confirmados por COVID-19: 1069 con 132 fallecimientos (12.3 %). Con cáncer 36 pacientes (3.4 %), 15 fallecidos (41.6 %) y 6 fallecidos (40 %) se encontraban en tratamiento activo. El tumor más frecuente fue pulmón (53.3 %), 11 con enfermedad metastásica (73.3 %). La mortalidad por COVID-19 en pacientes con cáncer casi cuadruplica la de la población general.
Zhang H, et al. ⁽²⁹⁾ /Estudio multicéntrico retrospectivo de 107 pacientes ingresados en 5 hospitales de Wuhan, China, entre el 5 enero y el 18 marzo de 2020. El resultado primario fue la supervivencia global (SG). Los análisis secundarios fueron la asociación entre los factores clínicos y la COVID-19 grave y la SG.	El 34.6 % recibía tratamiento anticanceroso, 65.4 % en seguimiento y 52.3 % presentaron COVID-19 grave. El efecto perjudicial del tratamiento anticanceroso sobre la SG es independiente de la exposición al tratamiento sistémico (Tasa de letalidad del 33.3 %) frente al 43.8 % tratamiento no sistémico.
Korkusuz R, et al. ⁽³¹⁾ /Estudio retrospectivo, en Estambul, Turquía en 217 pacientes con tratamiento de seguimiento para cáncer y diagnóstico de COVID-19; 64.5 % hombres. Se analizaron efectos del subtipo de tumor y datos demográficos mediante modelos logísticos. 15 marzo-15 mayo 2020 (primera ola) y 1 octubre 2020-1 febrero 2021 (segunda ola).	Se observó mortalidad en 84 (38.7 %) pacientes. El grado de la enfermedad, la quimioterapia en los últimos 3 meses y los hallazgos de la TC estaban relacionados con la mortalidad. En el análisis de regresión logística, los factores más importantes que afectaban a la supervivencia eran la afectación pulmonar grave y la malignidad hematológica.
Guarneri V, et al. ⁽³²⁾ / <i>Rete Oncologica Veneta COVID19</i> (ROVID) es un registro regional cuyo objetivo es describir la epidemiología y la evolución clínica de la infección por el SRAS-CoV-2 en pacientes con cáncer. Se han registrado datos sobre el diagnóstico de cáncer, las comorbilidades y los tratamientos anticancerosos, así como detalles sobre la infección por SARS-CoV-2 (hospitalización, tratamientos, destino de la infección) de 160 pacientes. Se aplicó un análisis de regresión logística para calcular la asociación entre las variables clínicas/laborales y muerte.	El cáncer mamario fue más común (n = 40). La mayoría de los pacientes tenía la enfermedad en estadio IV. La mitad de los pacientes ≥ comorbilidades. Más del 77 % de los pacientes fue hospitalizado y 6 % ingresado en UCI. El 33 % falleció. En 17 % la muerte se correlacionó con la infección por SARS-CoV-2. Los factores correlacionados con el riesgo de muerte fueron estado de rendimiento (PS) del <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , edad, comorbilidades, disnea, fenotipo COVID-19 ≥ 3, hospitalización, ingreso en UCI, relación neutrófilos/linfocitos y trombocitopenia.
Mousavi SA, et al. ⁽³³⁾ /Serie retrospectiva de casos (n = 33; hombres 54.5 %), se evaluaron los documentos de pacientes con cáncer sólido infectados por el SARS-CoV-2, hospitalizados en el hospital de Shariati en Irán, entre el 20 de febrero y el 20 de abril de 2020. El diagnóstico de COVID-19 se basó en el COVID-19 confirmado por el laboratorio y/o en las características de la TC de tórax altamente sugestivas de SARS-CoV-2.	De los 16 pacientes con cáncer en estadio IV, 13 murieron, mayor en comparación con los pacientes con cáncer en estadio I-III (81.3 % vs. 18.8 %). La sepsis, ventilación invasiva y mortalidad fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron quimioterapia en los últimos 14 días. La mortalidad en pacientes fue mayor que la de la población general y esta tasa tiene una correlación con estadio de la enfermedad, tipo de cáncer, actividad del cáncer y quimioterapia.

