



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ORIGINAL BREVE

Tratamiento y evolución del síndrome de tormenta de citoquinas asociados a infección por SARS-CoV-2 en pacientes octogenarios

José Luis Callejas Rubio^{a,*}, Ismael Aomar Millán^b, Manuela Moreno Higuera^b, Leopoldo Muñoz Medina^c, María López López^d y Ángel Ceballos Torres^b

^a Unidad de Enfermedades Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^c Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de abril de 2020

Aceptado el 12 de mayo de 2020

On-line el 3 de junio de 2020

Palabras clave:

Storm cytokine syndrome

Coronavirus

Hemophagocytic syndrome

RESUMEN

Introducción: El síndrome de tormenta de citoquinas (STC) es una complicación muy grave de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. El tratamiento y la evolución no están bien definidos. Nuestro objetivo es describir sus características clínicas, los tratamientos empleados y su evolución clínica.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo observacional de pacientes consecutivos ingresados en el período comprendido entre el 23 de marzo y el 12 de abril de 2020 con infección por SARS-CoV-2 confirmada, con neumonía por estudio radiológico o tomografía de tórax, que cumplían criterios de STC y que recibieron tratamiento. Clasificamos a los pacientes en los que recibieron solo pulsos de glucocorticoides (GC), o pulsos de GC y tocilizumab. Determinamos niveles séricos de ferritina, PCR y dímeros-D. La variable final fue la supervivencia.

Resultados: Veintiún pacientes con una edad de 83 años (80–88 años). La ferritina media fue de 1.056 microg/L (317–3.553), la PCR de 115,8 mg/dL (22–306) y los dímeros-D de 2,9 mg/L (0,45–17,5). Todos los pacientes recibieron pulsos de GC y en 2 casos simultáneamente tocilizumab. El tiempo medio de seguimiento fue de 13,7 días (8–21). La mortalidad global fue del 38,1% (8/21pacientes). Los 2 pacientes que recibieron tocilizumab fallecieron. Los fallecidos presentaron niveles significativamente más elevados de ferritina (1.254 vs. 925 microg/L; $p = 0,045$) y PCR (197,6 vs. 76 mg/dL; $p = 0,007$). Al final del seguimiento se observó una disminución en los parámetros bioquímicos con ferritina de 727 microg/L, PCR de 27 mg/dl y dímeros-D de 1,18 mg/L. En 13/21 pacientes (61,9%) el STC se controló sin necesidad de añadir otros tratamientos.

Conclusiones: La mortalidad del STC por SARS-CoV-2 es alta a pesar del tratamiento. Una mayor respuesta inflamatoria se asoció con una mayor mortalidad. Aunque parece que el uso precoz de pulsos de GC puede controlarlo, pudiendo disminuir la necesidad de uso de otros tratamientos, con el diseño del estudio y sus limitaciones, no se puede establecer esta conclusión.

© 2020 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Evolution and treatment of storm cytokine syndrome associated to SARS-CoV-2 infection among octogenarians

ABSTRACT

Introduction: Cytokine storm syndrome (CTS) is a serious complication of patients with SARS-CoV-2 infection. Treatment and evolution in octogenarians are not well defined. Our objective is to describe its clinical characteristics, the treatments and its clinical evolution.

Patients and method: Retrospective observational study of consecutive patients admitted in the period between March 23 and April 12, 2020 with confirmed SARS-CoV-2 infection, with pneumonia by radiological study or chest tomography, which STC criteria and who received treatment. We classified patients

Keywords:

Storm cytokine syndrome

Coronavirus

Hemophagocytic syndrome

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcalleja@telefonica.net (J.L. Callejas Rubio).

as those who received only glucocorticoid (GC) pulses, or GC and tocilizumab pulses. We determined serum levels of ferritin, CRP and D-dimers. The final variable was survival.

Results: 21 patients, (80–88 years). The mean ferritin was 1056 microg/L (317–3,553), CRP 115.8 mg/dL (22–306) and D-dimers 2.9 mg/L (0.45–17.5). All patients received GC pulses and in 2 cases simultaneously tocilizumab. The mean follow-up time was 13.7 days (8–21). The overall mortality was 38.1% (8/21 patients). The 2 patients who received tocilizumab died. The deceased had significantly higher levels of ferritin (1,254 vs. 925 microg/L; $P=.045$) and CRP (197.6 vs. 76 mg / dL; $P=.007$). At the end of the follow-up, a decrease in the biochemical parameters was observed with ferritin of 727 microg/L, CRP of 27 mg/dl and D-dimers of 1.18 mg/L. In 13/21 patients (61.9%), the CTS was controlled without the need to add other treatments.

