

TOCILIZUMAB en el tratamiento de pacientes con COVID-19 Grave

TOCILIZUMAB in the Treatment of Severe COVID-19 Patients

Urias Bautista-Sánchez^a, Juan P. Corona-Montufar^b, Alejandro Chehue-Romero^c, Ana L. Robles-Piedras^a

Abstract:

At the end of 2019, a new coronavirus disease was reported in the city of Wuhan, Hubei province, China. With the passage of time, it was observed that most of the patients can recover spontaneously; however, some of them progress to serious complications that may develop pulmonary edema, organ failure, severe pneumonia, septic shock, or acute respiratory distress syndrome. Despite the fact that the cases increased in 2020 and that currently it no longer represents a potential risk, there are still no complete therapies approved for the management of this disease. Therefore, the development of a safe and effective therapy is crucial to reduce the mortality of critical/severe patients in the Intensive Care Unit. In patients with SARS-CoV-2, elevations of IL-6 as well as C-reactive protein have been observed, which predict the severity of the disease. The objective of this work was to identify the effect of the use of tocilizumab in patients with COVID-19 through a retrospective bibliographic search to demonstrate the advantages of this monoclonal antibody in clinical practice compared to conventional treatments for the immunorespiratory symptoms that generates the COVID-19. Thanks to the analysis of the behavior of ferritin and D-dimer, during the use of the monoclonal antibody, it was possible to verify that the treatment with tocilizumab has a beneficial and significant effect on the cytokine release syndrome.

Keywords:

TOCILIZUMAB, treatment, COVID-19

Resumen:

A finales del año 2019 se informó de una nueva enfermedad por coronavirus en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. Con el transcurso del tiempo, se observó que la mayoría de los pacientes pueden recuperarse espontáneamente; sin embargo, algunos de ellos progresan a complicaciones graves que pueden desarrollar edema pulmonar, insuficiencia orgánica, neumonía grave, choque séptico o síndrome de dificultad respiratoria aguda. A pesar de que los casos aumentaron en el año 2020 y que actualmente ya no significa un riesgo potencial, aun no existen terapias completas aprobadas para el manejo de esta enfermedad. Por lo tanto, el desarrollo de una terapia segura y eficaz es crucial para reducir la mortalidad de los pacientes críticos/graves en la Unidad de Cuidados Intensivos. En pacientes con SARS-CoV-2 se han observado elevaciones de la IL-6 así como de la proteína C reactiva que predicen la gravedad de la enfermedad. El objetivo de este trabajo fue Identificar el efecto que tiene el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 mediante una búsqueda bibliográfica retrospectiva para demostrar las ventajas que tiene este anticuerpo monoclonal en la práctica clínica con respecto a los tratamientos convencionales para el cuadro inmunorespiratorio que genera el COVID-19. Gracias al análisis del comportamiento de ferritina y dímero D, durante el uso del anticuerpo monoclonal, se logró verificar que el tratamiento con tocilizumab tiene un efecto beneficioso y significativo en el síndrome de liberación de citosinas.

Palabras Clave:

TOCILIZUMAB, tratamiento, COVID-19

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-1182-2179>, Email: urias_bautista@uaeh.edu.mx

^b Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0009-0009-8688-8429>, Email: juanpacorona@gmail.com

^c Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0003-3054-7544>, Email: chehuea@uaeh.edu.mx

^d Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-8697-605X>, Email: roblesa@uaeh.edu.mx

Introducción

A finales del 2019 se informó de una nueva enfermedad por coronavirus en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China¹. El nuevo virus se identificó como un nuevo Betacoronavirus, que oficialmente se denominó el 11 de febrero de 2020 como coronavirus 2, responsable del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) responsable de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19).^{2,3}

Al 14 de abril de 2023, se han reportado aproximadamente 6,8 millones de muertes debidas al virus, de las cuales 5.272 ocurrieron en China, lugar en el que se originó el virus. Sin embargo, el país asiático ya no es el territorio donde el nuevo coronavirus se ha cobrado más vidas. Estados Unidos encabeza la clasificación al aproximarse a los 1,2 millón de decesos, seguido de Brasil con alrededor de 700.810.⁴

Los síntomas más comunes para la infección de la COVID-19 son: dolor de garganta, fatiga, tos seca, mialgia y fiebre, estos síntomas pueden aparecer en un período de 5 días, tiempo promedio de incubación del coronavirus⁵.