<p>Trifanescu OG, et al. ⁽³⁴⁾/Estudio prospectivo en 90 pacientes (57.7 % mujeres) con cáncer y COVID-19 confirmado por pruebas de PCR realizadas antes de cada ciclo de quimioterapia o cada dos semanas durante radioterapia, entre mayo y diciembre de 2020 en dos centros oncológicos de tercer nivel. Se evaluó el resultado oncológico a largo plazo.</p>	<p>La mayoría de pacientes diagnosticados en el estadio IV (48.9 %), seguido del estadio III (21.1 %) y estadio II (18.9 %). El 30 % necesitó hospitalización. La mediana de SG estimada fue de 14 meses en pacientes que murieron por infección viral en comparación con los 98 meses de la mortalidad relacionada con el cáncer. La infección por SARS-CoV-2 se asoció a exceso de mortalidad en pacientes con enfermedad avanzada y tratados con quimioterapia y radioterapia.</p>
<p>Kathuria-Prakash N, et al. ⁽³⁵⁾/Se trata de un estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo de 21 pacientes con antecedentes de cáncer diferenciado de tiroides (DTC) y COVID-19 de 2 sistemas sanitarios académicos de Los Ángeles. Se analizaron los datos demográficos, de cáncer de tiroides y de tratamiento.</p>	<p>El 38.1 % fueron hospitalizados y 2 (9.5 %) murieron. La edad avanzada y la presencia de comorbilidad se asociaron con la hospitalización por COVID-19. La hospitalización y mortalidad atribuidas a la COVID-19 en pacientes con DTC fueron inferiores a las notificadas anteriormente en los pacientes con cáncer.</p>
<p>Los pacientes presentaban cáncer y COVID-19 confirmada por prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). OR: Odds ratio IC 95%: Intervalo de confianza de 95 % de OR UCI: Unidad de Cuidados Intensivos</p>	

Mecanismos vinculantes entre cáncer y COVID-19

La susceptibilidad a la COVID-19 de los pacientes con cáncer está influida por el tipo de cáncer, el estadio y la terapéutica. ^(11,13) Los pacientes con cáncer que desarrollan COVID-19 tienen un alto riesgo de muerte principalmente debida al síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la embolia pulmonar, el shock séptico y el infarto agudo de miocardio. ⁽¹³⁾ Otros factores de riesgo, como el sexo, la edad, el origen étnico, las comorbilidades, la obesidad, el tabaquismo y diversas afecciones médicas, influyen en las tasas de mortalidad. ^(8,13)

La mayoría de las personas diagnosticadas de cáncer son personas de edad avanzada y con una o varias comorbilidades, lo que aumenta el riesgo de sufrir complicaciones debido a la COVID-19. ^(6,7,21) Además, el cáncer y sus tratamientos con frecuencia causan inmunosupresión y, por tanto, se cree que los pacientes con cáncer serán más susceptibles de padecer infecciones severas por el virus SARS-CoV-2. ^(7,21) Por estas razones los pacientes con cáncer son considerados como uno de los grupos de alto riesgo en la pandemia actual. ⁽⁷⁾

Se describirán las 4 principales vías de señalización que vinculan la COVID-19 y el cáncer: citocinas, IFN-I, AR y señalización del punto de control inmune. ^(1,37) En la Fig. 2 aparece un esquema de esos vínculos.