Conclusions: STC mortality from SARS-CoV-2 is high despite treatment. A greater inflammatory response was associated with a higher mortality. Although it seems that the early use of GC pulses could control it, and the use of other treatments such as tocilizumab should be, with the study design and its limitations, this conclusion cannot be established.

© 2020 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de tormenta de citoquinas (STC) es una complicación muy grave, potencialmente mortal, en los pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2^{1,2}. El tratamiento fundamentalmente empleado es el tocilizumab, un antiinterleuquina 6 (IL-6)³. El empleo de glucocorticoides (GC) aunque controvertido^{4–6}, cada vez es más utilizado por su similitud con otras patologías en las que existe también una tormenta de citoquinas como son el síndrome de activación macrofágica y el síndrome hemofagocítico⁷. El tratamiento y la evolución en la población mayor de 80 años no están bien definidos. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas de los pacientes mayores de 80 años con STC, los tratamientos empleados en nuestro centro y su evolución clínica.

Pacientes y método

Estudio retrospectivo observacional en el Servicio de Medicina Interna del Hospital San Cecilio de Granada. Se incluyeron pacientes consecutivos ingresados en el período comprendido entre el 23 de marzo y el 12 de abril de 2020 con infección por SARS-CoV-2 confirmada por detección de ácido nucleico, con neumonía por estudio radiológico simple de tórax o tomografía de tórax, que cumplieran criterios de STC definidos por: elevación de IL-6 > 40 pg/mL y/o 2 de los siguientes: ferritina > 300 microg/L, dímeros-D > 1 mg/L, PCR > 100 mg/dL, o triglicéridos > 300 mg/dl; y que recibieron tratamiento para el STC. Clasificamos a los pacientes en 2 grupos: 1) los que recibieron solo pulsos de GC, y 2) pulsos de GC y tocilizumab simultáneamente. Se clasificaron los pulsos en 2 mg/kg/día durante 3 días o 250 mg/día durante 3 días. Determinamos los niveles séricos de ferritina, proteína C reactiva (PCR) y dímeros-D antes de su administración y durante el seguimiento, con intervalos de 24–72 h siguiendo la práctica habitual. Se determinó como variable resultado final la supervivencia. Todos los pacientes dieron su consentimiento para el tratamiento, previa autorización del comité de ética. Para el análisis estadístico se realizó un análisis descriptivo mediante frecuencias y porcentajes. Las diferencias entre variables continuas se analizaron mediante la t de Student, la prueba de la U de Mann-Whitney, la Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher para las cualitativas. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0.

Resultados

Se incluyeron un total de 21 pacientes (10 mujeres y 11 hombres) con una edad media de 83 años (80–88 años). Todos los pacientes recibieron tratamiento al ingreso con hidroxicloriguina, azitromicina y lopinavir/ritonavir. Cumplieron criterios de

Tabla 1

características clínicas y parámetros relacionados con el síndrome de tormenta de citoquinas en pacientes fallecidos

Variable	Exitus	No exitus	p
Edad (años)	84 ± 3,2	83 ± 2,4	NS
Sexo H/M	5/3	6/5	NS
PROFUND	6,4 ± 1,6	6,1 ± 2,1	NS
Ferritina (microg/L)	1.254 ± 785	925 ± 673	0,045
Dímeros-D (mg/L)	3,71 ± 2,9	2,40 ± 2,1	NS
PCR (mg/dL)	197,6 ± 93	76 ± 60,3	0,007

H: hombre; M: mujer; microg/L: microgramos por litro; mg/dL: miligramos por decilitro; mg/l: miligramos por litro; NS: no significativo; PCR: proteína C reactiva.

pacientes pluripatológicos 15/21(71,4%), con un valor medio de la escala PROFUND de 6,2 puntos. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de STC fue de 9,6 días (7–12días). En el momento del diagnóstico del STC, la ferritina media fue de 1.056 microg/L (317–3.553), la PCR de 115,8 mg/dL (22–306) y los dímeros-D de 2,9 mg/L (0,45–17,5). Todos los pacientes recibieron pulsos de GC y en 2 casos se añadió tocilizumab simultáneamente al tratamiento con los pulsos de GC. Respecto a los pulsos, 12 pacientes recibieron dosis de 2 mg/kg y 9 la dosis de 250 mg/d. En 13/21 pacientes (61,9%) el STC se controló sin necesidad de añadir otros tratamientos como tocilizumab. El tiempo medio de seguimiento fue de 13,7 días (8–21). La mortalidad fue del 38,1% (8/21pacientes), con un tiempo medio entre el inicio del tratamiento y el fallecimiento de 6,3 días (4–8).

En la **tabla 1** se recogen las características clínicas y analíticas de los pacientes que fallecieron.