La mayoría de los pacientes puede recuperarse espontáneamente, sin embargo, algunos de los pacientes progresarán a complicaciones graves que pueden desarrollar edema pulmonar, insuficiencia orgánica, neumonía grave, choque séptico o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).³⁻⁴

El SDRA causa hipoxemia que a menudo resulta en ventilación mecánica. La etiología del SDRA se puede derivar de causas pulmonares (ej., neumonía bacteriana y viral) y extrapulmonares (ej., sepsis).⁶ La lesión pulmonar que deriva del SDRA induce a una tormenta de citocinas, que involucra a una liberación considerable de citocinas proinflamatorias, incluida la interleucina-6 (IL-6). Se ha demostrado que la IL-6 desempeña un papel fundamental en el síndrome de liberación de citocinas (SLC) inducido por COVID-19 y se han observado niveles elevados en estos pacientes.⁵

A pesar de que los casos aumentaron en el año 2020 y que actualmente ya no significa un riesgo potencial, aun no existen terapias completas aprobadas para el manejo de esta enfermedad. Por lo tanto, el desarrollo de una terapia segura y eficaz es crucial para reducir la mortalidad de los pacientes críticos/graves en la unidad de cuidados intensivos.

Patogenia de la infección por COVID-19

El SARS-CoV-2 se transmite por contacto directo a través de secreciones o gotitas del tracto respiratorio, cuando una persona infectada tose o estornuda. Los pacientes con COVID-19 son principalmente adultos mayores con

predominio al género masculino. Los adultos con enfermedades respiratorias, cardiovasculares, endocrinas, diabéticos o adultos inmunodeprimidos tienden a desarrollar una complicación grave a causa del COVID-19. Aunque la mayoría de los pacientes que adquieren la enfermedad se mantienen asintomáticos, sin embargo, alrededor del 10-20% desarrollan una enfermedad grave requiriendo ventilación mecánica.⁴ Los pacientes hospitalizados que desarrollan un cuadro grave o los pacientes con tiempo prolongado de estancia intrahospitalaria suelen cursar con un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), aumentando así la probabilidad de mortalidad. Este grupo de pacientes se caracteriza clínicamente por tener niveles elevados de ferritina sérica y dímero D, además de disfunción hepática (niveles altos de transaminasas), citopenias (trombocitopenia y linfopenia) y coagulación intravascular diseminada como consecuencia de la activación de la liberación de citocinas inflamatorias como la IL-6 atrayendo a una cantidad considerable de macrófagos, células encargadas de la liberación de IL-1 (pro inflamatorias).⁶ El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6) humana, que se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm) e inhibe la señalización mediada por los mismos.⁶

Objetivo

Identificar el efecto que tiene el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 mediante una búsqueda bibliográfica retrospectiva para demostrar las ventajas que tiene este anticuerpo monoclonal en la práctica clínica con respecto a los tratamientos convencionales para el cuadro inmunorespiratorio que genera este virus.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica retrospectiva para poder identificar métodos de estudios clínicos que sean más viables a un tratamiento seguro con el uso de tocilizumab, en bases de datos, las cuales fueron iDoctus, Medscape, Redalycy SciELO. Se realizó una revisión bibliográfica del estudio de resultados del experimento recovery (Randomised Evaluation Of COVID-19 Therapy) donde el beneficio se observó en pacientes que estaban siendo tratados simultáneamente con corticoesteroides.

Resultados

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado antagonista del receptor de la IL-6, se introdujo por primera vez en 2008 en Japón, seguido de la unión europea en 2009 y los estados unidos en 2010. Fue

aprobado por la administración de medicamentos y alimentos (FDA) para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil y el síndrome de liberación de citocinas. En pacientes con sars-cov-2 se han observado elevaciones de la IL-6 así como de la proteína C reactiva (PCR) que predicen la gravedad de la enfermedad. El tratamiento con tocilizumab tiene un efecto beneficioso y significativo en el síndrome de liberación de citocinas.³⁻⁶

Para evaluar la eficacia de tocilizumab como tratamiento en pacientes con COVID-19 grave se realizó un estudio en China con un total de 21 pacientes, la edad promedio fue de 56.8 ± 16.5 años. la muestra estuvo conformada por 18 hombres (85.7%) y 3 mujeres (14.3%); 17 pacientes (81.0%) fueron evaluados como graves y 4 (19.0%) críticos. La media de los niveles de IL-6 fue 153.44 ± 296.63 pg/mL, el rango normal de IL-6 es menos de 7 pg/mL. Todos los pacientes recibieron una dosis única de tocilizumab intravenoso de 400 mg y 3 pacientes recibieron una segunda dosis. Los resultados del tratamiento mostraron que después de recibir el medicamento los síntomas clínicos mejoraron significativamente; la fiebre volvió a la normalidad en 21 pacientes, la PCR disminuyó y volvió a la normalidad en el 84% de los pacientes, la mayoría de los pacientes redujeron la ingesta de oxígeno y la saturación de oxígeno se mantuvo estable. Sin embargo, se espera que los niveles de IL-6 aumenten aún más después del tratamiento y luego tienda a disminuir en la mayoría de los pacientes, esto es debido a que la unión de tocilizumab a la IL-6 inhibe el aclaramiento mediado por receptores, como consecuencia de esto hay una mayor acumulación en suero. Durante el tratamiento no se notificaron reacciones adversas.^{2,5}

