

# Neumonía por COVID-19 y uso de Tocilizumab: Reporte de Caso

## COVID-19 Pneumonia and Tocilizumab use: Case Report

Ursula Cáceres-Bernaola 1,2, a  
[ucaceresb@yahoo.es](mailto:ucaceresb@yahoo.es)  
<https://orcid.org/0000-0001-5057-1651>

Claudia Becerra-Núñez 1, 2, 3,  
[claudiacbn@gmail.com](mailto:claudiacbn@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-6799-6100>

Sabina Mendivil-Tuchía de Tai 1,2, b,  
[smendivilt@hotmail.com](mailto:smendivilt@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-7796-9376>

Jorge Ravelo-Hernández 1,a/c  
[javelo762@gmail.com](mailto:javelo762@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-9179-3541>

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

2. Escuela de Medicina, Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

3. Escuela de Medicina. Universidad de Piura

a Médico Internista; b Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales. c Médico Reumatólogo

### Resumen:

Se presenta el caso de un paciente adulto con neumonía por COVID-19 de rápida progresión clínico-radiológica, en quien se planteó el uso compasivo de bloqueador de receptor de interleucina 6 (Tocilizumab) para el manejo de su patología.

**Palabras clave:** COVID-19, Tocilizumab, antagonista e inhibidores de la interleucina 6

### Abstract:

We present the case of an adult patient with COVID-19 pneumonia with rapid clinical-radiological progression, in whom the compassionate use of interleukin receptor blocker 6 (Tocilizumab) was used for the management of his disease

**Keywords:** COVID-19, Tocilizumab, interleukin 6 antagonists and inhibitors

### Introducción:

A finales del 2019 se informó sobre un nuevo coronavirus como agente patógeno en un grupo de pacientes con neumonía en Wuhan, China. En poco tiempo, esta enfermedad se extendió al resto del mundo. En febrero de 2020 la organización mundial de la salud (OMS) la designó como enfermedad COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) (1)

La mayoría de los pacientes desarrollará un cuadro leve (81%), con neumonía leve o sin ella; un 14% enfermedad severa, con hipoxia o más del 50% del parénquima pulmonar comprometido en imágenes; y un 5% enfermedad crítica (falla respiratoria, shock o disfunción multiorgánica) (2).

En el contexto de un paciente con síntomas sospechosos y/o contacto con pacientes COVID-19 se recomienda realizar RT-PCR (Real time Polymerase

Chain Reaction) en hisopado faríngeo para detectar ARN del virus. Sin embargo, sabemos que la prueba tiene falsos negativos en porcentaje variable y existe evidencia que señala que la tomografía de tórax sin contraste es superior para diagnóstico temprano, incluso cuando la RT-PCR resulte negativa (3).

En el tratamiento la evidencia sugiere que un subgrupo de pacientes con COVID-19 severo desarrollarían un síndrome de “tormenta citoquinica”, por lo que se recomienda la identificación de estos estados hiperinflamatorios con diversos marcadores para brindar terapias acordes en un intento de reducir mortalidad (4).

### Reporte de Caso:

Paciente varón de 44 años, personal de salud, natural y procedente de Lima, mestizo. Tiene como antecedentes: Hipertensión arterial (HTA), dislipidemia mixta leve, intolerancia a los carbohidratos y esteatosis hepática. En el 2012 tuvo infección respiratoria alta por virus AH1N1. Niega tabaquismo y/o abuso de alcohol; admite carga laboral extenuante.

Once días antes de su hospitalización tuvo contacto con paciente COVID-19 en el entorno hospitalario. 8 días antes del ingreso, recibió vacuna contra influenza.

Inició su cuadro 4 días antes del ingreso hospitalario, con tos seca, ligera odinofagia y sensación de alza térmica. 3 días antes del ingreso se agregó “cansancio” y falta de aire. Al día siguiente acudió a emergencia. El hemograma mostraba leucocitos en 6370, con linfopenia (590) y proteína C reactiva (PCR) elevada (140). Se tomó hisopado RT-PCR y fue dado de alta con sintomáticos. El día del ingreso refiere insomnio por la disnea y regresa a emergencia donde comprobaron desaturación. El resultado del RT-PCR para COVID realizado previamente fue negativo. Se toma un segundo hisopado.

Al examen físico ingresó con PA 120/60 mmHg, FC 88 latidos por min (lpm), FR 28 respiraciones por min (rpm), temperatura de 37,8 °C; en regular estado general, aletargado, se auscultaban crépitos finos en bases pulmonares. El resto del examen no presentaba otras alteraciones.

