

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Impacto clínico de tocilizumab en pacientes con presentación severa de COVID-19: cohorte retrospectiva

María Leticia Ávila Mulet, Natalia García Allende, Liana López, Paula Ottaviano, Juan Manuel Abregú, Ana Victoria Sánchez, Cecilia Ezcurra, Agustina Risso Patrón, Cristina Freuler, Viviana Rodríguez.

## RESUMEN

**Introducción:** Tocilizumab (TCZ) es un bloqueador del receptor de la interleuquina 6, propuesto como tratamiento de pacientes con COVID-19 grave o crítico. El objetivo es evaluar el impacto clínico de la administración de TCZ en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y describir los eventos adversos e infecciosos más frecuentes.

**Materiales y métodos:** Estudio analítico, observacional de casos y controles emparejado por edad, sexo y comorbilidades de pacientes adultos con COVID-19 grave, hospitalizados entre diciembre de 2020 y marzo de 2021. Criterios de inclusión: requerimiento de aporte de O<sub>2</sub> mayor o igual 5 l/min para lograr saturación >93% y uno de los siguientes: ACV, IAM, IMC >30, ERC, edad >60 años, dímero D >1000 ng/ml o proteína C reactiva cuantitativa >75 mg/l. Desenlaces evaluados: muerte por todas las causas, traslado a unidad de cuidados críticos (UCC) y requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (AVM).

**Resultados:** Se incluyeron 320 pacientes, 210 expuestos a corticoterapia (controles) y 110 recibieron además TCZ (casos). La tasa de letalidad fue 44% en el grupo controles vs. 29% en el grupo casos ( $p=0.0081$ ); el traslado a UCC fue del 81% vs. 48% ( $p=0.0081$ ) respectivamente y el requerimiento de AVM en el grupo casos fue del 56% vs. 24% ( $p=0.0001$ ) respectivamente.

**Conclusiones:** Los pacientes tratados con TCZ presentaron una proporción de uso de UCC, de AVM y de mortalidad menor en comparación con pacientes con similares características que no lo recibieron. Estos resultados coinciden con la evidencia disponible a la fecha.

**Palabras clave:** COVID-19, tocilizumab.

Servicio de Infectología, Inmunología y Epidemiología Hospitalaria, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

**Autora responsable para correspondencia:**

María Leticia Ávila Mulet, Hospital Alemán, Av. Pueyrredón 1640, Buenos Aires, Argentina. avila.leticia6@gmail.com.

**Recibido:** 22/11/23 **Aceptado:** 28/5/24

Ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación a esta publicación.

## Introducción

La enfermedad COVID-19, también conocida como *Coronavirus Disease 2019* (por sus siglas en inglés), es causada por el virus SARS-CoV-2. Fue declarada como una pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde ese momento y hasta el 12 de octubre de 2023, se han informado en la Argentina aproximadamente 10.000.000 casos confirmados y alrededor de 130.000 muertes (1).

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 pueden variar desde casos asintomáticos hasta neumonía grave con insuficiencia respiratoria, que requiere asistencia ventilatoria mecánica (AVM) e incluso puede llevar a la muerte. En pacientes con infección respiratoria grave, es común observar un estado de hiperinflamación caracterizado por la elevación de diversas citoquinas en la sangre, incluyendo la interleuquina 6 (IL-6) (2, 3).

El estudio RECOVERY demostró que el tratamiento antiinflamatorio con dexametasona reduce el riesgo de muerte en pacientes con neumonía hipoxémica (4, 5). Estos hallazgos han impulsado la investigación sobre terapias anticitoquinas como una herramienta terapéutica para controlar el estado de hiperinflamación y, por lo tanto, limitar el daño pulmonar.

Tocilizumab (TC) es un anticuerpo monoclonal recombinante de origen humano que actúa a través de la inhibición del receptor soluble y de membrana de la IL-6 (2). En la Argentina, esta droga fue autorizada para el tratamiento de la artritis reumatoidea, la artritis idiopática juvenil y la arteritis de células gigantes (6).

Existen numerosos estudios que sugieren que el uso de TC está asociado con una reducción en el riesgo de muerte o de la necesidad de intubación orotraqueal en pacientes con neumonía grave (7, 8, 9, 10). Sin embargo, la literatura disponible es escasa en lo que respecta a la descripción sobre los posibles efectos adversos y eventos infecciosos que esta droga puede causar en aquellos que la reciben.

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto clínico de la administración de TC en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, en comparación con aquellos expuestos a tratamiento estándar. Además, se busca describir los eventos adversos e infecciosos relacionados con el uso de TC.

