

María José Esteve Gimeno<sup>1</sup>  
Celia Roig Martí<sup>1</sup>  
Ignacio Pérez Catalán<sup>1</sup>  
Núria Tornador Gaya<sup>1</sup>  
Jorge Usó Blasco<sup>2</sup>

## Micofenolato como ahorrador de corticoides en paciente con neumonía organizada por COVID-19

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Castellón. España

<sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Castellón. España

### Article history

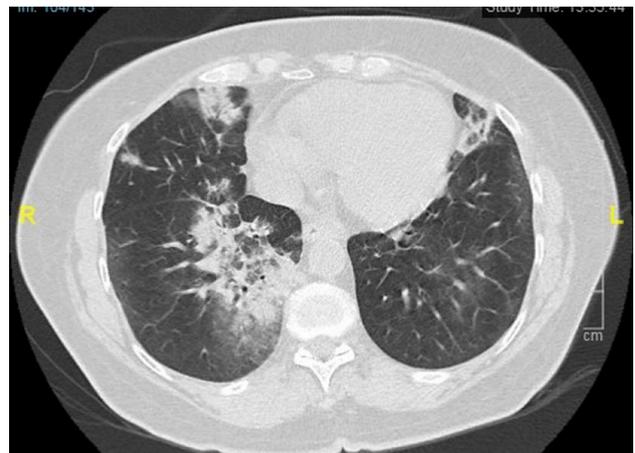
Received: 17 March 2021; Revision Requested: 29 April 2021; Revision Received: 9 July 2021; Accepted: 15 July 2021; Published: 29 September 2021

Estimado director: presentamos el caso de una mujer de 56 años con antecedente de neumonía multilobar por COVID-19 en abril de 2020, confirmada por RT-PCR. Se inició tratamiento con corticoides (250 mg de metilprednisolona (MTP) durante 3 días y posterior pauta descendente) y antibioterapia (ceftriaxona 2 g y azitromicina 500 mg durante 5 días). La paciente evolucionó favorablemente sin precisar altos flujos de oxigenoterapia y con práctica resolución de la afectación pulmonar en radiografía (RX) de tórax de control (resolución en lóbulos superiores y disminución significativa de los mismos en campos medios e inferiores). Fue dada de alta con pauta descendente de prednisona (PDN) (30 mg durante 7 días, 20 mg durante 7 días y 10 mg durante 7 días), enoxaparina a dosis profilácticas, sin necesidad de oxígeno y con seguimiento en consulta post COVID-19.

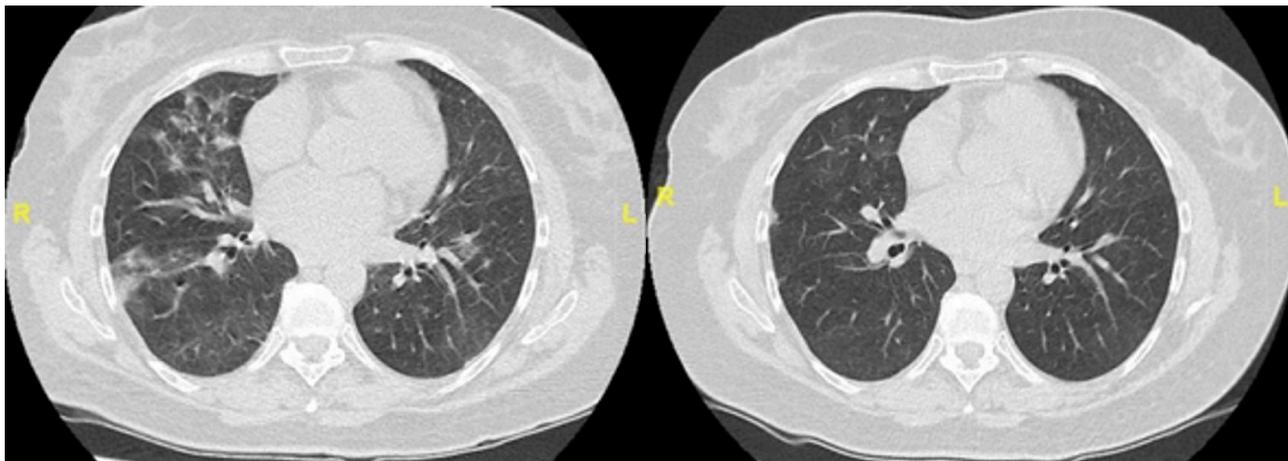
Al mes del alta y tras finalizar corticoterapia, la paciente presentó deterioro del estado general con empeoramiento de síntomas parkinsonianos y con disnea grado 3 (escala mMRC) presentando en tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de control empeoramiento radiológico, con aparición de nuevos infiltrados alveolares sin hallazgos sugestivos de fibrosis pulmonar (Figura 1). Ante la sospecha de afectación residual por COVID-19, se decidió iniciar nueva pauta de corticoides (PDN 30 mg y posterior pauta descendente) con RX de control, a la semana, con notable mejoría radiológica. De forma paralela, la paciente inició cuadro compatible con síndrome de Cushing severo. La paciente presentó claro empeoramiento del parkinsonismo que presentaba, así como insomnio, ansiedad y ganancia de peso secundario a la corticoterapia, por lo que se decidió disminuir la dosis de corticoides (PDN 20 mg). Dos semanas después, la paciente contactó telefónicamente, por empeoramiento clínico (disnea) que se correlacionó con empeoramiento radiológico. Ante el rebrote con el descen-