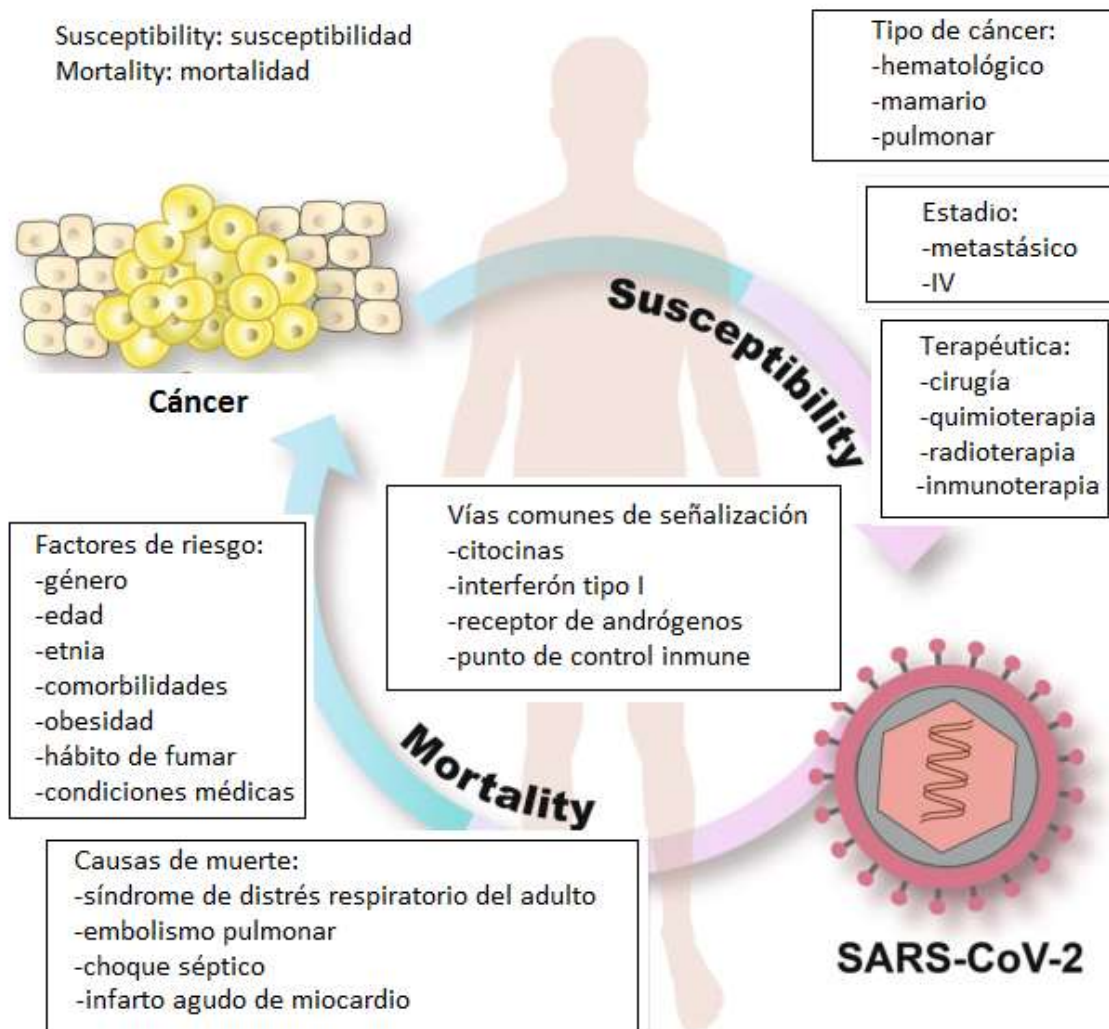


Fig. 2. Vías de señalización vinculantes del cáncer y COVID-19. ⁽¹³⁾

Señalización de citocinas

Las citocinas son mensajeros moleculares de la inmunidad innata y adaptativa que permiten a las células del sistema inmunitario comunicarse a corta distancia de forma paracrina y autocrina. ⁽⁹⁾ Según sus propiedades biológicas pueden clasificarse en tres grupos: *T-helper* (Th) 1, Th 2 y Th 17, que regulan respectivamente la respuesta inmunitaria celular, la respuesta inmunitaria humoral y la respuesta inflamatoria. ⁽⁹⁾

Los pacientes con COVID-19 incrementan la síntesis de citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)-6, la IL-1 β , IL-8, IL-12, IL-33, TGF-beta y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que estimulan una respuesta inflamatoria y atraen las células inflamatorias. ⁽⁹⁾ Los niveles elevados de citocinas pueden conducir a la tormenta de citocinas o síndrome de liberación de citocinas (CRS). ^(6,13,37,38)

Las citocinas inflamatorias tienen un papel clave en el inicio, la progresión y la metástasis del cáncer. ^(9,37) La acción combinada de las citocinas, producidas por las células neoplásicas modula la respuesta celular del sistema inmunitario del huésped. ⁽⁹⁾ Los niveles elevados de citocinas se han correlacionado con el estadio avanzado y el

mal pronóstico de muchos tipos de cáncer, como el de mama, próstata y colon. Los niveles elevados de citocinas también pueden ser inducidos por la quimioterapia y la radioterapia. ⁽⁹⁾

La señalización IL-6/JAK/STAT desempeña un papel fundamental en la regulación del crecimiento, la supervivencia, la diferenciación, la motilidad y las respuestas inmunitarias de las células y en la biología del cáncer. ⁽¹³⁾ La hiperactivación aberrante de la vía JAK/STAT puede originar inflamación crónica o cáncer. ⁽¹³⁾ La señalización JAK/STAT mediada por la IL-6 es un proceso complejo que no se describirá aquí.

Dado que se ha observado una sobreproducción de los niveles plasmáticos de IL-6 en pacientes con COVID-19 grave, y también en pacientes con neoplasias malignas diseminadas, es concebible que la IL-6, o sus moléculas descendentes, puedan ser un objetivo prometedor para el tratamiento de la COVID-19. ⁽¹³⁾ Por lo tanto, los fármacos dirigidos a la vía IL-6/JAK/STAT con efectos anticancerígenos pueden ser reutilizados para el tratamiento de la COVID-19. Para ilustrar se pondrán algunos ejemplos.

