

ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis retrospectivo sobre la eficacia del uso de tocilizumab en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2

Micaela Sandoval Guggia¹ , Alan Altamirano²⁻³⁻⁴⁻⁵  y Jimena Martinel Lamas⁶⁻⁷⁻⁸ .

RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 puede generar síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto. El único tratamiento que demostró disminuir la mortalidad es la dexametasona. El tocilizumab es prometedor al inhibir la IL-6. La ausencia de evidencia local sobre su eficacia motivó este estudio retrospectivo, analítico y observacional, realizado desde 1/6/21 al 28/2/23 y que tiene como objetivos analizar mortalidad, requerimiento de oxígeno, días de internación y complicaciones de pacientes internados con COVID-19 grave que recibieron tocilizumab respecto a un grupo control que recibió cuidados estándar. Se incluyeron 27 pacientes que recibieron tocilizumab y 69 en el grupo control. El promedio de días de enfermedad al recibir tocilizumab fue de 11,96. Encontramos una tendencia no estadísticamente significativa de menor mortalidad (29 vs. 14,8% $p=0,19$), días de internación en UTI (13 vs. 19 $p=0,6$), requerimiento de oxígeno a alto flujo (22 vs. 45 $p=0,11$), asistencia mecánica respiratoria (5 vs. 21 $p=0,23$), complicaciones infecciosas (18,5 vs. 27,5% $p=0,35$) y no infecciosas (11 vs. 21,7% $p=0,23$) en el grupo que recibió tocilizumab con tendencia al aumento de PAFI y disminución de proteína C reactiva a las 48 horas de su infusión. El uso de tocilizumab podría asociarse a menor mortalidad, días de internación en UTI, necesidad de ARM y de complicaciones durante la internación, en pacientes grave, lo que impresiona estar en relación con una mejoría del estado hiperinflamatorio. Debido a que es un estudio unicéntrico y con bajo número de pacientes, debería ampliarse para obtener mayor evidencia de dicho efecto.

Palabras clave: Tocilizumab, neumonía grave, SARS-CoV-2.

¹ Servicio de Medicina Hospitalaria, Hospital Privado de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

² Servicio de Guardia Externa, Hospital Privado de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

³ Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁴ Especialización en Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁵ Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁶ Servicio de Medicina Hospitalaria, Hospital Privado de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁷ Carrera de Posgrado de Medicina Interna, Grupo Gamma-Instituto Universitario Italiano de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁸ Comité de la Especialidad de Medicina Interna del Instituto Universitario Italiano de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Autora responsable para correspondencia:

Micaela Sandoval Guggia micasg_16@hotmail.com

Recibido: 1/11/23 **Aceptado:** 27/6/24

Introducción

En 2020, el mundo se enfrentó a una nueva pandemia causada por el virus SARS-CoV-2.

En diciembre de 2019, aparecieron los primeros casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China (1). Días después, esta enfermedad se extendió en diversos países; el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la enfermedad por coronavirus (COVID-19) como una pandemia, con una mortalidad global del 3-6% (2).

El período de incubación en promedio es de cinco días; iniciándose con síntomas leves (3). La enfermedad grave suele comenzar aproximadamente una a dos semanas posteriores, cumpliendo con los criterios de Berlín para el síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRA), que se define como la aparición aguda de infiltrados bilaterales, hipoxemia grave y edema pulmonar, que no se explica completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos (4), presentando una rápida progresión. Los pacientes con COVID-19 grave, además, pueden presentar lesiones cardíacas, renales y hepáticas agudas, arritmias, rhabdomiólisis, coagulopatía y shock (5), las cuales están asociadas a la llamada "tormenta de citocinas" caracterizada por fiebre, niveles elevados de interleucina-6, interleucina-1b, factor de necrosis tumoral (TNF), interferón- γ , proteína C reactiva (PCR), dímero D y ferritina, linfopenia, hipoalbuminemia y trombocitopenia (6-7).

Los cuadros graves son más frecuentes en pacientes mayores de 65 años y con patologías crónicas como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidad, hepatopatía crónica, cáncer activo, inmunosupresión y pacientes con HIV (8-9).

Los únicos tratamientos que demostraron disminuir la mortalidad de pacientes internados con requerimientos de oxígeno son la dexametasona (10), los inhibidores del interleucina-6 y los inhibidores de Janus quinasa (JAK). La búsqueda acelerada de fármacos capaces de evitar la progresión a enfermedad grave y disminuir la morbimortalidad ha sido un desafío sanitario y socioeconómico importante, investigándose casi 200 opciones terapéuticas y 1700 ensayos clínicos, con resultados controvertidos y cambiantes. Entre los fármacos utilizados se puede mencionar: antivirales como el remdesivir, que demostró una disminución en el tiempo de la sintomatología y pro-

gresión a formas graves en algunos trabajos (11-12-13), y antirretrovirales como lopinavir/ritonavir e inmunomoduladores como hidroxiclороquina (14), que al inicio de la pandemia fueron utilizados de forma compasiva para cuadros graves, quedando posteriormente en desuso por no demostrar beneficios en cuanto a morbimortalidad.

