



Neumonía por COVID-19 y uso de tocilizumab

COVID-19 pneumonia and tocilizumab use

Ursula Cáceres-Bernaola^{1,a}, Claudia Becerra-Núñez^{1,b}, Sabina Mendivil-Tuchía de Tai^{1,c}, Jorge Ravelo-Hernández^{1,d}

¹ Sección de Medicina Interna, Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú. Lima, Perú.

^a Médico internista y nefróloga, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5057-1651>

^b Médico internista, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6799-6100>

^c Médico infectóloga, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7796-9376>

^d Médico internista y reumatólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9179-3541>

An Fac med. 2020;81(2):196-200. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i2.17893>

Correspondencia:

Ursula Cáceres Bernaola
ucaceresb@yahoo.es

Recibido: 26 de mayo 2020

Aceptado: 19 de junio 2020

Publicación en línea: 22 de junio 2020

Conflictos de interés: Los autores
declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento:
Autofinanciado

Citar como: Cáceres-Bernaola U,
Becerra-Núñez C, Mendivil-Tuchía S,
Ravelo-Hernández J. Neumonía por
COVID-19 y uso de tocilizumab. An Fac
med. 2020;81(2):196-200. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i2.17893>

Resumen

Se presenta el caso de un paciente varón de 44 años, personal de salud con hipertensión arterial, que tuvo contacto con pacientes con neumonía por COVID-19. Presentó compromiso pulmonar severo de rápida progresión clínico-radiológica, recibió tratamiento según la evidencia en el momento de su admisión y un antagonista del receptor de interleucina 6 (tocilizumab) como uso compasivo, obteniendo una respuesta clínica favorable.

Palabras clave: Neumonía; COVID-19; Interleucina-6; Tocilizumab (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

We present the case of a 44-year-old male patient, health personnel with high blood pressure, who had contact with patients with COVID-19 pneumonia. He had rapidly clinically-radiologically progressive lung involvement, received evidence-based treatment at admission, and an interleukin-6 receptor antagonist (tocilizumab) for compassionate use, obtaining a favorable clinical response.

Keywords: Pneumonia; COVID-19; Interleukin-6; Tocilizumab (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El 6 de marzo de 2020, la enfermedad producida por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) apareció en el Perú ⁽¹⁾. Como se describió en los primeros casos reportados en China, la mayoría de los pacientes desarrollaban un cuadro leve (81%), con neumonía leve o sin ella; un 14% enfermedad severa, con hipoxemia o más del 50% del parénquima pulmonar comprometido en imágenes; y un 5% enfermedad crítica con falla respiratoria, shock o disfunción multiorgánica ⁽²⁾.

Los casos con criterios de severidad como disnea progresiva, frecuencia respiratoria más de 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno menor de 93% y presión parcial de oxígeno en relación a soporte de oxígeno (PaO₂/FiO₂) menor a 300, o cualquier signo de estado crítico que requiera ser transferido a cuidados intensivos para soporte ventilatorio, traducen un fenómeno de respuesta inflamatoria sistémica del SARS-CoV-2, donde se liberan un gran número de citoquinas proinflamatorias, de las cuales la interleucina 6 (IL-6) es la protagonista de la inflamación aguda ^(3,4).

Se tiene evidencia que los antagonistas de los receptores de IL-6, como el tocilizumab (TCZ), que es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, logra inhibir las señales de esta citoquina multiefectiva y por ende disminuye la respuesta inflamatoria exagerada denominada tormenta citoquinica ⁽⁴⁾, demostrando en algunos reportes de pacientes COVID-19 hospitalizados un efecto positivo en reducir la mortalidad ^(4,5).

Presentamos el reporte del uso de TCZ en paciente con criterios de severidad de infección por COVID-19.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 44 años, personal de salud, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), dislipidemia mixta leve, intolerancia a los carbohidratos y esteatosis hepática. En el 2012 tuvo infección respiratoria alta por virus A H1N1. Niega tabaquismo y abuso de alcohol.

Once días antes de su hospitalización tuvo contacto con paciente COVID-19 en el entorno hospitalario. Ocho días antes del ingreso, recibió vacuna contra influenza. Cuatro días antes del ingreso hospitalario, presentó tos seca, odinofagia y sensación de alza térmica. Tres días antes del ingreso se agregó "cansancio" y "falta de aire". Al día siguiente acudió a emergencia y presentó leucocitos en 6370/uL con linfopenia (590/uL) y proteína C reactiva (PCR) elevada (140 mg/dL). Se realizó prueba molecular para el SARS-CoV-2 y se le indicó aislamiento domiciliario, sintomáticos y vigilancia de signos de alarma. Dos días después, refiere disnea más intensa, por lo que acude y fue admitido por emergencia con una saturación de oxígeno (SatO₂) de 90%. El resultado de primera prueba molecular fue negativa. Se le indicó una segunda muestra para prueba molecular.