El tocilizumab, un anticuerpo contra el IL-6 humano que impide los efectos inflamatorios de IL-6, ha demostrado su validez contra muchos tipos de cáncer, como el pancreático, el de ovario y el colorrectal asociado a la colitis y ha recibido la aprobación del gobierno chino para el tratamiento de las complicaciones pulmonares relacionadas con el COVID-19 grave. ^(13,14) La FDA la aprobó para el síndrome de liberación de citocinas. ⁽¹⁴⁾

El siltuximab, un anticuerpo monoclonal alternativo dirigido al IL-6R, en estudios preclínicos ejerce actividades antitumorales en tumores sólidos. ⁽¹³⁾ En lo que respecta al tratamiento de la COVID-19, un estudio observacional reveló la mejora de los resultados en la mayoría de los pacientes tras recibirlo, como lo demuestra la disminución de los niveles de IL-6 y PCR. ⁽¹³⁾

El ruxolitinib, un inhibidor de tirosina quinasa de las JAK1 y JAK2, disminuye la activación de los linfocitos y reduce la secreción de citocinas proinflamatorias. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas y policitemia vera. ⁽¹³⁾

Baricitinib, otro inhibidor de la JAK1/2, se utilizó para tratar la artritis reumatoide. Además, un ensayo clínico está evaluando su eficacia en la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped en pacientes con neoplasias hematológicas tras un trasplante de células madre de un donante de sangre periférica. ⁽¹³⁾ Es importante destacar que un estudio identificó el baricitinib como un tratamiento potencial para la COVID-19.

Señalización del IFN-I

Los IFNs pertenecen a una gran familia de citocinas, que se clasifican en tres grupos según su especificidad de receptor y homología de secuencia. ⁽¹³⁾ Los IFN-I incluyen el IFN α y el IFN β , que actúan a través de la unión al receptor común IFNR (homodímero de IFNAR1 e IFNAR2).

El IFN-I desempeña un papel vital en la inhibición de la proliferación tumoral, la promoción de la senescencia y la destrucción de células tumorales. ⁽¹³⁾ Aunque el mecanismo subyacente del efecto inhibitorio del IFN sobre las células cancerosas es limitado, la detención del ciclo y muerte celulares puede explicar la inhibición de la expansión de las células tumorales mediada por el IFN-I. Además, se observaron niveles bajos de IFN-I y aumento de la IL-6 y de las respuestas inflamatorias, en sangre de pacientes con COVID-19 grave o crítico, aunque existen resultados contradictorios con respecto a las respuestas de IFN-I en pacientes con COVID-19. ^(13,37)

La terapia basada en el IFN-I ha mostrado efectos beneficiosos tanto en la infección viral crónica como en el cáncer. ⁽¹³⁾ Los IFN-I recombinantes, como el IFN α y el IFN β , están siendo estudiados como un enfoque terapéutico para

el COVID-19. En la clínica, los IFN-I, ya sea solos o en combinación con otros agentes antivirales, como la ribavirina o el remdesivir, están siendo probados por su eficacia clínica contra el COVID-19.

Un enfoque emergente para aumentar los niveles circulantes sistémicos de IFN-I sería utilizar el IFN-III (IFN γ) en forma de aerosol inhalado, ya que es seguro y eficaz para mejorar la función pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. ⁽¹³⁾ En el contexto de la represión de las respuestas proinflamatorias del IFN-I, la estrategia terapéutica es similar a la de la tormenta de citocinas mediada por el IL-6. Por lo tanto, debe considerarse la administración de inhibidores de JAK para el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave.

Señalización de los receptores de andrógenos

Los AR pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares hormonales. ⁽³⁾ Los AR son secuestrados en el citoplasma por las proteínas de choque térmico (HSP) sin la unión del ligando. ⁽¹³⁾ La administración de andrógenos conduce a un profundo aumento de la expresión de la TMPRSS2, uno de los genes diana de los AR, con influencia tanto en el cáncer como en la COVID-19. ⁽³⁷⁾ La proteína TMPRSS2 se expresa principalmente en el epitelio secretor de la próstata, y su nivel de expresión está altamente regulado en respuesta a las señales de los andrógenos. ⁽¹³⁾

Estudios sugieren que los pacientes con cáncer de próstata tratados con terapia de privación de andrógenos tenían menos probabilidades de ser infectados por el SARS-CoV-2 y son menos propensos a desarrollar resultados clínicos adversos (hospitalización y suplemento de oxígeno). ⁽³⁷⁾ Enzalutamide, apalutamide, darolutamide son algunos fármacos que actúan sobre los AR, empleados en el cáncer de próstata y la COVID-19.