## Materiales y métodos

Este estudio es un análisis observacional retrospectivo que incluyó a una cohorte de 320 pacientes adultos con COVID-19 grave que fueron hospitalizados entre diciembre de 2020 y marzo de 2021, antes del inicio de la vacunación masiva. De estos pacientes, 210 recibieron solo cuidados estándar (Cohorte A) y 110 recibieron además tocilizumab (Cohorte B), en dosis de 8 mg/kilogramo de peso, por única vez. Todos los pacientes eran adultos mayores de 18 años que fueron hospitalizados de forma consecutiva en un hospital privado de alta complejidad en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. El diagnóstico de neumonía por el virus SARS-CoV-2 se confirmó mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) utilizando muestras de hisopado nasal.

Los criterios de inclusión fueron hipoxemia con requerimiento de oxígeno suplementario de al menos 5 l/min para alcanzar una saturación de oxígeno superior 93% y al menos uno de los siguientes: antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM), índice de masa corporal (IMC) superior a 30, enfermedad renal crónica (ERC, definida como:  $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), edad superior a 60 años, dímero D (DD) superior a 1000 ng/ml o proteína C reactiva cuantitativa (PCR) superior a 75 mg/l. Se excluyeron aquellos pacientes con limitación del esfuerzo terapéutico, aumento de transaminasas cinco veces por encima del límite superior del valor normal y sospecha de coinfección. Se realizó un seguimiento de al menos un año desde la administración de TC.

Para el análisis, los pacientes se dividieron en una relación de 2:1. La Cohorte A consistió en pacientes expuestos a corticoterapia (8 mg/día dexametasona por vía endovenosa), mientras que la Cohorte B incluyó a aquellos que recibieron además una dosis única de 8 mg/kg de TC por vía intravenosa, administrada en un periodo de 60 minutos, con una dosis máxima recomendada de 800 mg. La administración de TC se realizó a solicitud del médico tratante y con autorización del Servicio de Infectología. Para asegurar que los pacientes no expuestos a TC (COHORTE A) fueran similares a los expuestos (Cohorte B), se realizó un emparejamiento por edad, sexo y comorbilidades. En todos los casos, se obtuvo consentimiento informado de los pacientes. Se obtuvo la aprobación del comité de ética institucional.

El desenlace primario de este estudio fue la mortalidad por todas las causas a los 30 días después de la infusión de tocilizumab (TC), y se analizó de forma diferenciada según las comorbilidades de los pacientes. Los desenlaces secundarios incluyeron el traslado a una unidad de cuidados críticos (UCC) debido a un empeoramiento clínico y el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (AVM) en los 30 días posteriores a la infusión de TC. Además, se evaluaron los eventos adversos e infecciosos más frecuentes que ocurrieron hasta 12 meses después de recibir TC. Estos eventos incluyeron la alteración de las transaminasas, la presencia de neutropenia y/o plaquetopenia, las infecciones tratadas de forma ambulatoria o durante la hospitalización (infecciones asociadas al cuidado de la salud, IAC) y la mortalidad a un año.

Los datos utilizados en este estudio se obtuvieron de registros de historias clínicas electrónicas. Se creó una base de datos utilizando Microsoft Excel para recopilar y realizar un análisis descriptivo de las variables. Para las variables continuas, se calcularon las medias y desviaciones estándar (DE), y se realizaron pruebas estadísticas de t de Student o pruebas no paramétricas, según corresponda. Las variables categóricas se presentaron como recuentos (n) y porcentajes, y se compararon utilizando

la prueba de chi-cuadrado (Chi<sup>2</sup>). Los factores relacionados con la mortalidad se expresaron como *odds ratio* (OD) junto con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se consideró que los resultados eran estadísticamente significativos si el valor de *p* (valor *p*) era menor a 0,05. El análisis estadístico se realizó utilizando el *software* SPSS.