Al final del seguimiento se observó una disminución en los parámetros bioquímicos con ferritina de 727 microg/L, PCR de 27 mg/dl y dímeros-D de 1,18 mg/L.

Discusión

En nuestro estudio, la mortalidad de los pacientes octogenarios graves, con STC asociado a infección por SARS-CoV-2 fue del 38,1% (8/21pacientes). En el estudio epidemiológico en China que incluyó a 72.314 casos, la mayoría de los casos (81%) fueron formas leves; en el grupo de edad superior a 80 años la mortalidad fue superior, del 14,8% y del 48% en pacientes graves independientemente de la edad⁸. En un reciente estudio realizado en China se observó que la edad fue uno de los principales factores pronósticos relacionados con la mortalidad, aumentándose el riesgo en 7,8 en pacientes mayores de 75 años⁹. La mortalidad en pacientes mayores de 80 años en pacientes con criterios de STC es desconocida.

El STC es una complicación muy grave, potencialmente mortal que aparece en la infección por SARS-CoV-2. Tras la fase de inicial de infección precoz y la fase pulmonar, algunos pacientes presentan una respuesta hiperinflamatoria, con activación del macrófago, mediada fundamentalmente a través de las IL-1 y 6. La elevación de la PCR y de la ferritina son 2 datos característicos y claves para su diagnóstico. A diferencia del síndrome hemofagocítico que tiene unos criterios diagnósticos⁷ y un sistema de puntuación para estimar la probabilidad de padecerlo llamado HScore¹⁰, no existen unos criterios bien establecidos para la definición del STC. Nosotros consideramos que un paciente lo presentaba ante la presencia de una IL-6 elevada y/o la combinación de 2 o más alteraciones analíticas, con elevación fundamentalmente de los niveles de ferritina. Todos los pacientes incluidos cumplieron los criterios, con unas ferritinas muy elevadas, con media superior a 1.000 microg/L. Al igual que en otros estudios, nuestros resultados muestran que una mayor respuesta inflamatoria al inicio definida por unos niveles más elevados de ferritina y PCR se asoció con una mayor mortalidad¹⁰.

El tratamiento del STC por SARS-CoV-2 se ha basado fundamentalmente en el uso de tocilizumab, un anti-IL-6^{3,11}; la evidencia de su eficacia tiene que ser aún contrastada en ensayos clínicos, pero su uso en situaciones especiales, como es la pandemia actual, se ha recomendado dada la alta mortalidad de este síndrome. En pacientes con STC asociado con otros procesos infecciosos⁷ y con diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas, denominándose en este caso un síndrome de activación macrofágica⁸, el tratamiento se fundamenta en 2 pilares. Por un lado, el tratamiento etiológico, si lo hubiere, y por otro el tratamiento de la tormenta de citoquinas¹¹; en todos los casos, los GC constituyen la base del tratamiento. Sin embargo, el papel de los GC en los pacientes con COVID-19 no está bien establecido. En la revisión realizada por Rusell et al.⁴ sobre la lesión pulmonar inducida por diferentes virus incluidos SARS y MERS y en el estudio de Wang et al.⁵ no se observó ningún efecto beneficioso, incluso se relacionaron con un probable aumento de mortalidad. Por ello, el uso de GC no se ha recomendado. Recientemente Wu et al.⁶ demostraron una disminución del riesgo de mortalidad en pacientes con distrés respiratorio que recibieron metilprednisolona y son cada vez más los autores que abogan por un uso precoz en la fase de hiperinflamación¹¹. En nuestro estudio hemos analizado solo a pacientes que reunieron criterios clasificatorios de STC y que recibieron tratamiento para el mismo, fundamentalmente pulsos de corticoides y en 2 casos además tocilizumab, ambos con una evolución fatal. Los GC controlaron un porcentaje elevado de pacientes con STC sin necesidad de utilizar

tocilizumab, por lo que podrían ser considerados como tratamiento inicial en pacientes con STC, y en función de la evolución clínica valorar añadir otros fármacos al tratamiento. No obstante, es necesario otro diseño de estudio para poder establecer esta conclusión.

Las limitaciones del estudio son el carácter retrospectivo y el tamaño muestral por un lado, y por otro, la ausencia de un grupo control.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
2. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. *Autoimmun Rev*. 2020;102537, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
3. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.
4. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395:473–5, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus–Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
6. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *Intern Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
7. Skinner J, Yankey B, Shelton BK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AACN Adv Crit Care*. 2019;30:151–64, <http://dx.doi.org/10.4037/aacnacc2019463>.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–42, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
9. Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest*. 2020;S0012–3692:30710–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>.
10. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2613–20, <http://dx.doi.org/10.1002/art.38690>.
11. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41285>, 10.1002/art.41285.