Los exámenes de laboratorio mostraban leucopenia 4530, linfopenia 700, PCR continuó elevado, transaminasas y dímero D elevados. Los gases arteriales ( $FiO_2$  0.21) mostraban saturación de oxígeno ( $SatO_2$ ) 94% con  $PO_2$  68.7. 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 inicia tratamiento con Hidroxicloroquina (HCQS) 200mg VO c/8h y Azitromicina (AzT) 500mg VO cada 24h, además de cobertura antibiótica para neumonía bacteriana con Piperacilina/Tazobactam (Pip/Taz) 4/0.5 gr EV cada 8h y oxigenoterapia por cánula binasal (CBN) a 5lt por minuto, además enoxaparina (ENX) 40mg SC c/24h.

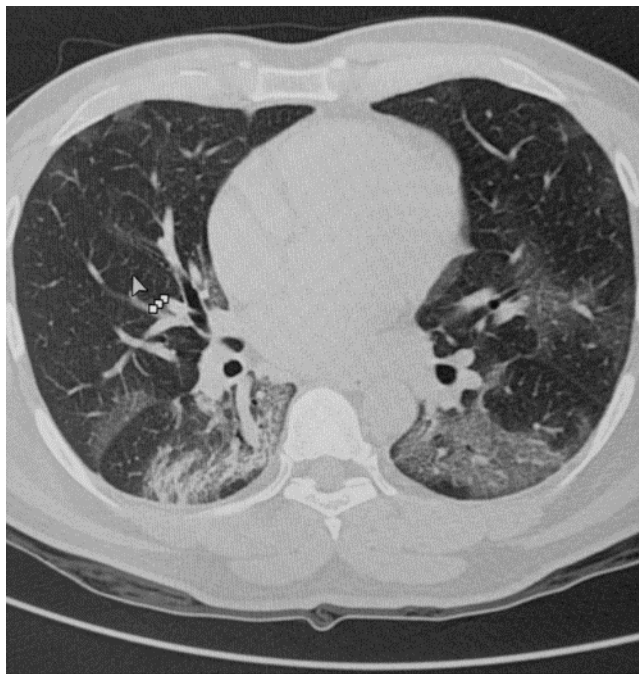


Figura 1. TEM de tórax sin contraste, obtenida el día de la admisión del paciente. Se observan imágenes bilaterales en vidrio esmerilado, subpleurales distribuidas en bases, a predominio de región posterior.

El segundo día de hospitalizado mostró tendencia a elevar PA (155/80 mmHg en promedio), indicándose amlodipino 5 mg c/24h; temperaturas entre 38 y 39°C, taquipnea (FR 32 rpm), saturando 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  $PO_2$  cayó a 46,  $SatO_2$  82% incluso con MV 50%, siendo necesaria máscara de reservorio (MR); el dosaje de Interleucina 6 (IL6) elevado en 43 pg/ml. Ante ello, se realizó Junta Médica entre Neumología, Infectología, UCI y Medicina Inter-na donde se decidió: iniciar el uso compasivo de anti IL-6 (tocilizumab) a dosis de 600 mg cada 12 horas (2 dosis en total), previa firma de consentimiento informado, y rotar antibiótico a meropenem 1gr c/8h más linezolid 600mg c/12h.

Al tercer día del ingreso se hizo efectiva la administración de tocilizumab. Al día siguiente la temperatura cayó a valores por debajo de 37,5°C, cursando totalmente afebril desde el sexto día y en

adelante; la HTA se controló y mejoró la hipoxemia ( $PO_2$  86,  $SatO_2$  96.8%). El segundo hisopado arrojó positivo. Por otro lado, los exámenes mostraron disminución de PCR, pero elevación de transaminasas y caída de leucocitos, por lo que recibió Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (Filgrastim) 300  $\mu$ g/d (3 dosis).

Seis días post colocación de tocilizumab se realizó control tomográfico que denotaba gran compromiso pleuroparenquimal, con imágenes de vidrio esmerilado y entramado reticular (figura 2), por lo que, al día siguiente, inició corticoides (metilprednisolona) 80mg cada 12h por 8 días. Se cambió linezolid por vancomicina por falta del medicamento. Al día 13 de hospitalización el paciente se encontraba sin requerimiento de oxígeno y afebril.