Señalización de puntos de control inmunitarios

La señalización de puntos de control inmunitarios es una vía inmunosupresora que implica la interacción de moléculas de puntos de control inmunitarios expresadas en las células inmunitarias (especialmente las células T) con sus correspondientes ligandos, respondiendo así a los patógenos o a las células malignas. ⁽¹³⁾

Las moléculas de punto de control inmunitario se expresan en una proporción considerable de células tumorales en muchos tipos de cáncer, incluidas algunas neoplasias hematológicas como el linfoma de Hodgkin y el linfoma mediastínico primario de células B. ⁽³⁷⁾ Varios estudios han demostrado una regulación al alza de los receptores de punto de control en asociación con el agotamiento de las células T y la linfopenia en casos graves de COVID-19. ⁽³⁷⁾

La señalización de los puntos de control inmunitarios implica varios pasos clave. En primer lugar, los receptores de células T (TCR) de las células T específicas de antígeno reconocen sus antígenos afines presentados en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de las APC. A continuación, los CD80/CD86 de las APC deben proporcionar señales al CD28 presentado en las células T. Posteriormente, varias moléculas de punto de control inmunitario diferentes (receptores) y sus respectivos ligandos interactúan entre sí para limitar la hiperactivación y la duración de las respuestas inmunitarias. Las combinaciones receptor-ligando más estudiadas son la proteína de muerte celular programada 1 (PD1)-ligando de muerte celular programada 1 (PDL1, también conocida como B7-H1) y el antígeno linfocitario T citotóxico 4 (CTLA4)-CD80/CD86. ⁽¹³⁾

Los efectos inmunomoduladores de la terapia de bloqueo de puntos de control inmunitarios para el cáncer pueden actuar en la encrucijada entre la necesidad de aumentar las respuestas inmunitarias antivirales al SARS-CoV-2

y la de disminuir las respuestas inflamatorias en la COVID-19 grave. ⁽³⁹⁾ En modelos preclínicos el bloqueo del PD1 protege contra las infecciones por ARN virus, lo que sugiere que los pacientes con cáncer que reciben estos bloqueadores pueden tener menores tasas de infección viral. ⁽³⁹⁾ Sin embargo, dada la heterogeneidad de las características de los pacientes, esto sería difícil de demostrar en registros poblacionales o en ensayos clínicos. La mayoría de los estudios sobre el impacto del tratamiento con bloqueadores en el curso de la COVID-19 se han centrado en el estudio de su potencial impacto perjudicial en el curso de la infección por COVID-19, en particular en el desarrollo de las complicaciones graves. Se trata de una preocupación lógica, ya que cada vez está más claro que las complicaciones de la COVID-19 están relacionadas con la señalización del interferón, que es la vía que conduce a la expresión del ligando PD1/PDL1. ⁽³⁹⁾ Por lo tanto, el bloqueo de PD1/PD-L1 aumenta potencialmente los procesos inflamatorios, empeorando el curso clínico de la enfermedad.

El bloqueo del punto de control inmune parece una terapia prometedora, aunque se requieren más estudios. ⁽⁴⁰⁾ Algunos inhibidores de estos puntos empleados son pembrolizumab, nivolumab, monalizumab y avdoralimab. ⁽¹³⁾

Consideraciones de los autores

Algunos aspectos que pueden dificultar el estudio de la relación del cáncer y la COVID-19 grave e introducir variables de confusión, se mencionan a continuación:

1. El cáncer es una enfermedad multifactorial, habitualmente de larga evolución donde intervienen factores genéticos (genes supresores tumorales y oncogenes) y ambientales relacionados con estilos de vida (patrones de alimentación, hábitos tóxicos, actividad física y contaminación atmosférica) que dificultan el estudio por separado de estos factores.
2. El espectro de manifestaciones clínicas y la evolución del cáncer son variados y su estadificación diferente, no es lo mismo los estadios iniciales que los avanzados. En un gran número de pacientes, los síntomas comienzan o se desarrollan cuando la neoplasia ha avanzado bastante.
3. Los pacientes con cáncer generalmente presentan comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, cardiopatía isquémica, entre otros, que representan factores de desenlace adverso tanto del cáncer como de la COVID-19 y constituyen factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.
4. El tratamiento anticanceroso también afecta directamente el sistema inmune del paciente, lo que lo hace más vulnerable a diferentes infecciones virales y bacterianas. Además, la propia evolución de las células cancerosas puede afectar de forma indirecta el sistema inmune por trastornos nutricionales y elevación de las tasas metabólicas, entre otros mecanismos.
5. Los pacientes con cáncer pueden estar en remisión, sin tratamiento antineoplásico o activos sometidos a un tratamiento anticanceroso específico, lo que pudiera tener alguna repercusión sobre el curso clínico de la COVID-19.
6. La COVID-19 es una enfermedad de reciente aparición con algo más de dos años de aparición, cuyos mecanismos fisiopatológicos e historia de la enfermedad se están estudiando y todavía existen controversias y preguntas sin respuestas.
7. Las formas graves de la COVID-19 se acompañan de la tormenta de citocinas y de un estado inflamatorio crónico que también se asocia a numerosos cánceres. Por tanto, se puede dificultar la evaluación de la inflamación de bajo grado en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 con algunas variedades de cáncer.

8. Aunque la COVID-19 se comporta como una enfermedad viral aguda, está por determinar las consecuencias y secuelas a largo plazo del coronavirus. La localización amplia de la ACE2 incrementa la susceptibilidad de casi todos los tejidos y explica la amplia variedad de tejidos y órganos afectados por el SARS-CoV-2.

9. Sobre las enfermedades agudas y crónicas inciden también determinantes sociales que, en última instancia son factores de riesgo como: el acceso a servicios de salud de calidad, los ingresos económicos, el tipo de empleo, las condiciones de vivienda y vida, el hacinamiento, las regiones geográficas, etc.

Los anteriores enunciados representan limitaciones para las investigaciones de los vínculos de la COVID-19 con las neoplasias malignas, aunque en esta revisión se trataron solo los aspectos básicos donde existe un gran consenso entre los científicos. Lo que está bien esclarecido es que el cáncer es un factor de riesgo de enfermedad desfavorable cuando estos pacientes se infectan por el SARS-CoV-2.

En el futuro sería recomendable estudiar la relación de algunos tipos de cánceres con la infección por el SARS-CoV-2, empezando por los tumores malignos más frecuentes como cáncer de mama, prostático y pulmonar. Además, deberá tenerse en cuenta la etapa evolutiva de la neoplasia maligna y el tratamiento indicado.

Otro aspecto es el diseño e implementación de estudios de seguimiento para evaluar los efectos a largo plazo de la COVID-19 en pacientes cancerosos, con énfasis en la mortalidad y la morbilidad y el empleo de la estadística multivariada.

CONCLUSIONES

En comparación con la población sana, las personas con comorbilidades existentes como el cáncer son más vulnerables a los resultados graves de la COVID-19. La respuesta inflamatoria e inmune vincula ambas enfermedades por diversos mecanismos. Por lo tanto, los pacientes con cáncer deben ser más precavidos y los centros de atención sanitaria deben tener mejores planes de gestión para mitigar los efectos adversos de la pandemia de COVID-19 en las poblaciones oncológicas vulnerables.