A partir de esto, el tocilizumab, como fármaco inmunomodulador, es una propuesta prometedora al inhibir la interleucina-6, clave en la tormenta de citocinas en pacientes graves, planteando su uso como beneficioso.

La Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y en nuestro país la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizan el uso del mismo para diversas enfermedades, entre ellas la artritis reumatoidea, artritis idiopática juvenil sistémica y artritis idiopática juvenil de múltiples articulaciones. En 2018 se amplió su indicación para pacientes con afección grave secundaria al síndrome de liberación de citocinas (15).

Dada su potencial utilidad en pacientes con COVID-19 grave, se han realizado múltiples ensayos clínicos a lo largo de la pandemia, con resultados diversos. Entre ellos se puede mencionar el estudio BACC trial (16), que incluyó 243 pacientes, de los cuales 161 recibieron tocilizumab, y no se encontró eficacia para prevenir necesidad de asistencia mecánica respiratoria (ARM) o mortalidad. EMPACTA (17) fue otro estudio que incluyó 389 pacientes, de los cuales 249 recibieron tocilizumab asociado a tratamiento estándar. El tocilizumab disminuyó la probabilidad de progresión a ARM o muerte. La tasa de efectos adversos fue similar al grupo control. Posteriormente, el ensayo COVACTA (18) incluyó 438 pacientes con COVID-19 grave, de los cuales 294 recibieron una dosis de tocilizumab 8mg/kg asociado a tratamiento estándar, y no se encontraron diferencias significativas del estado clínico en comparación con el grupo placebo. Hubo una tendencia a disminuir el tiempo hasta el alta (ocho días menos), necesidad de ARM y reducir la estadía en unidad de terapia intensiva (UTI) hasta seis días menos. El estudio REMAP-CAP (19) incluyó 895 pacientes, a los cuales se indicó tocilizumab en las primeras 24 horas de ingreso a UTI, evidenciando un tiempo más corto hasta la mejoría clínica y menor mortalidad. No se encontró aumento de la incidencia de efectos adversos. Por último, el ensayo RECOVERY (20) incluyó 4116 pacientes, de los cuales 2022 recibieron tocilizumab además del tratamiento estándar habitual. Los resultados de este ensayo mostraron

que el tocilizumab fue un tratamiento efectivo para los pacientes hospitalizados por COVID-19 con hipoxemia y evidencia de inflamación con PCR ≥ 75 mg/L, mejorando la supervivencia y las posibilidades de alta hospitalaria a los 28 días y reduciendo las posibilidades de requerir ARM y terapia renal sustitutiva.

A pesar de ser trabajos con cohortes pequeñas, metodológicamente heterogéneos y con resultados en cierto punto discrepantes, la evidencia de disminución de progresión de enfermedad con requerimiento de soporte vital y de la mortalidad ha determinado su inclusión como opción terapéutica en diversas guías de práctica clínica con diferentes grados de fortaleza de recomendación, como lo la de la Infectious Diseases Society of América (IDSA) (21), las Guías Australianas (22), las del Ministerio de Salud de Chile (23), las Guías de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/PAHO) (24) para los cuidados de paciente críticos de las Américas y la de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) (15).

En la Argentina, y por ende en Rosario, no se han encontrado estudios que evalúen su efectividad, por lo que las recomendaciones a nivel nacional se basan en trabajos internacionales. La necesidad de generar evidencia científica motivó a evaluar la eficacia del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave en el Hospital Privado de Rosario, siendo un proyecto inédito a nivel local, ya que para avalar el uso del tocilizumab se requirió una rápida investigación. Los resultados publicados servirán como fundamento científico para el uso de tocilizumab en nuestra población y permitirán extender el estudio al resto, mejorando la calidad de evidencia.

Por lo tanto, se plantea analizar la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que recibieron tocilizumab respecto a un grupo control que recibió cuidados estándar; describir las características clínico-epidemiológicas de ambos grupos; analizar si existen diferencias en cuanto a días totales de internación, días de internación en cuidados críticos, días con requerimiento de oxígeno, diferencias de requerimiento de soporte ventilatorio; evaluar la presencia de complicaciones infecciosas y no infecciosas y realizar un análisis de subgrupos según administración temprana o tardía de tocilizumab (administración antes o después de 14 días de inicio de síntomas).

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico, realizado durante el período del 1 de junio de 2021 al 28 febrero de 2022 en la sala de internación de clínica médica del Hospital Privado de Rosario, efector privado de tercer nivel de complejidad de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe.

Población

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, internados en sala general por el Servicio de Clínica Médica del Hospital Privado de Rosario por neumonía grave por SARS-CoV-2.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron 96 pacientes.