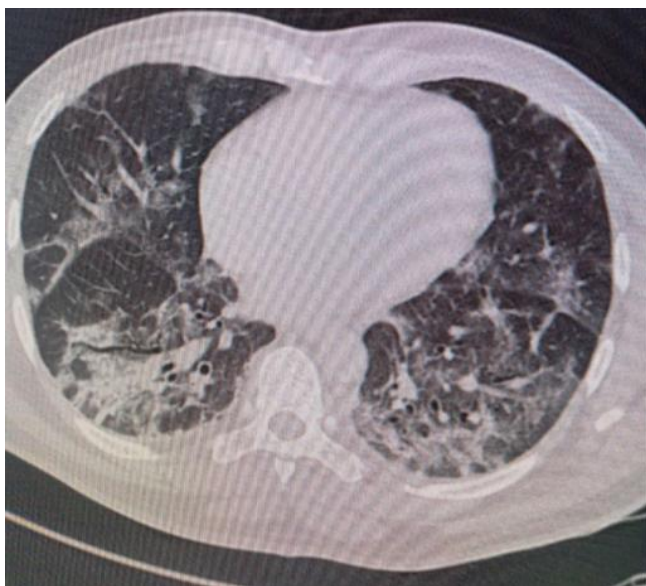


Figura 2. TEM de tórax obtenida durante la evolución del paciente (día 9) con la que se decide iniciar corticoides. Se observa compromiso en dos tercios inferiores de ambos pulmones, con opacidades en vidrio deslustrado y entramado reticular (llamado en inglés "crazy-paving").

El control tomográfico realizado el día 15 de hospitalización (figura 3), mostró resolución de las imágenes tomográficas anteriores. Durante los 10 días de tratamiento con hidroxiquina y luego cloroquina no presentó alteración del intervalo QT ni alteración electrolítica. Se indicó su alta y aislamiento domiciliario por 14 días. Al día 25 de inicio de la enfermedad la prueba rápida (IgM/IgG) marcó positiva (tabla 1).

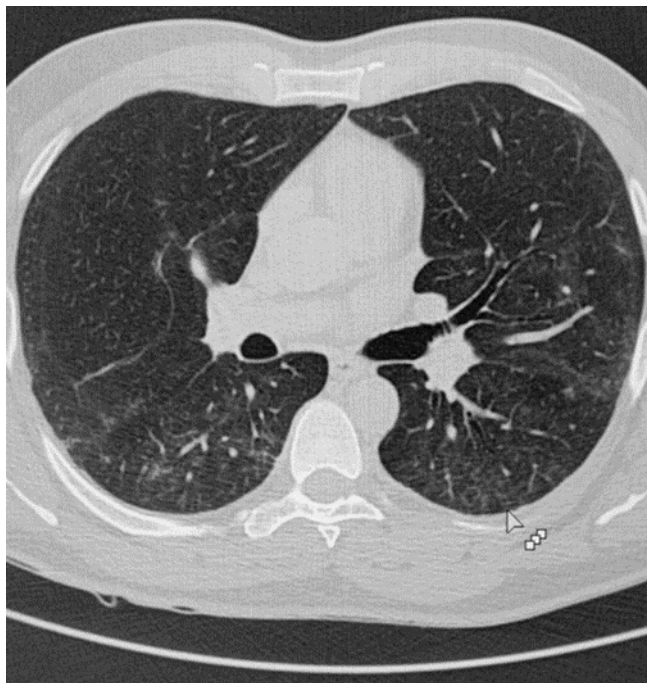


Figura 3. TEM de tórax sin contraste, obtenida al alta del paciente. Se aprecian escasas opacidades en vidrio deslustrado en bases y región posterior, con notable disminución respecto al ingreso.

## Discusión

El paciente llega al hospital con 04 días de enfermedad, caracterizado por fiebre persistente y sensación de falta de aire, que hizo que fuera admitido. Se describe que la tormenta de citoquinas comienza entre la primera y segunda semana, lo que se vería reflejado en la tomografía y radiografía de tórax tomados el día 5 de iniciado el cuadro, donde se aprecia compromiso pleuroparenquimal en vidrio esmerilado típico de neumonía COVID19 (5). Por esto, asociado a los otros hallazgos de laboratorio, el paciente pasó a cuidados intensivos, donde recibió antibióticos, oxigenoterapia, anticoagulantes y antimaláricos. Ya que en pocas horas presentó deterioro respiratorio, se asumió que se había desencadenado la tormenta citoquinica, apoyado por el elevado dosaje de IL6 sérica.