En el futuro deberán seguir implementándose ensayos clínicos con nuevos fármacos, estudios transversales y sobre todo estudios de cohorte o seguimiento que permitan evaluar las consecuencias a largo plazo de la infección por el SARS-CoV-2 en pacientes portadores de cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nolen SC, Evans MA, Fischer A, Corrada MM, Kawas CH, Bota DA. Cancer-Incidence, prevalence and mortality in the oldest-old. A comprehensive review. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 15];164:113-126. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7788911/pdf/nihms887025.pdf>
2. Rubio MC, Sanchez L, Abreu-Ruíz G, Bermejo-Bencomo W, Crombet T, Lage A. COVID-19 and Cancer in Cuba. *Seminars in Oncology* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];47(5):328-329. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093775420300865>
3. Garrido-Tapia E, Manso-López A, Salermo-Reyes M, Ramírez-Ramírez G, Pérez-Rodríguez V. Características clínico-epidemiológicas y algunas reflexiones sobre la COVID-19 en Holguín, Cuba, 2020. *CCM* [Internet]. 2020 [citado 20 Abr 2022];24(3):839-55. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2020/ccm203b.pdf>
4. Hwang JK, Zhang T, Wang AZ, Li Z. COVID-19 vaccines for patients with cancer: benefits likely outweigh risks. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 20];14(1):38. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7910769/pdf/13045_2021_Article_1046.pdf
5. Castañeda CA, Castillo M, Rojas JL, Fuentes H, Gómez HL. COVID-19 en pacientes con cáncer: revisión sistemática. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2020 [citado 20 Abr 2022];37(4):611-619. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpmesp/2020.v37n4/611-619/es/>
6. Serra Valdés MÁ. Las enfermedades crónicas no transmisibles y la pandemia por COVID-19. *Finlay* [Internet]. 2020 [citado 20 Abr 2022];10(2):78-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/finlay/fi-2020/fi202c.pdf>
7. Petrova D, Pérez-Gómez B, Pollán M, Sánchez MJ. Implicaciones de la pandemia por COVID-19 sobre el cáncer en España. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020 [citado 20 Abr 2022];155(6):263-266. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205671/pdf/main.pdf>
8. Seneviratne SL, Wijerathne W, Yasawardene P, Somawardana B. COVID-19 in cancer patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 20];0:1-31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8992310/pdf/trac015.pdf>
9. Van Dam PA, Huizing M, Mestach G, Dierckxsens S, Tjalma W, Trinh XB, et al. SARS-CoV-2 and cancer: Are they really partners in crime? *Cancer Treat Rev*. [Internet] 2020 [cited 2022 Jan 15];89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7351667/pdf/main.pdf>
10. Shumilov E, Hoffknecht P, Koch R, Peceny R, Voigt S, Schmidt N, et al. Diagnostic, Clinical and Post-SARS-CoV-2 Scenarios in Cancer Patients with SARS-CoV-2: Retrospective Analysis in Three German Cancer Centers. *Cancers* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 15];13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8230714/pdf/cancers-13-02917.pdf>
11. Dovey Z, Mohamed N, Gharib Y, Ratnani P, Hammouda N, Nair SS, et al. Impact of COVID-19 on Prostate Cancer Management: Guidelines for Urologists. *Eur Urol Open Sci* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];20:1-11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666168320351120>
12. Berzenji L, Vercauteren L, Yogeswaran SK, Lauwers P, Hendriks JM, Van Schil PE. Safety and Feasibility of Lung Cancer Surgery under the COVID-19 Circumstance. *Cancers* [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 15];14:1334. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296308/pdf/main.pdf>

13. Zong Z, Wei Y, Ren J, Zhang L, Zhou F. The intersection of COVID-19 and cancer: signaling pathways and treatment implications. *Molecular Cancer* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 15];20. Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12943-021-01363-1.pdf>
14. Ye C, Qi L, Wang J, Zheng S. COVID-19 Pandemic: Advances in Diagnosis, Treatment, Organoid Applications and Impacts on Cancer Patient Management. *Front Med.*[Internet] 2021 [cited 2022 Jan 15];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8039300/pdf/fmed-08-606755.pdf>
15. Desai A, Gainor JF, Hegde A, Schram AM, Curigliano G, Pal S, et al. COVID-19 vaccine guidance for patients with cancer participating in oncology clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet] 2021 [cited 2022 Apr 20];18(5):313-319. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7957448/pdf/41571_2021_Article_487.pdf
16. Schmidt AL, Labaki C, Hsu CY, Bakouny Z, Balanchivadze N, Berg SA, et al. COVID-19 vaccination and breakthrough infections in patients with cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 20];33(3):340-346. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8704021/pdf/main.pdf>
17. Heudel P, Favier B, Solodky ML, Assaad S, Chaumard N, Tredan O, et al. Survival and risk of COVID-19 after SARS-COV-2 vaccination in a series of 2391 cancer patients. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 20];17. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0959804922000685?token=3DAE247C139184CE04F077F175E7F7D27EC7222D317D1DC99A8CE7DB5FEEAB7522C0F7E4D186F8D9C9D1B99F928518A5&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220613163009c>
18. Pathania AS, Prathipati P, Abdul BAA, Chava S, Katta SS, Gupta SC, et al. COVID-19 and Cancer Comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges. *Theranostics* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 15];11(2):731-753. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7738845/pdf/thnov11p0731.pdf>
19. Díaz-Armas M, Sánchez-Artigas R, Matute-Crespo T, Llumiquinga-Achi R. Proteína de la espícula del virus SARS-CoV-2 y su relación con la enzima convertidora de angiotensina-2. *Rev Inf Científ* [Internet]. 2021 [citado 14 Abr 2022];100(5). Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3633/4918>
20. Expósito-Lara A, Feria-Díaz G, González-Benítez S, Miguel-Soca P. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas. *Medisan* [Internet]. 2021 [citado 14 Abr 2022];25(6):[aprox.22p.]. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3878>
21. Han HJ, Nwagwu C, Anyim O, Ekweremadu C, Kim S. COVID-19 and cancer: From basic mechanisms to vaccine development using nanotechnology. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021 [2022 Jan 15];90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709613/pdf/main.pdf>
22. Luo J, Rizvi, Preeshagul IR, Egger JV, Hoyos D, Bandlamudi C, et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];31(10):1386-1396. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7297689/pdf/main.pdf>
23. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];31(7):894-901. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270947/pdf/main.pdf>