Forma de selección

Criterios de inclusión:

Según el protocolo institucional para implementación de tocilizumab, el mismo comenzó a regir mientras transcurría la pandemia y avanzaban los estudios experimentales, ofreciéndose a:

1. Pacientes hospitalizados con diagnóstico por test de COVID-19 a partir del séptimo día de síntomas.
2. Neumonía severa/crítica: requerimiento de O₂ por cánula/mascara $>$ o igual 5L/min para alcanzar una SatHB $>$ a 94%, o ingreso a ARM en la últimas 24 horas.
3. Sospecha de estado hiperinflamatorio (progresión del COVID-19) sugerido por uno o más de los siguientes criterios:
 - Empeoramiento de la hipoxia de ingreso (SatHB $<$ 92% en aire ambiente o requerimiento de O₂) últimas 24 horas.

- PCR > de 100 mg/L o tasa de variación de PCR > 50 % en los últimos tres días.
- No hay límite de edad ni tiempo máximo en la evolución de los síntomas para su administración.
- Se requiere proteína C reactiva (PCR) y hepatograma previo a su administración (al ingreso) y PCR a las 48 horas.

Criterios de exclusión:

1. Mujeres embarazadas.
2. Historia clínicas incompletas.
3. Mortalidad temprana inminente e inevitable al ingreso hospitalario o dentro de las 24 horas posteriores a su implementación.
4. Pacientes que hayan realizado otro tipo de tratamiento alternativo, como plasma de convaleciente, ibuprofeno inhalado, antivirales.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que fueron derivados a otro centro de atención y/o pérdida de contacto.

Grupo tocilizumab:

La dosis de tocilizumab es 8mg/kg/día (dosis máxima 800mg). Presentación: frasco ampolla 400 mg.

Las contraindicaciones para recibir tocilizumab son: transaminasas elevadas (X 5), FG < 30ml/min, neutropenia, infecciones asociadas (contraindicación absoluta) y uso concomitante de inmunosupresores con mecanismo similar de acción.

Grupo control:

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, internados en sala general por el Servicio de Clínica Médica del Hospital Privado de Rosario por neumonía bilateral por SARS-CoV-2 confirmado por PCR, con enfermedad grave desde el comienzo de la pandemia, que realizaron tratamiento estándar (implementación de esteroides sistémicos: dexametasona 8 mg/día durante diez días, oxigenoterapia y profilaxis antitrombótica con heparina de

bajo peso molecular) sin administración de tocilizumab, ya que el mismo comenzó a utilizarse meses posterior al inicio de la pandemia o por negativa del paciente y/o familiar a cargo.

Procedimientos para la recolección de la información

El Hospital Privado de Rosario es un efector de tercer nivel de complejidad, centro de derivación del centro-sur de Santa Fe con gran flujo de pacientes. Cuenta con un área de internación/UTI equipada y destinada a pacientes con COVID-19. Posee un sistema de historia clínica digitalizada que permite la admisión y seguimiento de los pacientes internados, minimizando la pérdida de datos. Por otra parte, el Servicio de Infectología desarrolló un protocolo de implementación de tocilizumab, que junto con el trabajo en equipo con el Servicio de Medicina Hospitalaria permitió seleccionar a los pacientes que cumplían dichos criterios para su administración.

Estos pacientes con neumonía grave por COVID-19, confirmados por test de PCR, fueron internados según los criterios score de gravedad:

Criterios de gravedad ATS/IDSA:

A) Uno de dos mayores:

- Necesidad de ARM invasiva.
- Shock séptico (vasopresores).

B) O tres o más menores:

- Taquipnea $\geq 30/\text{min}$.
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$.
- Confusión/desorientación.
- Infiltrados multilobares.
- Urea > 42 mg/100 ml.
- Leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$).
- Plaquetopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$).

- Temperatura <36 °C.
- Hipotensión requiriendo hidratación agresiva.

Escala CURB- 65:

- C: compromiso de conciencia: 1 punto.
- U: uremia, mayor a 42 mg/dl: 1 punto.
- R: frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 por minuto: 1 punto.
- B: presión arterial: presión arterial sistémica < 90 mmHg: 1 punto. Presión arterial diastólica < 60 mmHg 1 punto.
- 65: Edad > 65 años: 1 punto.

Al ingreso se realizó radiografía de tórax frente y perfil o tomografía computarizada de tórax con porcentaje de compromiso pulmonar, en caso de que fuera posible su traslado y laboratorio que incluía:

- Hemograma completo.
- Eritrosedimentación (VSG).
- Hepatograma.
- Urea y creatinina.
- Ferritina.
- Ionograma.
- Glucosa.
- Según la disponibilidad: dímero D, CPK, ferritina, LDH, proteína C reactiva, tiempo de protrombina, gases en sangre en pacientes con saturación $O_2 \leq 95\%$.
- Hemocultivo en caso de neumonía grave o sospecha de colonización previa por bacterias resistentes.

Luego de los estudios iniciales y estabilidad del paciente, se evaluó cada caso en conjunto con el Servicio de Infectología para seleccionar los pacientes candidatos a la realización del tratamiento.