Al examen físico ingresó con PA 120/60 mmHg, FC 88x', FR 28x', temperatura 37,8 °C; en regular estado general, somnoliento, y se auscultaban crépitos finos en bases pulmonares. El resto del examen no presentaba alteraciones.

Los exámenes de laboratorio mostraron leucopenia, linfopenia, PCR continuó elevado, transaminasas y dímero D elevados; los gases arteriales mostraron SatO₂ 94% con PO₂ 68,7 y PaFi 166 (Tabla 1). La tomografía de tórax sin contraste mostró opacidades bilaterales en vidrio esmerilado en los dos tercios inferiores (Figura 1), las serologías para VIH, hepatitis B y C fueron no reactivas. En hospitalización se inició tratamiento con hidroxicloloquina 200mg VO c/8h y azitromicina 500mg VO cada 24h, además de cobertura antibiótica para neumonía bacteriana con piperacilina/tazobactam 4/0,5 gr EV cada 8h y oxigenoterapia por cánula binasal a 5 L por minuto, además enoxaparina 40mg SC c/24h.

El segundo día de hospitalización presentó fiebre (38,5°C), taquipnea (FR 32x'), SatO₂ 92%, PaFi 92, más somnolencia, por lo que se cambió a máscara de Venturi (MV) al 35%. Los exámenes de laboratorio de control mostraron mayor compromiso inmunológico y empeoramiento del cuadro respiratorio: la PO₂ disminuyó a 46, SatO₂ 82% incluso con MV 50%,

siendo necesaria máscara de reservorio; el dosaje de IL-6 salió elevado (43 pg/mL). Se indicó el uso compasivo de tocilizumab a dosis de 600 mg cada 12 horas (2 dosis en total) a 8mg/kg, previa firma de consentimiento informado, y rotación de antibióticos a meropenem 1gr c/8h más linezolid 600mg c/12h.

Al siguiente día de haber recibido TCZ no volvió a presentar fiebre, mejoró la hipoxemia y disminuyó la PCR. Sin embargo, hubo mayor leucopenia por lo que recibió factor estimulante de colonias granulocíticas (Filgrastim) 300 µg/d (3 dosis) con lo que revirtió la leucopenia. La segunda prueba molecular resultó positiva para SARS CoV-2.

Seis días post tocilizumab, ante la remisión clínica, se realizó control tomográfico que no mostró gran mejoría, por lo que se inició metilprednisolona 80mg cada 12h por 8 días. Hacia el día 13 de hospitalización el paciente se encontraba sin requerimiento de oxígeno, afebril y un último control tomográfico (Figura 2), evidenció escasas lesiones pulmonares. Se indicó alta y aislamiento domiciliario por 14 días.

DISCUSIÓN

Se describe que la tormenta de citoquinas comienza entre la primera y segunda semana de la enfermedad, momento en el que un paciente presenta una neumonía severa por SARS-CoV-2 ^(4,6). En el caso descrito, el cuadro se presentó con deterioro respiratorio antes de los 7 días y se asumió que se había desencadenado una exagerada respuesta inflamatoria, por los marcadores inflamatorios séricos, incluyendo la IL-6 elevados y las imágenes tomográficas; así como, criterios para soporte ventilatorio en cuidados intensivos.

El tratamiento con inhibidores de IL6 está sustentado en la inhibición de la tormenta de citoquinas que a la postre desencadena el daño en células epiteliales alveolares, especialmente por la salida de células a la circulación de linfocitos T helper tipo 1 patógenos, monocitos inflamatorios CD14+, CD16+ e IL-6 ⁽⁷⁾. También se plantean mecanismos de linfocitosis hemofagocítica secundaria como causante de esta ⁽⁸⁾.

Tabla 1. Resultados de exámenes de laboratorio según días de hospitalización, en paciente con neumonía severa por COVID-19 y uso de tocilizumab.