so de PDN y ante la sospecha de neumonía organizada (NO) en paciente post COVID-19 se decidió ingreso para completar estudio.

En analítica de ingreso, destacaba Dímero D 900 ng/mL, elevación de reactantes de fase aguda (RFA) con proteína C reactiva (PCR) de 158 mg/L, fibrinógeno 900 mg/dL y ferritina de 260 ng/mL. Se solicitó estudio microbiológico (hemocultivos, serología, interferon-gamma release assay (IGRA), galactomano (AGA) en sangre, etc) y de autoinmunidad que resultaron negativos. Se realizó fibrobroncoscopia más biopsia. El lavado broncoalveolar (BAL) se envió a microbiología (cultivo bac-



**Figura 1** Afectación pulmonar al mes del alta y tras finalizar corticoterapia, donde se objetiva la aparición de nuevos infiltrados alveolares en llingula (afectación predominante), segmentos posterolaterales del lóbulo inferior izquierdo, lóbulo medio y lóbulo inferior derecho.



**Figura 2** Evolución del TACAR pulmonar, evidenciando infiltrados bilaterales (imagen izquierda), previa a la asociación de micofenolato al tratamiento. Tras un mes de tratamiento, resolución prácticamente completa de los infiltrados bilaterales (imagen derecha).

teriológico y fúngico negativo) y a anatomía patológica (AP) donde se observó celularidad predominante de macrófagos (422 células, 97% CD3, 31.7% CD4, 66.7% CD8, 0.1% CD19) y negatividad para células tumorales. En la biopsia pulmonar se objetivó leve infiltrado inflamatorio intersticial y de forma aislada fibrina intraalveolar, compatible con la sospecha diagnóstica de NO.

En cuanto al tratamiento, teniendo en cuenta el síndrome de Cushing yatrogénico, se asoció a la pauta de PDN 10 mg cada 24 horas, ácido micofenólico como ahorrador de corticoides (500 mg cada 12 horas los primeros 15 días, y posteriormente 1000 mg cada 12 horas). Durante el seguimiento posterior, la paciente se mantuvo estable y con mejoría radiológica (Figura 2). En el momento actual, está pendiente de pruebas de función respiratoria y de revisión por parte de Neumología para seguimiento multidisciplinar.

La neumopatía post-COVID-19, como otros aspectos en esta patología, es, en el momento actual, un campo en constante actualización. Es conocido el cuadro clínico, el sustrato inflamatorio subyacente y las diferentes formas de presentación radiológica [1-3]. Sin embargo, las características anatomopatológicas han sido desconocidas hasta la publicación de estudios realizados en necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19 [4, 5]. Durante la primera ola epidémica el tratamiento con corticoides en pacientes con neumonía grave era controvertido [6, 7]. A pesar de esto, ante la mejoría evidente de los pacientes con su uso, se continuó utilizando, demostrando recientemente, reducción de la mortalidad en pacientes que recibieron tratados con dexametasona [8]. En este contexto, se han realizado varios estudios en necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19 y en ellos, la NO es uno de los patrones histológicos más frecuentes, lo que explicaría en parte, la mejoría objetivada con la corticoterapia [4, 5].