Procedimientos para la interpretación de la información

Los datos se analizaron utilizando el SPSS - PASW Statistics para Windows versión 25. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se analizaron con el test de normalidad de Shapiro-Wilk para determinar si corresponden a una distribución normal o no. Las variables que siguieron una distribución normal se expresaron como media \pm desvío estándar, mínimo y máximo, mientras que las variables que no presentaron una distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes.

La asociación entre las variables cuantitativas se estudiaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de Spearman, según la distribución de la variable (distribución normal o anormal respectivamente).

Las variables categóricas se compararon a través del test de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resultó aplicable. Las variables continuas se compararon por medio del Test-t Student's o a través de test no paramétricos (prueba U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, según corresponda) según la distribución normal o anormal respectivamente.

El riesgo se estimó utilizando la medida de *odds ratio* (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

La determinación de la sensibilidad y especificidad se realizó mediante el análisis de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic).

El valor de significación estadística se estableció para un valor de $p < 0,05$.

Resultados y análisis

Análisis descriptivo

Desde el 1 de junio de 2021 al 28 febrero de 2022 se seleccionaron 177 pacientes. 149 para el grupo control, de los cuales se descartaron 80 por ser casos leves con bajo o nulo requerimiento de oxígeno durante la internación, dos realizaron plasma de convaleciente, siendo 69 los

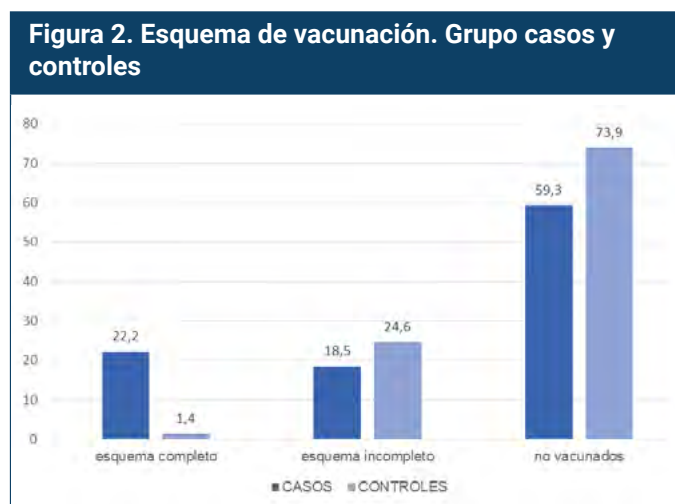
que se incluyeron en dicho grupo. Para el grupo casos se seleccionaron 28 pacientes, de los cuales uno fue descartado por rechazar el tratamiento. El total de pacientes incluidos fue de 96.

El grupo casos presentó una media de edad de 53,5 años, \pm DE 13,3 años, con un predominio de varones del 85,2%.

El 74,1% tenía comorbilidades; dentro de las más frecuentes se encontró: obesidad 52%, hipertensión arterial 33%, diabetes mellitus 11%, otras patologías (reumatológicas) 11% e inmunosupresión (oncológicas, oncohematológicas) 3,7%, mientras que ninguno presentó insuficiencia renal crónica (Figura 1). Dentro de los hábitos tóxicos, los más relevantes fueron tabaquismo 77% y etilismo 22% (Tabla 1).



En el esquema de vacunación de dicho grupo predominaron los no vacunados, con un 59,3%, vacunación completa en el 22,2% e incompleta el 18,5 (Figura 2).



La media de compromiso pulmonar por tomografía computada al ingreso fue de 47,5%, \pm DE 18,3 y la media de PAFI al ingreso de 166, \pm DE 120.

El promedio de días de enfermedad al recibir tocilizumab fue de 11,96 días, con una media de días de evolución de enfermedad al ingreso de 9,85.

El grupo control presentó una media de edad de 56 años, \pm DE13. El 72,5% fueron varones; del total, el 78% presentó comorbilidades, siendo las más prevalentes: obesidad 42%, hipertensión arterial 37,7%, otras patologías 37,7%, diabetes mellitus 17,4%, inmunosupresión 7,2% e insuficiencia renal crónica 3% (Figura 1). Los hábitos tóxicos frecuentes fueron 84% tabaquismo y 16% etilismo.

En cuanto a la inmunidad, el 73,9% no se encontraba vacunado, el 24,6% presentó vacunación incompleta y solo el 1,4% esquema completo (Figura 2).

La media de compromiso pulmonar por tomografía computada al ingreso fue de 48,6%, \pm DE 20, con una media de PAFI al ingreso de 146, \pm DE 83.

La mayoría presentó como síntomas más frecuentes a su ingreso: disnea, tos y fiebre asociado a hipoxemia y reactantes de inflamación elevados por laboratorio, que no evidenció diferencias significativas de valores entre ambos grupos, con una $p=0,2$ para VES, $p=0,5$ para PCR, $p=0,6$ Ferritina y $p=0,5$ Dímero D.

Posteriormente se realizó la comparación entre estas diversas variables entre ambos grupos, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre edad $p=0,38$, sexo $p=0,18$, compromiso pulmonar por tomografía al ingreso $p=0,94$ y PAFI al ingreso $p=0,75$. Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la vacunación entre ambos grupos, con una $p=0,002$, predominando los no vacunados en el grupo control.