El tratamiento con inhibidores de Interleucina 6 (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 IL6 (6). También se plantean mecanismos de linfocitosis hemofagocítica secundaria como causante de ésta (7).

**Tabla 1. Resultados de exámenes de laboratorio según días de hospitalización**

Parámetro de Laboratorio	Rango Normal	Día 1 hospitalización 5 días de Sx	Día 4 24h post Tocilizumab	Día 7 24h post Filgrastim	Día 9 Inicia Metilprednisolona	Día 12	Día 17 previo al alta
Luecocitos, x 10 <sup>3</sup> /uL	5,2 - 12,4	2,71	1,75	35,78	7,98	9,95	9,9
Neutrófilos, x 10 <sup>3</sup> /uL	2,08 - 9,18	1,62	0,95	33,33	6,19	7,85	7,43
Linfocitos, x 10 <sup>3</sup> /uL	0,99 - 5,9	0,75	0,55	1,15	0,78	0,86	1,23
Plaquetas, x 10 <sup>3</sup> /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	92,7	96,4	
PaFi	> 300	< 200	> 200	> 200	> 200	> 300	
Dimero 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					

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 infección por virus COVID19 e incluso se han iniciado ensayos clínicos aleatorizados a gran escala en los países mencionados (8).

En un estudio chino con 21 pacientes que recibieron Tocilizumab 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). Durante la evolución de nuestro paciente se aprecia

mejoría notable de la saturación de oxígeno, y disminución de la disnea lo que evitó que el paciente fuera intubado y permitió la caída de la fiebre en adelante. 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).

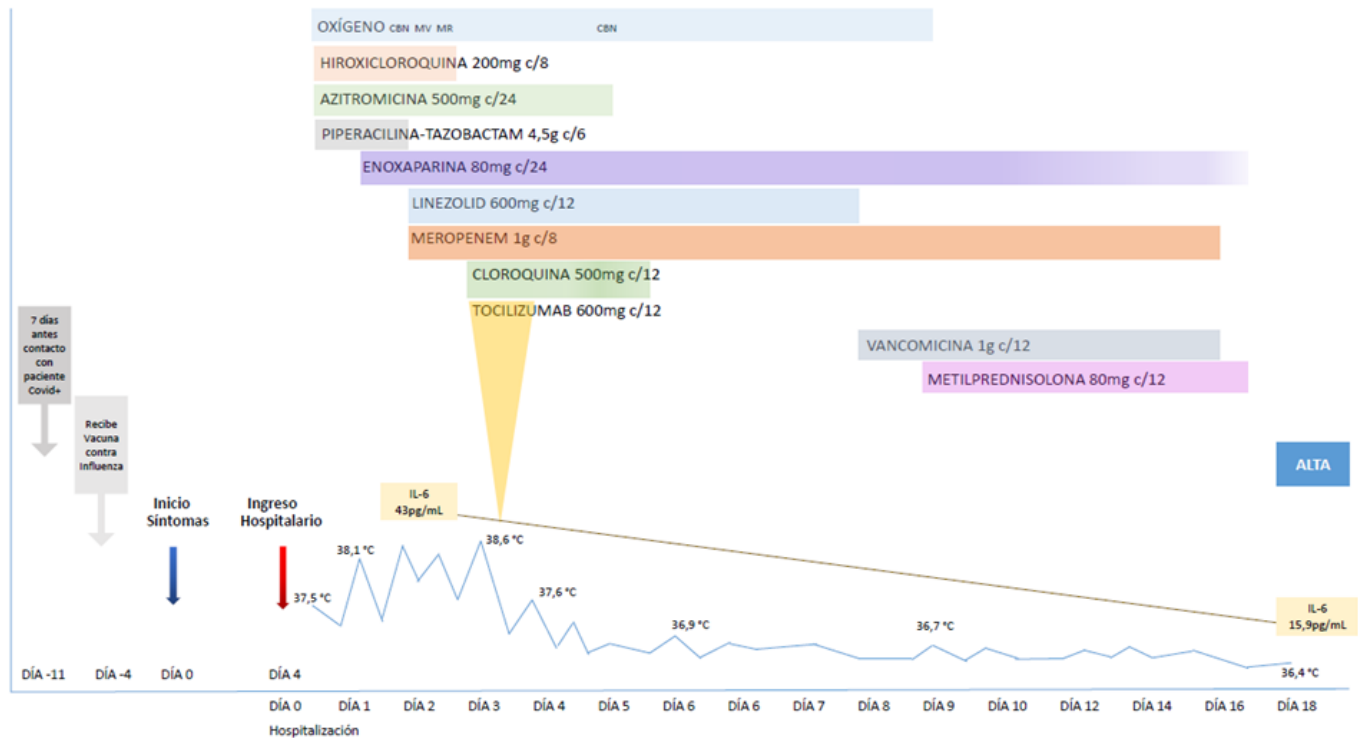
Por otro lado, al momento del control tomográfico (10mo día del ingreso) y 6to día post tocilizumab, se observó discordancia clínico-radiológica; es decir:

aparente empeoramiento imagenológico (aumento del patrón fibrointersticial) pero gran mejoría clínica, procediendo al uso razonado de corticoesteroides EV, de acuerdo a diferentes estudios que defienden su uso, al demostrar que disminuyen la mortalidad (en pacientes gravemente enfermos) y la estancia hospitalaria, en especial en aquellos pacientes con daño previo del parénquima pulmonar (12). Se optó por iniciar metilprednisolona a dosis moderadas de 1mg/kg/día. Aunque ahora mismo, la indicación para el uso de corticoides en SARS-nCoVid es controversial

(13), probablemente se reflejó en las imágenes tomográficas al alta.

Finalmente debe comentarse el uso de heparina. Diversas cohortes han descrito que la elevación de dímero D y otros marcadores de desregulación de la coagulación en pacientes COVID-19 sugieren un riesgo aumentado de trombosis; por ello se recomienda su uso (14). Esto es especialmente importante en pacientes graves (15). Por ello se inició enoxaparina al notar elevación de dímero D, y se continuó tras su estabilidad clínica luego del tocilizumab (Figura 4).

Figura 4. Línea temporal de inicio de síntomas, tratamiento y correlación con la fiebre e IL-6. Se puede apreciar la caída de la fiebre tras administración de Tocilizumab, que coincidió con mejoría clínica (menos síntomas, mejor patrón respiratorio).



\*CBN: cánula binasal. MV: máscara de Venturi. MR: máscara de reservorio. IL-6: dosaje de interleuquina 6 sérica

En suma, se brindó al paciente las estrategias terapéuticas con que se contaban a medida que la evidencia científica se acumulaba.

Afortunadamente, la evolución fue favorable y las últimas imágenes sugieren que no habría secuela alguna.

## Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. [Online].; 2020 [cited 2020 March 20]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention [UpToDate].; 2020. Available from: [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](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. Tao A, Zhenlu Y. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 February. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 March 28; 395(10229): p. 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
5. 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 March 29. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
6. Fu B, Xu X, We H, al. e. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020; 18(164). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>
7. Misra D, Agarwal V, Gasparyan A, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol*. 2020. DOI: 10.1007/s10067-020-05073-9
8. Di Giambenedetto S., Ciccullo A., Borghetti A., Gambassi G, Landi F, Visconti E, Zileri Dal Verme L, Bernabei R, Tamburrini E, Cauda R & Gasbarrini A. Off-label Use of Tocilizumab in Patients With SARS-CoV-2 Infection *J Med Virol*. 2020 Apr 16. Online ahead of print. PMID: 32297987 DOI: 10.1002/jmv.25897
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. PMID: 32290847 PMCID: PMC7154570 DOI: 10.1186/s12967-020-02333-9
10. Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, Guo H, Lu Z, Wang J, Zheng C. First Case of COVID-19 in a Patient with Multiple Myeloma Successfully Treated with Tocilizumab. *Case Reports Blood Adv*. 2020 Apr 14;4(7):1307-1310. PMID: 32243501 PMCID: PMC7160284 DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001907
11. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, Chang Y, Tantisattamo E, Ivaturi K, Park E, Nguyen L, Wang B, Tonthat S, Rhee CM, Reddy U, Lau WL, Huang SS, Gohil S, Amin AN, Hsieh L, Cheng TT, Lee RA, Kalantar-Zadeh K. 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. Online ahead of print. PMID: 32222713 DOI: 10.1159/000507417
12. Zhao JP, Hu Y, Du RH. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia (in Chinese) *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43: E007. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007)
13. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020 29 February-6 March; 395(10225): 683–684. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
14. Kim AY, Gandhi RT. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in adults [UpToDate].; 2020 [cited 2020 April 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-adults?search=covid%2019&topicRef=126981&source=see\\_link#H947281859](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-adults?search=covid%2019&topicRef=126981&source=see_link#H947281859)
15. Tang N, Bai H, Chen X, GJ, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020 March. DOI: 10.1111/jth.14817