A colación de lo expuesto, se ha descrito el caso de un paciente con cuadro clínico y radiología compatible con infección por COVID-19, que tras negatividad de RT-PCR en exudado nasofaríngeo se realiza fibrobroncoscopia, con BAL con positividad para dicho germen y con biopsia que evidencia hallazgos compatibles con NO y que con tratamiento evoluciona favorablemente [9]. En el caso de nuestra paciente, la NO se presenta como complicación en el post COVID-19 y de forma similar ocurre en un caso publicado reciente, al que un paciente post COVID-19 con persistencia de la insuficiencia respiratoria, se le realiza biopsia pulmonar objetivándose hallazgos compatibles con NO. De esta manera se decidió iniciar corticoides orales con mejoría significativa [10].

A nuestro escenario, se le añade una complicación extra ya que la paciente presenta síntomas compatibles con síndrome de Cushing, precisando alternativas terapéuticas (ahorradores de corticoides). En este contexto, la bibliografía es escasa, y las guías recomiendan azatioprina o micofenolato de mofetilo en las neumonías intersticiales no específicas (NINE) y fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sin gran evidencia de su uso en NO [2,11]. En nuestro caso se inició tratamiento con ácido micofenólico con evolución favorable tanto clínica como radiológicamente sin objetivarse complicaciones a corto plazo.

El caso presentado, hace referencia a una NO en un paciente post COVID-19 confirmada por biopsia. La evidencia de esta entidad en el seguimiento de este tipo de pacientes es escasa en literatura y se desconoce su manejo en este contexto. Es por esta razón que consideramos que se trata de un caso clínico de especial interés y que el clínico debe tener en consideración en el seguimiento actual del paciente COVID-19. Además, se describe el diagnóstico y el manejo para que la comunidad científica sea conocedora de esta situación dada la baja prevalencia de esta entidad en la práctica clínica habitual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera Segura R, Espino Garriga G, Ramos Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto González S, Espigol Frigolé G, Cinta Cid M. Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19. Capítulo 27 "Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19". 6ª edición de la Guía Clínica Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento.
2. Garcia-Vidal C, Moreno-García E, Hernández-Meneses M, Puerta-Alcalde P et al. Personalized therapy approach for hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 10;ciaa964 doi:10.1093/cid/ciaa964
3. Parra Gordo ML, Weiland GB, García MG, Choperena GA. Radiologic aspects of COVID-19 pneumonia: outcomes and thoracic complications. Aspectos radiológicos de la neumonía COVID-19: evolución y complicaciones torácicas. *Radiología*. 2021;63(1):74-88. doi: 10.1016/j.rx.2020.11.002
4. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D; Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1124-1126. doi:10.1007/s00134-020-06057-8.
5. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020;33:1007-1014. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x
6. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
7. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *Intern Med*. 180(7): 934-943. Doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994 2020.
8. The Recovery Colaboraty Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
9. Pogatchnik B.P., Swenson K.E., Sharifi H., Bedi H., Berry G.J., Guo H.H. Radiology-pathology correlation demonstrating organizing pneumonia in a patient who recovered from COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:598-599. doi: 10.1164/rccm.202004-1278IM
10. Takumida H, Izumi S, Sakamoto K, Hashimoto M, Ishii S, Suzuki M, Takasaki J, Tanaka M, Igari T, Hojo M. Sustained coronavirus disease 2019-related organizing pneumonia successfully treated with corticosteroid. *Respir Investig*. 2021 Jan 21. doi: 10.1016/j.res-inv.2020.12.005
11. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales. *Arch Broconeumol* 2003; 39:580-600. doi: 10.1016/S0300-2896(03)75457-X
12. Tenes JA, Gómez-Carrera L, García-Sánchez A, Fernández-Velilla M. Neumonías intersticiales idiopáticas. *Medicina*. 2018;12:3917-28. doi: 10.1016/j.med.2018.11.002