TABLA 1. Características epidemiológicas poblacionales

| | CASOS | CONTROL | TOTAL | p |
|---|------------|------------|-------|------|
| PACIENTES | 27 | 69 | 96 | |
| MEDIA DE EDAD | 53,3 | 56 | | 0,38 |
| HOMBRES | 23 (85,2%) | 50 (72,5%) | | 0,18 |
| COMORBILIDADES | 20 (74,1%) | 54 (78%) | | |
| OBESIDAD | 14 (52%) | 29 (42%) | | |
| HIPERTENSION ARTERIAL | 9 (33%) | 26 (37,7%) | | |
| DIABETES MELLITUS | 33 (11%) | 12 (17,4%) | | |
| OTRAS PATOLOGIAS | 3 (11%) | 26 (37,7%) | | |
| INMUNOSUPRESION | 1 (3,7%) | 5 (7,2%) | | |
| TABAQUISMO | 21 (77%) | 58 (84%) | | |
| ETILISMO | 6 (22%) | 11(16%) | | |
| VACUNACION COMPLETA | 6 (22%) | 1 (1,4%) | | |
| VACUNACION INCOMPLETA | 5 (18,5%) | 17 (24,6%) | | |
| NO VACUNADOS | 16 (59,3%) | 50 (73,9%) | | |
| MEDIA DE COMPROMISO PULMONAR POR TAC AL INGRESO | 47,5% | 48,6% | | 0,94 |
| MEDIA DE PCR AL INGRESO | 105 | 102 | | 0,5 |
| MEDIA DE VES AL INGRESO | 69 | 62 | | 0,2 |
| MEDIA DE FERRITINA AL INGRESO | 1464 | 1432 | | 0,6 |
| MEDIA DE DIMERO D AL INGRESO | 0,7 | 1,3 | | 0,5 |

Análisis inferencial

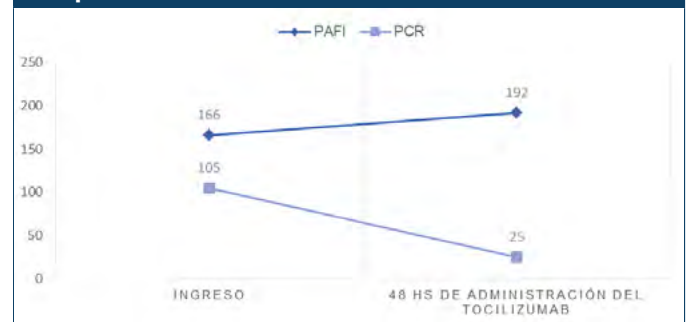
Mortalidad entre ambos grupos

Se realizó un análisis de mortalidad entre el grupo casos con cuatro muertes vs. el grupo control con 20, no encontrando una diferencia significativa con una $p=0,19$ (Tabla 1). Sin embargo, se pudo observar una tendencia de mayor mortalidad en el grupo control, con un 29%, en comparación al grupo casos que presentó un 14,8%.

Se efectuó un análisis de la evolución de parámetros de inflamación y PAFI al ingreso y a las 48 horas de la administración del tocilizumab en el grupo casos.

Al ingreso presentaron una media de PAFI de 166, \pm DE 120, a las 48 horas una media de PAFI de 192, \pm DE 143. La media de PCR al ingreso fue de 105 mg/L, \pm DE 58 y a las 48 horas una media de PCR de 25 mg/L, \pm DE 24, observando una tendencia de aumento de la PAFI y disminución de la PCR, mejorando el estado hiperinflamatorio (Figura 3).

Figura 3. Valor promedio de PAFI y PCR al ingreso y a las 48 horas de la administración de tocilizumab. Grupo casos



Comparación de evolución

Se realizó la comparación de días totales de internación entre ambos grupos, con una mediana de 11 días para el grupo casos (RIC 8 a 16) y de 12 (RIC 8 a 20,5) para el grupo control.

Cuando se compararon ambos valores no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con una $p=0,55$.

La mediana de días totales con requerimiento de oxígeno fue de 10 (RIC 6 a 15) para el grupo casos y de 11 (RIC 6 a 20,5) para el grupo control. No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con una $p=0,71$.

En cuanto a la mediana de días totales de internación en UTI, esta fue de 13 (RIC 9,50 a 35,5) para el grupo casos y de 19 (RIC 13 a 26) para el grupo control. Se pudo observar una tendencia no estadísticamente significativa de mayor cantidad de días de internación en terapia intensiva del grupo control en comparación al grupo casos, con una $p=0,60$ (Tabla 1).

Comparación de requerimiento de oxígeno

Se analizó el requerimiento de alto flujo de oxígeno durante la internación entre ambos, 22 pacientes para grupo casos y 45 para grupo control y se observó una tendencia no estadísticamente significativa de mayor requerimiento de alto flujo del grupo casos 81,5% vs. 65,2 % para los controles, con una $p=0,11$.

