

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.