



## Uso racional de tocilizumab en pacientes con COVID-19: una propuesta conciliadora

### Rational use of tocilizumab in patients with COVID-19: a conciliatory proposal

René Agustín Flores-Franco\*

\*Neumólogo, Consultorios del Parque, Chihuahua, Chihuahua, México.

Sr. Editor

Ante la reciente postura de la Secretaría de Salud, por medio de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad,<sup>1</sup> donde expresa que el medicamento tocilizumab no debe ser utilizado como alternativa de tratamiento para pacientes COVID-19, quisiera hacer las siguientes consideraciones con el fin de rescatar médica y legalmente su uso.

Estoy de acuerdo en que no se utilice en forma generalizada en todo paciente con COVID-19. Por uso generalizado se entiende como la administración del tocilizumab en todo tipo de pacientes y en cualquier etapa de la enfermedad. Sin embargo, y de acuerdo con la literatura, se han observado beneficios considerables en algunos subgrupos poblacionales de pacientes con COVID-19, aun cuando todavía es considerado prematuro obtener mayores conclusiones.<sup>2-7</sup>

En el documento emitido por la Secretaría de Salud también se expresa que el tocilizumab no debe ser utilizado como una alternativa. En realidad, el tocilizumab no se utiliza como una alternativa, sino como un coadyuvante al uso de esteroides sistémicos. Desde la publicación del estudio RECOVERY, los esteroides sistémicos han sido considerados como la «piedra angular» en el tratamiento del paciente con COVID-19, sobre todo en sujetos hipoxémicos o graves.<sup>8</sup> No obstante, es importante distinguir aquellos subgrupos de pacientes con COVID-19 en quienes el uso de esteroides sistémicos pudiera ser problemático, ya sea porque existe una refractariedad

o porque poseen un elevado riesgo de complicaciones, como sucede especialmente en los pacientes diabéticos. En ellos no se tienen alternativas de tratamiento que no sean las medidas de soporte y la anticoagulación. La dexametasona es un conocido glucocorticoide que puede ocasionar un descontrol metabólico significativo en sujetos diabéticos, por lo que su uso debe realizarse con extrema precaución.<sup>9</sup> De por sí, el adecuado control glucémico del paciente diabético con COVID-19 no es sencillo, aún lo es más cuando se está bajo tratamiento con un glucocorticoide y aquellos esteroides con efecto predominantemente mineralocorticoide tampoco han disminuido la probabilidad de complicaciones metabólicas. ¿Cómo manejar a un paciente diabético con COVID-19 en cetoacidosis o estado hiperosmolar? Aunque existen algunas guías orientadoras<sup>10,11</sup> éste es un reto que pone al límite las capacidades de cualquier equipo de salud.

El tocilizumab es un agente inmunosupresor, bloqueador de la interleucina 6 (IL-6), autorizado para su uso en la artritis reumatoide refractaria a tratamiento. La IL-6 es una citocina producida por los neutrófilos, monocitos y macrófagos, con funciones pleiotrópicas que van desde la regulación del metabolismo y la hematopoyesis hasta la inflamación, autoinmunidad y la respuesta de fase aguda. Inicialmente el tocilizumab se introdujo en los esquemas de tratamiento del COVID-19 para disminuir la tormenta de citocinas presentada durante los primeros días de adquirida la enfermedad. Durante esta etapa, característicamente existe un incremento en los reactantes de fase aguda, incluida la IL-6 y, según la extensión de las lesiones pulmonares, puede haber o no algún grado de hipoxemia, muchas veces en forma subclínica y acompañada entre otros síntomas constitucionales ocasionalmente de fiebre.<sup>12</sup> La etapa fibroproliferativa temprana, en forma similar a lo que sucede con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), se presenta después de transcurridos los primeros siete días de iniciado el proceso inflamatorio en

#### Correspondencia:

Dr. René Agustín Flores-Franco

Consultorios Del Parque, Chihuahua, Chihuahua, México.

Correo electrónico: rflores99@prontomail.com

**Citar como:** Flores-Franco RA. Uso racional de tocilizumab en pacientes con COVID-19: una propuesta conciliadora. Neumol Cir Torax. 2021; 80 (1): 72-74. <https://dx.doi.org/10.35366/99460>

pulmón y ha sido descrita igualmente en pacientes con COVID-19 grave como parte de su historia natural.<sup>13</sup> Esta etapa se caracteriza por una disminución en los reactantes de fase aguda y, según el daño producido en el pulmón, puede cursar también con insuficiencia respiratoria y/o hipoxemia, síntomas constitucionales, pero no fiebre. Dentro de los cambios radiológicos presentados en pulmón, también se han descrito en esta etapa imágenes en vidrio despulido características de la fase aguda de la enfermedad, por lo que éstas no son un signo confiable para valorar su tiempo de evolución. Distinguir aquellos pacientes con COVID-19 en etapa aguda de aquellos en una etapa fibroproliferativa es importante antes de considerar el uso de los medicamentos con actividad antiinflamatoria, incluyendo el tocilizumab (Tabla 1). De ahí se desprende la importancia de monitorear en sangre cada dos a tres días la proteína C reactiva, ferritina e interleucina 6. Además, niveles elevados de IL-6 y proteína C reactiva han predicho la probabilidad de presentar insuficiencia respiratoria con gran exactitud en pacientes con COVID-19.<sup>14</sup>

Con base en todo lo anterior, considero que muchos de los pacientes con COVID-19 refractarios al tratamien-

to con esteroides sistémicos o con un elevado riesgo de complicaciones por el uso de los mismos pueden perder la oportunidad de recibir tempranamente el beneficio de medicamentos como el tocilizumab, que aunque es considerado un tratamiento costoso, no se compara al costo producido por una hospitalización prolongada o por el requerimiento de una estancia en terapia intensiva, o más aún, por la pérdida de una vida.