El requerimiento de alto flujo/AMR fue observado en todos los pacientes del grupo casos (100%) y en 66 del grupo control (95,7%), con un total de 93 pacientes, sin diferencias significativas entre ambos, con una $p=0,55$.

En cuanto a la necesidad de AMR, lo requirieron cinco pacientes del grupo casos y 21 del grupo control. Cuando se compararon ambos valores se observó una tendencia no estadísticamente significativa de mayor requerimiento de AMR para el grupo control (30%) en comparación del grupo casos (18%), con una $p=0,23$ (Tabla 1).

Además, en los días totales de requerimiento de AMR se obtuvo una mediana de 13 (RIC 7 a 31,5) para el grupo casos y de 20 (RIC 11,5 a 25) para el grupo control, observando una mayor cantidad de días vinculados al mismo.

Comparación de complicaciones entre ambos grupos

Se analizaron las diferentes complicaciones que presentaron los pacientes durante la internación. Dentro de las infecciosas se incluyeron: la presencia de infecciones intrahospitalarias confirmadas por cultivos positivos, clínica o laboratorio sugestivo, que fueron observados en cinco pacientes del grupo casos y 19 del grupo control. Se pudo observar una tendencia no estadísticamente

significativa del grupo control, con un 27,5% de infecciones vs. un 18,5% para el grupo casos, con una $p=0,35$ (Tabla 1).

Dentro de las complicaciones no infecciosas se incluyeron: eventos de tromboembolismo agudo (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar), isquemia arterial aguda, insuficiencia renal aguda e hipertransaminasemia (por tres veces el valor superior normal), que fueron hallados en tres pacientes del grupo casos y 15 en el grupo control. Se observó una tendencia no estadísticamente significativa de mayores complicaciones no infecciosas para el grupo control de 21,7% vs. 11% para los casos, con una $p=0,23$ (Tabla 1).

Los pacientes que no presentaron complicaciones durante la internación fueron 54, 19 en el grupo casos (70,4%) y 35 en el grupo control (50,7%). Se observó una tendencia no estadísticamente significativa de menor complicaciones en el grupo casos que en el grupo control y un total de complicaciones del 29,6% en los casos vs. 49,3% en los controles, con una $p=0,80$ (Tabla 1).

Diferencia entre administración temprana vs. tardía de tocilizumab en el grupo casos

Realizamos una comparación en el grupo casos con respecto a la mortalidad y requerimiento de AMR en relación a la administración temprana vs. tardía del tocilizumab.

En cuanto a mortalidad, tres pacientes murieron con la administración temprana y una con su administración tardía, no encontrando diferencias estadísticamente significativas, $p=1,00$.

En cuanto al alto flujo, 17 pacientes lo requirieron en la administración temprana y cinco en la administración tardía; no se encontraron diferencias con una $p=1,00$.

El requerimiento de AMR fue para cuatro pacientes que recibieron tempranamente el tocilizumab y para una con la administración tardía; no se observaron diferencias significativas con una $p=1,00$.

Análisis inferencial entre pacientes vacunados y no vacunados

Se realizó un análisis entre ambos grupos, diferenciando a los pacientes en vacunados (vacunación completa/

incompleta) y los no vacunados para demostrar, principalmente, si esto influyó en las variables de mortalidad y AMR.

En el grupo casos el total de vacunados fue de 11 vs. 16 no vacunados, dos fallecidos estaban vacunados y dos no vacunados, no encontrando diferencias significativas entre ambos $p=1$.

El requerimiento de AMR fue para dos pacientes vacunados y tres no vacunados, no encontrando diferencias estadísticamente significativas con una $p=1$.

Respecto al grupo control: 18 pacientes eran vacunados y 51 no vacunados. Se pudo observar que los pacientes que requirieron AMR eran siete vacunados y 14 no vacunados. Se pudo advertir una tendencia no estadísticamente significativa de mayor requerimiento de AMR en los pacientes no vacunados, con una $p=0,36$.

De los 20 fallecidos en el grupo control, siete pacientes eran vacunados y 13 no vacunados. Se observó una diferencia no estadísticamente significativa de mayor mortalidad en los pacientes no vacunados, con una $p=0,28$.

Discusión

Como se desarrolló previamente, la pandemia por COVID-19 generó una tasa elevada de mortalidad e internación por cuadros graves, principalmente en un subgrupo de pacientes añosos y con múltiples comorbilidades.

Esto llevó a investigar que la “tormenta de citocina” era la responsable de la gravedad y mortalidad, implementando el tocilizumab como un fármaco antiinflamatorio para controlar dicha tormenta en estos pacientes con peor pronóstico.

En este sentido, nuestra población con COVID-19 grave incluida fue similar a la del resto de los trabajos: mayores de 50 años, predominación de hombres, con comorbilidades como obesidad, diabetes e hipertensión en la mayoría, y que a pesar de contar con el efecto protector de la vacunación (completa o incompleta) continuaron requiriendo internación y presentando cuadros severos ().