Un estudio retrospectivo realizado en 2020, en el hospital Tongji en Wuhan, China evaluó el tratamiento con tocilizumab en pacientes con COVID-19 moderado/grave. En el estudio se incluyeron 15 pacientes en total (12 hombres y 3 mujeres), la mediana de la edad fue de 73 años. Dos pacientes se encontraban moderadamente enfermos, 6 (40%) graves y 6 muy graves. Con relación al tratamiento, 8 pacientes recibieron tocilizumab en combinación con un glucocorticoide (metilprednisona) y 5 de los pacientes requirieron de dos dosis o más. La dosis de tocilizumab utilizada en los pacientes de un rango entre 80-600 mg. Se tomaron niveles séricos de IL-6 y PCR antes y después de la administración de tocilizumab. La PCR se definió elevada si era superior a 5.0 mg/L y la IL-6 si era superior a 7.0 pg/mL. Las pruebas de laboratorio antes y en la primera semana después del tratamiento con tocilizumab en 15 de los pacientes mejoraron notablemente. los niveles de PCR se encontraban

elevados antes del tratamiento (126.9 mg/L) y después mejoraron rápidamente con la administración de tocilizumab (11.2 mg/L). los niveles de IL-6 antes de la administración de tocilizumab variaron de 16.4 a 627.1 pg/mL, después de la administración tendió a aumentar y después disminuyó, esto se debe al mecanismo explicado anteriormente.⁷⁻⁹

Discusión

De acuerdo a diversos autores^{4,5} se ha encontrado que el tocilizumab puede ser es un fármaco efectivo para el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19 que presentan hipoxia y evidencia de inflamación (proteína c reactiva ≥ 75 mg/L). Los beneficios del tratamiento se observan en un amplio espectro de pacientes y son consistentes en los subgrupos más representativos (días desde el inicio de los síntomas, soporte ventilatorio y uso de corticoides). Debido al antagonismo de la interleucina 6 y, por ende, la respuesta inflamatoria del huésped, El tocilizumab sería una opción terapéutica para la COVID-19.

Conclusión

En pacientes críticamente enfermos con requerimiento de soporte en uci, el tratamiento con tocilizumab mostró mejoría en desenlaces clínicos, incluyendo sobrevida, y en pacientes con neumonía por la COVID-19 redujo la posibilidad de progresión al desenlace compuesto ventilación mecánica o muerte, sin mejorar la sobrevida. Los pacientes con COVID-19 grave desarrollan un síndrome de liberación de citocinas, que aumentan la probabilidad de defunciones. La IL-6 es una citocina importante como mediadora de la tormenta de citocinas, por lo tanto, tocilizumab un antagonista de la IL-6 puede ser un fármaco importante para el tratamiento de COVID-19. Sin embargo, aún se necesitan más estudios clínicos aleatorios de mayor número, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de tocilizumab en el SLC.

Referencias

- [1] Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría [Internet]. Madrid: Pediamécum; 2015 [Consultado 2021 Feb 10]. <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/tocilizumab>
- [2] Asociación. AEPED.es. s.f.
- [3] Clínica, Reumatología. [Internet]. [Consultado 2021 Mar 1]. reumatologiaclinica.org.
- [4] Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud. Actualizaciones basadas en evidencia COVID-19. Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. Argentina: Ministerio de Salud Argentina; 2021 [Consultado 2021 May 21].

<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1224550/informe-covid-19-n6-tocilizumab.pdf>

- [5] Unidad de Síntesis y Transferencia de Conocimiento de la Fundación Cardioinfantil [Internet]. Bogota: Fundación Cardioinfantil Instituto de cardiología; 2021 [Consultado 2023 Abr 28]. <https://cardioinfantil.org/recados-unidad-sintesis-transferencia/tocilizumab-y-covid-19/>
- [6] Gail, M [Internet]. Gaceta Médica; 2020 [Consultado 2023 Abr 28]. <https://gacetamedica.com/investigacion/el-uso-de-tocilizumab-podria-reducir-la-mortalidad-por-COVID-19-segun-un-estudio/>
- [7] American College of Rheumatology [Internet]. Senada Arabelovic; [Consultado 2020 Dic 1]. <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Tratamientos/Tocilizumab-Actemra-Espanol>
- [8] Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad [Internet]. México: secretaria de Salud; [Consultado 2020 Ago 22]. https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/08/No_uso_Tocilizumab.pdf
- [9] Cáceres-Bernaola U, Becerra-Núñez C, Mendívil-Tuchía S, Ravelo-Hernández J. Neumonía por COVID-19 y uso de tocilizumab. *An Fac med.* [Internet] 2020 [Consultado 2021 Feb 2]; 81(2): 196-200. doi: 10.15381/anales.v81i2.17893.