Laboratorio	Rango Normal	Día 1 Hospitalización	Día 4 24h post Tocilizumab	Día 7 24h post Filgrastim	Día 9 Inicia Metilprednisolona	Día 12	Día 18 alta
Leucocitos, x 10 ³ /uL	5,2 - 12,4	2,71	1,75	35,78	7,98	9,95	9,9
Neutrófilos, x 10 ³ /uL	2,08 - 9,18	1,62	0,95	33,33	6,19	7,85	7,43
Linfocitos, x 10 ³ /uL	0,99 - 5,9	0,75	0,55	1,15	0,78	0,86	1,23
Plaquetas, x 10 ³ /uL	130 - 400	197	302	370	382	421	332
Hemoglobina, g/dL	12 - 18	12,2	13	13,8	14,9	14,2	12,3
AGA: pH	7,35 - 7,45	7,4	7,43	7,41	7,4	7,43	
PO2, mm Hg	75 - 100	46,5	78,4	77,8	62,5	84,8	
PCO2, mm Hg	35 - 45	37,1	37,7	41,4	35,5	41	
HCO3, mmol/L	22 - 26	27,7	24,7	25,8	22,5	25	
Sat O2, %	92 - 98,5	82,9	96	93,7	93	96,4	
PaFi	> 300	166	> 200	> 300	297	> 300	
Dímero D, ug/mL FEU	0,063 - 0,701	0,66	1,8	1,12	1,04		
CPK MB, U/L	0 - 4,99	1,1			1,56		
Troponina, ng/mL	0 - 0,02	0,002			0,002		
Glucosa, mg/dL	70 - 100	96		56	94		
Creatinina, mg/dL	0,7 - 1,3	0,59		0,6	0,7	0,51	
Urea, mg/dL	10 - 50	22		19	20	27	
Sodio, mmol/L	135 - 148			133	130	135	136
Potasio, mmol/L	3,5 - 5,3			4,1	4,7	4,0	3,5
Calcio iónico, mmol/L	0,8 - 1,3					1,2	
DHL, U/L	230 - 460	838		812	526	474	
TGO, mg/dL	0 - 38	164	216	211	101	30	19
TGP, mg/dL	0 - 41	93	275	431	137	100	87
FA, U/L	65 - 300	163		552		287	
GGTP U/L	11 - 50	69		321		157	
BT, mg/dL	0 - 1,2	0,39		0,37	0,6	0,7	0,83
BD, mg/dL	0 - 0,2	0,12		0,3	0,2	0,16	0,15
TP, seg	11 - 15	12					13
Prot C reactiva, mg/dL	0 - 5	115	38	2	1,4	0,8	0,2
Ferritina, ng/mL	16,4 - 240		1 701		781		
IL-6, pg/mL	0 - 6	43					15,9
RT-PCR		Negativo	Positivo				
Prueba rápida IgM							Positivo
Prueba rápida IgG							Positivo
Hemocultivo			Negativo				
ELISA HIV		Negativo					
ELISA HVC		Negativo					
VHB Ag s		Negativo					



Figura 1. Tomografía de tórax sin contraste, obtenida el día de la admisión del paciente con neumonía severa por COVID-19. Se observan imágenes bilaterales en vidrio esmerilado distribuidas en bases, a predominio de región posterior.

En un estudio chino con 21 pacientes que recibieron TCZ en un solo brazo, hubo mejoría en el 75% (15/21) de ellos, incluyendo dos pacientes que salieron de ventilación mecánica en pocos días⁽⁹⁾. Existen reportes de casos de pacientes que llegando o no a la intubación recibieron anti-IL6 y mejoraron, teniendo patologías asociadas como mieloma múltiple⁽¹⁰⁾ o insuficiencia renal crónica en hemodiálisis⁽¹¹⁾. Durante la evolución de nuestro paciente se apreció disminución de la fiebre, disnea y de la saturación de oxígeno; lo que evitó que el paciente fuera intubado, como se ha reportado⁽⁹⁾.

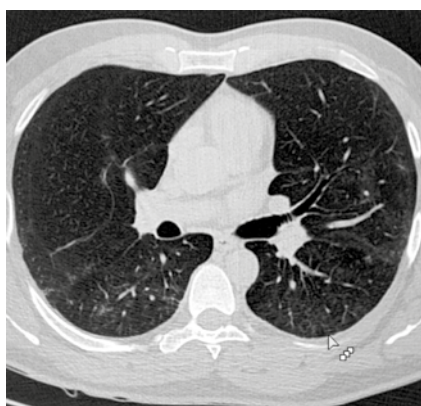


Figura 2. Tomografía de tórax sin contraste, obtenida al alta del paciente con neumonía severa por COVID-19 y uso de tocilizumab. Se aprecian escasas opacidades en vidrio deslustrado de la región posterior de ambos campos pulmonares.