La diferencia observada en la inmunización entre ambos grupos, con pocos pacientes con vacunación completa y predominando los no vacunados en el grupo control, se

debe a que el periodo de recolección de pacientes comenzó previo al inicio de la campaña de vacunación nacional.

Aunque no pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad con la administración de tocilizumab, sí observamos una reducción de la misma en un porcentaje menor, como en los estudios EMPACTA¹⁷, RECOVERY²⁰ y REMAPCAP¹⁹.

Tampoco pudimos demostrar una reducción estadísticamente significativa en los días de internación total con estadías más cortas, ni en los días totales de requerimiento de oxígeno, siendo iguales entre ambos grupos, como en los estudios EMPACTA¹⁷ y BACC¹⁶. Sin embargo, vimos un porcentaje de menor requerimiento de AMR, menores días vinculados al mismo y, por consiguiente, menores días en UTI, como en RECOVERY²⁰, EMPACTA¹⁷ y COVACTA¹⁸.

Observamos que los pacientes que recibieron tocilizumab presentaron una tendencia a menos complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas, pudiendo interpretarse que fueron asociadas al uso de tocilizumab, pero también pueden obedecer a manifestaciones asociadas a las características de base y que determinaron su peor evolución. Dichas observaciones difieren a las encontradas en los estudios COVACTA¹⁸ y REMARP CAP¹⁹, siendo novedoso, y lo relacionamos a menores días de internación en UTI y menores días vinculados a AMR, lo que reduce la tasa de instrumentación, complejización del paciente, menor exposición a gérmenes intrahospitales y por ende menor sobreinfección bacteriana.

Los tres pacientes que presentaron como complicaciones TEP no requirieron trombectomía, tratándose con anticoagulantes.

Solo cinco pacientes requirieron durante la evolución cuidados en unidades críticas. De estos, cuatro fallecieron por progresión de enfermedad, alejados de la infusión del fármaco.

Si bien en la mayoría de los ensayos la administración de tocilizumab no se hizo más allá de los diez días desde la fecha de inicio de los síntomas, en nuestro estudio la media es de casi 12 días, es decir, con mayor avance de la enfermedad respecto de los ensayos en los que se mostró beneficio. Aunque encontramos los mismos resultados clínicos en los pacientes que recibieron temprano y tardíamente el tocilizumab, como en el estudio COVACTA¹⁸,

teniendo en consideración que se trata de un recurso de baja disponibilidad y alto costo, las sugerencias de uso deberían estar alineadas con lo demostrado efectivo y seguro.

Por otro lado, si bien todos ingresaron con cuadros graves, con hipoxemia, alto requerimiento de oxígeno mayor a 5L/m e hiperinflamación por parámetros de laboratorio (PCR, ferritina), ninguno estaba vinculado AMR o internación en UTI al momento de la administración del tocilizumab, como en los estudios BACC¹⁶ y EMPACTA¹⁷.

En todos los casos fue administrado en sala general a razón de 8 mg/kg como única dosis, con monitoreo continuo, bien tolerado y sin observarse la presencia de efectos adversos graves relacionados con su administración (eventos hemorrágicos, hepáticos y cardíacos), en contraste a los estudios REMAP-CAP¹⁹, BACC¹⁶, RECOVERY²⁰ y COVACTA¹⁸.

Observamos una tendencia estadísticamente no significativa en relación a la clínica a las 48 horas, con un descenso en el requerimiento progresivo de oxígeno y de la PCR cuantitativa, que pudimos documentar bioquímicamente, así como la desaparición de la fiebre.

De esta manera podríamos decir que el tocilizumab mediante la disminución de la inflamación mejora la PAFI y con ello la tendencia de requerimiento de AMR, días en UTI, complicaciones y mortalidad, sin presentar mayores efectos adversos.

Nuestros resultados se suman a un cúmulo de evidencia que existe con relación al uso de tocilizumab.

Las fortalezas del trabajo radican en que se realizó en un centro de tercer nivel de atención que recibió un flujo de

pacientes con COVID-19 muy grande, donde se logró implementar un protocolo institucional de un fármaco que se encontraba en estudio, permitiéndonos recopilar datos importantes de la evolución clínica, de laboratorios en pacientes internados por neumonía grave por SARS-CoV-2 y a la vez conocer el perfil clínico de esta población en nuestro centro, mientras transcurría la pandemia con alta mortalidad en este grupo de pacientes críticos.

Las limitaciones y/o debilidades que presentó nuestro trabajo fueron:

- Estudio unicéntrico.
- El tamaño de muestra pequeña, ya que el uso del tocilizumab se implementó en medio de la pandemia, lo que no permitió incluir a todos los pacientes que se internaron por cuadros graves.
- El tipo de diseños observacionales del mismo no permitió distribuir confundidores conocidos y no conocidos.
- Permitted demostrar tendencias estadísticas pero no diferencias significativas.
- Durante el mismo no se dosó rutinariamente la IL-6, lo que no permitió confirmar la teoría de mayor inflamación a expensas de esta citoquina y su descenso posterior al empleo de tocilizumab.
- Tampoco se tipificó la cepa de COVID-19 en cada paciente, según circulación comunitaria en diferentes momentos de la pandemia, no pudiendo relacionarlo con el desenlace clínico.