24. Amador M, Matias-Guiu X, Sancho-Pardo G, Contreras Martinez J, de la Torre-Montero JC, Peñuelas Saiz A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the care of cancer patients in Spain. *ESMO Open* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 15];6(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8128716/pdf/main.pdf>
25. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];10(6):783-791. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7309152/pdf/candisc-10-783.pdf>
26. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];395(10241):1907-1918. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255743/pdf/main.pdf>
27. Lee LYW, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. [Internet] 2020 [cited 2022 Jan 15];395(10241):1919-1926. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255715/pdf/main.pdf>
28. Lara Álvarez MÁ, Rogado Revuelta J, Obispo Portero B, Pangua Méndez C, Serrano Montero G, López Alfonso A. Mortalidad por COVID-19 en pacientes con cáncer en un hospital de Madrid durante las primeras 3 semanas de epidemia. *Med Clin (Barc)*. [Internet]. 2020 [citado 15 Ene 2022];155(5):202-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236720/pdf/main.pdf>
29. Zhang H, Wang L, Chen Y, Wu Q, Chen G, Shen X, et al. Outcomes of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in 107 patients with cancer from Wuhan, China. *Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];126(17):4023-4031. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361610/pdf/CNCR-9999-na.pdf>
30. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan RS, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];21(8):1023-1034. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417808/pdf/main.pdf>
31. Korkusuz R, Sahingoz Erdal G, Kibar Akilli I, Bilge M, Tural D, Kart Yasar K. Changing characteristics of cancer patients during the COVID-19 pandemic. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 20];16(3):453-61. Available from: <https://jids.org/index.php/journal/article/view/35404850/2772>
32. Guarneri V, Bassan F, Zagonel V, Milella M, Zaninelli M, Cattelan AM, et al. Epidemiology and clinical course of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in cancer patients in the Veneto Oncology Network: The Rete Oncologica Veneta covid19 study. *Eur J Cancer* [Internet] 2021 [cited 2022 Jan 15];147:120-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857033/pdf/main.pdf>
33. Mousavi SA, Rostami T, Kiumarsi A, Rad S, Rostami M, Motamedi F, et al. COVID-19 and cancer: A comparative case series. *Cancer Treat Res Commun* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 15];27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7885684/pdf/main.pdf>
34. Trifanescu OG, Gales L, Bacinschi X, Serbanescu L, Georgescu M, Sandu A, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Treatment and Oncologic Outcomes for Cancer Patients in Romania. *In Vivo* [Internet]. 2022 [cited

2022 Apr 20];36(2):934-941. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8931923/pdf/in_vivo-36-934.pdf

35. Kathuria-Prakash N, Mosaferi T, Xie M, Antrim L, Angell TE, Gino K, et al. COVID-19 Outcomes of Patients With Differentiated Thyroid Cancer: A Multicenter Los Angeles Cohort Study. *Endocr Pract* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 15];27(2):90-94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7831810/pdf/main.pdf>

36. Trapani D, Marra A, Curigliano G. The experience on coronavirus disease 2019 and cancer from an oncology hub institution in Milan, Lombardy Region. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];132:199-206. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188643/pdf/main.pdf>

37. Seneviratne SL, Wijerathne W, Yasawardene P, Somawardana B. COVID-19 in cancer patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 20];0:1-31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8992310/pdf/trac015.pdf>

38. Busetto GM, Porreca A, Giudice FD, Maggi M, D'Agostino D, Romagnoli D, et al. SARS-CoV-2 infection and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: are there any common features. *Urol Int* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];1-13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316644/pdf/uin-0001.pdf>

39. Garassino MC, Ribas A. At the Crossroads: COVID-19 and Immune-Checkpoint Blockade for Cancer. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 15];9(3):261-264. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8052929/pdf/nihms-1691479.pdf>

40. Rogiers A, Pires da Silva I, Tentori C, Tondini CA, Grimes JM, Trager MH, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer treated with immune checkpoint inhibition. *J Immunother Cancer* [Internet] 2021 [cited 2022 Jan 15];9(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817383/pdf/jitc-2020-001931.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores no refieren conflicto de intereses.

Recibido: 11/07/2022

Aprobado: 28/10/2022



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)