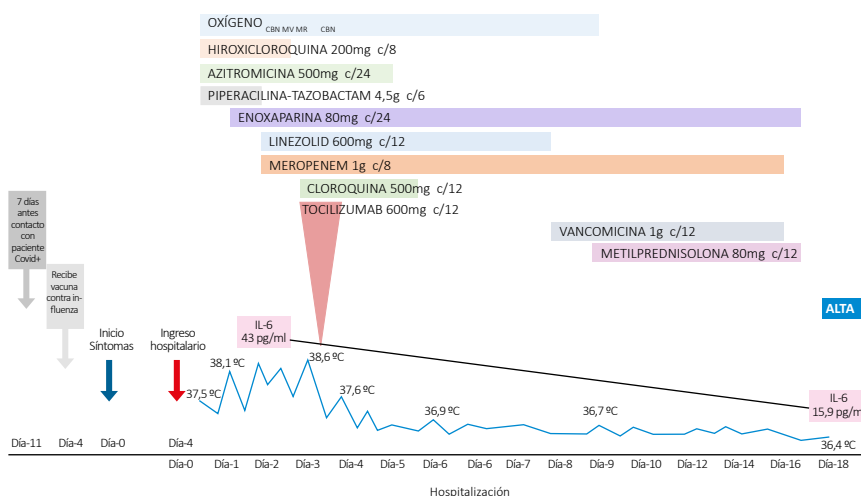


Figura 3. Línea temporal de inicio de síntomas, tratamiento y correlación con la fiebre e IL-6, en paciente con neumonía severa por COVID-19. Se puede apreciar la caída de la fiebre tras administración de tocilizumab, que coincidió con la mejoría clínica.

Las agencias reguladoras de salud de China, Italia y USA han autorizado el uso de agentes anti-IL6 en pacientes con síndrome de distrés respiratorio (SDRA) asociado a COVID-19^(6,9). En Perú, el Ministerio de Salud emitió el documento técnico de manejo de pacientes críticos, incluido TCZ, después del alta de nuestro caso⁽¹²⁾. Además, algunos estudios también han reportado una disminución de muertes con el uso de TCZ^(4,5,13); sin embargo, actualmente los resultados preliminares del estudio SMACORE no evidencian disminución de la mortalidad⁽¹⁴⁾.

Debemos remarcar que al día siguiente de la administración de TCZ, nuestro paciente estuvo afebril (Figura 3); eso es algo que otros reportes de casos también lo han comprobado^(3,6,13). Sin embargo, el control de la tomografía pulmonar al sexto día del TCZ mostró una discordancia con la clínica; había compromiso igual o más que al ingreso, optándose por el uso de corticoides, según lo reportado en otros estudios^(3,13), pero que a la fecha son de uso controversial⁽¹⁵⁾.

El uso de TCZ en el caso presentado, estuvo asociado a una evolución favorable en un paciente con COVID-19 severo. Durante el curso de su hospitalización no se observaron efectos adversos al fármaco, salvo la leucopenia que fue revertida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Plataforma Digital Única del Estado Peruano [Internet]. Coronavirus en el Perú: Casos confirmados [Fecha de acceso: 18 de mayo 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/8662-coronavirus-en-el-peru-casos-confirmados>
2. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. UpToDate; 2020. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention?search=covid%2019&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol. 2020 Apr 6. DOI: 10.1002/jmv.25801
4. Zhang C, Wu Z, Li J, Zhao H, GQ W. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 29. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
5. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of Low Dose Tocilizumab on Mortality Rate in Patients With COVID-19 Related Pneumonia. Eur J Inter Med. 2020 May 13. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.009
6. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, Gambassi G, Landi F, Visconti E, et al. Off-label Use of Tocilizumab in Patients With SARS-CoV-2 Infection. J Med Virol. 2020 Apr 16. DOI: 10.1002/jmv.25897
7. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? J Transl Med. 2020 Apr 14; 18(1):164. DOI: 10.1186/s12967-020-02339-3
8. Misra DP, Vikas A, Gasparyan Y, Zimba O. Rheumatologists' Perspective on Coronavirus Disease 19 (COVID-19) and Potential Therapeutic Targets. Clin Rheumatol. 2020 Apr 10; 1-8. DOI: 10.1007/s10067-020-05073-9

9. Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA. Anti-IL6R Role in Treatment of COVID-19-related ARDS. *J Transl Med.* 2020 Apr 14; 18(1):165. DOI: 10.1186/s12967-020-02333-9
10. Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, Guo H, Lu Z, et al. First Case of COVID-19 in a Patient with Multiple Myeloma Successfully Treated with Tocilizumab. *Blood Adv.* 2020 Apr 14; 4(7):1307-1310. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001907
11. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, Chang Y, Tantisattamo E, Ivaturi K, et al. A Case of Novel Coronavirus Disease 19 in a Chronic Hemodialysis Patient Presenting with Gastroenteritis and Developing Severe Pulmonary Disease. *Am J Nephrol.* 2020 Mar 28;1-6. DOI: 10.1159/000507417
12. Documento Técnico: Manejo de personas afectadas por COVID-19 en áreas de atención crítica. Resolución Ministerial N° 254-2020-MINSA, 6 de mayo 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/558776-254-2020-minsa>
13. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY et al. Tocilizumab Therapy Reduced Intensive Care Unit Admissions and/or Mortality in COVID-19 Patients. *Med Mal Infect.* 2020 May 6; S0399-077X (20)30129-3. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.05.001
14. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zucaro V, Brandolio F et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results From SMATteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms.* 2020 May 9; 8(5): E695. DOI: 10.3390/microorganisms8050695
15. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020 Feb 29; 395 (10225):683-684. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5