COVID-19 se concibe como una enfermedad relativamente nueva en la cual aún no es posible conocer del todo las limitaciones de los diversos tratamientos, considerando que la literatura disponible se basa en estudios observacionales retrospectivos. La experiencia del clínico adquirida durante todo este tiempo no debe ser desechada, y a la luz de la falta de un tratamiento efectivo contra el COVID-19 debería permitírsele disponer aún de aquellos medicamentos potencialmente útiles que desafortunadamente han sido desprestigiados de manera prematura. En todo caso, su uso deberá ser consensado por un grupo local de expertos y de ser aceptado no olvidar el consentimiento informado. De acuerdo con López-Jiménez *et al.*, definir la utilidad clínica de las intervenciones del médico en un

**Tabla 1:** Criterios de aceptación o rechazo al tratamiento con tocilizumab en pacientes con COVID-19.

	Útil	Dudoso beneficio	No recomendado
Diagnóstico	PCR-RT positiva, sintomatología respiratoria, fiebre, mialgias, cefalea, dolor de garganta, fatiga	PCR-RT negativa con IgM positiva	PCR-RT positiva en sujetos asintomáticos o sintomáticos con IgG positiva
Tiempo de evolución	< 7 días	7-10 días	> 10 días
Comorbilidades	Sujetos previamente sanos refractarios a tratamiento corticosteroide, diabéticos mal controlados o de difícil control	–	Infecciones bacterianas asociadas, procalcitonina elevada, leucocitosis a expensas de neutrofilia, pacientes en condiciones terminales o con un mal pronóstico
Tratamiento	Más de cinco días con esteroide sistémico y no obtener respuesta clínica o por laboratorio	Uso irregular de esteroide sistémico con respuesta clínica parcial	Sin haber utilizado previamente esteroide sistémico y continuar sintomático
Linfocitos periféricos (cel/ $\mu$ L)	< 1,000	1,000-1,500	> 1,500
Proteína C reactiva (mg/L)	> 50 o incremento progresivo si se cuenta con dos o más estudios	20-50	< 20
IL-6 (pg/mL)	> 25 o incremento progresivo si se cuenta con dos o más estudios	15-25	< 15
Tomografía de tórax	Opacidades en vidrio despulido, progresivas si se cuenta con dos o más estudios	Opacidades en mosaico ( <i>crazy-paving</i> )	Ausencia de cambios radiológicos, engrosamiento septal asociado o no a vidrio despulido, opacidades lineales o reticulares, bronquiectasias, neumonía organizada, excavaciones

PCR-RT = reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

conjunto de pacientes es papel del científico; definir si tales intervenciones están siendo útiles en un paciente en particular, es papel del clínico.<sup>15</sup>

Por último, el uso de cualquier fármaco, y en especial el que motiva el presente manuscrito, no puede ser restringido o condicionado por ningún factor que no sea el que precisamente requiera el acto y la práctica médica; que adminiculada con el conocimiento del médico tratante y su esfuerzo, dada la incertidumbre que ocasiona el enfrentarse a una enfermedad provocada por un virus hasta hace poco conocido, conlleva como consecuencia que el facultativo tenga la obligación de Ley, moral y ética de preservar la vida, sin restricciones ni condicionantes ajenas que derivan de investigaciones no concluyentes y adoptadas por terceros pagadores para su autorización, pues la vida representa el bien supremo protegido no sólo por la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, sino con base en sendos tratados internacionales de los cuales el Estado Mexicano forma parte.

## REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud (México). Documentos de consulta para el personal de salud. Disponible en: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/08/No\\_uso\\_Tocilizumab.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/08/No_uso_Tocilizumab.pdf).
2. Furlow B. CONVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e592. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30313-1](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30313-1).
3. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, *et al*. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; ctaa954. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>.
4. Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, Granone V, Protti A, Gregoret C, *et al*. Rationale and evidence of the use of tocilizumab in COVID-19: a systemic review. *Pulmonology*. 2020;27(1):52-66. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.07.003>.
5. Moiseev S, Avdeev S, Tao E, Brovko M, Bulanov N, Zycova A, *et al*. Neither earlier nor late tocilizumab improved outcomes in the intensive care unit patients with COVID-19 in a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis Month*. 2020; Oct 30. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219265>.
6. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, *et al*. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;e206252. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>.
7. Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, *et al*. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicenter observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e603-e612. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30277-0](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30277-0).
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Matham M, Bell JL, Linsell L, *et al*. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2021436. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>.
9. Alessi J, de Oliveira GB, Schaan BD, Telo GH. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:80. doi: 10.1186/s13098-020-00583-7.
10. Gianchandani R, Esfandiari NH, Ang L, Iyengar J, Knotts S, Choksi P, *et al*. Managing hyperglycemia in the COVID-19 inflammatory storm. *Diabetes*. 2020;69(10):2048-2053. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0022>.
11. Rayman G, Lumb AN, Kennon B, Cottrell C, Nadi D, Page E, *et al*. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabetic Med*. 2021;38(1):e14378. <https://doi.org/10.1111/dme.14378>.
12. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, *et al*. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:38-42. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>.
13. Almeida-Monteiro RA, de Oliveira EP, Nascimento-Saldiva PH, Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, BIAS-Brazilian Image Autopsy Study Group. Histological-ultrasonographical correlation of pulmonary involvement in severe COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46(9):1766-1768. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06125-z>.
14. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, *et al*. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):128-136.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>.
15. López-Jiménez F, Obrador-Vera GT, Lamas GA. Manual de medicina basada en la evidencia. México: El Manual Moderno; 2001.