Tabla 2. Resumen de resultados

| | CASOS | CONTROL | TOTAL | p |
|-------------------------------|----------------------|--------------------|-------|------|
| FALLECIDOS | 4 (14,8%) | 20 (29%) | 24 | 0,19 |
| REQUERIMIENTO DE ARM | 5 (18%) | 21 (30%) | 26 | 0,23 |
| COMPLICACIONES INFECCIOSAS | 5 (18,5%) | 19 (27,5%) | 24 | 0,35 |
| COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS | 3 (11%) | 15 (21,7%) | 18 | 0,23 |
| SIN COMPLICACIONES | 19 (70%) | 35 (50,7%) | 54 | 0,8 |
| CON COMPLICACIONES | 8 (29,5%) | 34 (49,2%) | 42 | |
| DIAS TOTALES EN UTI | 13 (RIC 9,50 a 35,5) | 19 (RIC 13 a 26) | 32 | 0,6 |
| DIAS TOTALES EN ARM | 13 (RIC 7 a 31,5) | 20 (RIC 11,5 a 25) | 33 | |

Conclusión

En nuestro estudio retrospectivo se observó que en el grupo de pacientes graves que recibió tocilizumab hubo una tendencia a menor mortalidad, menor días de internación en UTI, de necesidad de ARM y de presencia de complicaciones durante la internación, en relación con una mejoría del estado inflamación y oxemia, como lo demuestra la evolución bioquímica posterior a su administración.

Reconocimiento

Al Servicio de Medicina Hospitalaria e Infectología del Hospital Privado de Rosario por brindar el acceso y utilización de las historias clínicas de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Rajesh T, Gandhi M.D, John B, et al. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:1757-1766.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*. 2020; 324(8):782-793.
3. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577-582
4. David A, Berlín MD, Roy M, et al. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2451-2460.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506.
6. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020 May 1; 368(6490):473-474.
7. David C, Fajgenbaum M.D, Carl H, et al. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020; 383:2255-2273
8. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1; 180(7):934-943.
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1054-1062.
10. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704.
11. Robert L, Gottlieb MD, Ph. D, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022; 386:305-315.
12. Jason D, Goldman MD, MPH, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:1827-1837.
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5; 383(19):1813-1826.
14. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2030-2040.
15. "Di Libero, Osuna, Gañete. Revisión sobre la eficacia terapéutica del Tocilizumab en COVID-19. Mayo 2021. En <https://sadi.org.ar/publicaciones/item/1423-revision-sobre-la-eficacia-terapeutica-del-tocilizumab-en-covid-19>
16. Stone JH, Matthew J, Naomi J, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2333-2344.
17. Salama C, Han J, Ph.D, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:20-30.
18. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:1503-1516.
19. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 1491-502.
20. Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; May 1; 397(10285):1637-1645.
21. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021; 9(5):511-521.
22. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020.
23. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.
24. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.
25. Scruzzi GF, Aballay LR, Carreño P, Díaz Rousseau GA, Franchini CG, Cecchetto E, et al. Vacunación contra SARS-CoV-2 y su relación con enfermedad y muerte por COVID-19 en Argentina. *Rev Panam Salud Pública*. 2022;46:e39. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.39>.

Efficacy of the use of tocilizumab in severe COVID-19

SARS-CoV-2 infection can lead to adult acute respiratory distress syndrome. The only treatment that has been shown to reduce mortality is dexamethasone. Tocilizumab shows promise in inhibiting IL-6. The absence of local evidence on its efficacy motivated this retrospective, analytical and observational study, from 6/1/21 to 2/28/23, which aims to analyze mortality, oxygen requirement, days of hospitalization and complications of hospitalized patients with COVID19. patients who received tocilizumab compared to a control group who received standard care. Twenty-seven patients who received tocilizumab and 69 in the control group were included. The average number of sick days when receiving tocilizumab was 11.96. We found a non-statistically significant trend of lower mortality (29 vs 14.8% $p=0.19$), days of ICU hospitalization (13 vs 19 $p=0.6$), high-flow oxygen requirement (22 vs 45 $p=0.11$), respiratory mechanical assistance (5 vs 21 $p=0.23$), infectious complications (18.5 vs 27.5% $p=0.35$) and non-infectious (11 vs 21.7% $p=0.23$), in the group that received tocilizumab with a tendency to increase PAFI and decrease C-reactive protein 48 hours after its infusion. The use of tocilizumab could be associated with lower mortality, days spent in the ICU, need for MRA, and complications during hospitalization, in seriously ill patients, which seems to be related to an improvement in the hyperinflammatory state. Since it is a single-center study with a low number of patients, it should be expanded to obtain more evidence of this effect.

Keywords: Tocilizumab, Severe pneumonia, SARS-Cov-2.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>