## Resultados

Los pacientes que recibieron TC tenían una edad promedio más joven en comparación con el grupo control (edad media 60,4 años DE: 13,7 vs. 67,5 años DE: 13,6, *p* < 0,00001). La comorbilidad más frecuente en ambos grupos fue la obesidad. En la cohorte que recibió TC, la administración de la droga se realizó en promedio 6,9 días después del diagnóstico. En el momento de la administración, el 42,3% de los pacientes requirió cánula nasal, el 55,8% utilizó una máscara de reservorio y el 1,8% utilizó una cánula de alto flujo. Los pacientes que recibieron TC mostraron un *score* APACHE II al ingreso a UCI menor con significancia estadística con respecto al grupo control (APACHE II: media: 7.01, DE: 3.18 versus media: 8.03, DE: 4.35, *p* 0.08) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la población				
Grupo TC (n= 110)		Grupo Cuidados estándar (n= 210)		<i>p</i>
Mujeres	34 (30,6%)	Mujeres	57 (27%)	
Varones	76 (60,9%)	Varones	153 (73%)	
Edad (media)	60,3	Edad (media +/- DE)	67,5	0,00001
Edad DE	13,7	Edad DE	13,6	
> 60 años	58 (52,3%)	> 60 años	164 (77,7%)	
<b>Comorbilidades</b>		<b>Comorbilidades</b>		
Obesidad	37 (33,3%)	Obesidad	72 (34,1%)	0,71
ERC	3 (2,7%)	ERC	20 (9,4%)	0,83
ACV	1 (0,9%)	ACV	7 (3,3%)	0,3
IAM	5 (4,5%)	IAM	24 (11,3)	0,17
ASMA	7 (12,1%)	ASMA	16 (7,5%)	0,34
EPOC	4 (2,6%)	EPOC	19 (9%)	0,6
Inmunosupresión	9 (8,1%)	Inmunosupresión	32 (15,1%)	0,17
<b>Biomarcadores</b>		<b>Biomarcadores</b>		
PCR>75 mg/dl	64 (57,7%)	PCR>75 mg/dl	80 (37,9%)	
DD > 1000 ng/ml	28 (25,2%)	DD > 1000 ng/ml	101 (47,8%)	
APACHE II al ingreso UCI (media)	7,01	APACHE II al ingreso (media)	8,03	
APACHE II (desvío estándar)	3,18	APACHE II (desvío estándar)	4,3	0,08

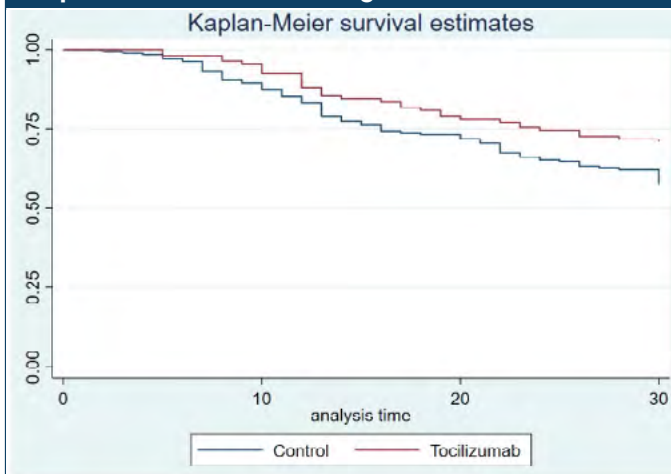
La tasa de mortalidad a 30 días fue significativamente menor en el grupo que recibió TC (Cohorte B) en comparación con el grupo de control (Cohorte A) (29% vs. 44%; OD 0,5; IC95% 0,3 a 0,8,  $p=0,0081$ ). Al ajustar por comorbilidades no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de mortalidad entre los dos grupos en relación con la obesidad (Cohorte B 32% vs. Cohorte A 34%; OD 0,9, entre 0,3 a 2,09,  $p=0,8$ ), inmunosupresión (Cohorte B 55% vs. Cohorte A 65%; OD 0,5, IC 95% 0,1 a 2,4,  $p=0,4$ ), infarto agudo de miocardio (Cohorte B 20% versus Cohorte A 66%; OD 0,1, IC 95% 0,01 a 1,3,  $p=0,08$ ), accidente cerebrovascular (100% en ambos grupos; OD 0,2, IC 95% 0,002 a 14,6,  $p=0,4$ ), asma (Cohorte B 14% vs. Cohorte A 50%; OD 0,1 IC 95% 0,01 a 1,7,  $p=0,1$ ) y EPOC (Cohorte B 75% vs. Cohorte A 57%; OD 2,1 IC 95% 0,1 a 25,  $p=0,5$ ). Sin embargo, se observó una mayor tasa de mortalidad en el grupo de pacientes con enfermedad

renal crónica no expuestos a TC en comparación con el grupo de pacientes que sí lo recibieron (Cohorte A 75% vs. Cohorte B 33% ; OD 0,08, IC 95% 0,007 a 0,9,  $p=0,04$ ).

Se encontró una menor tasa de requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica en el grupo que recibió TC (Cohorte B) en comparación con el grupo de control (Cohorte A) (24% vs. 56%; OD 0,25; IC 95% 0,15 a 0,42,  $p=0,0001$ ). Además, se observó una menor tasa de traslado a unidad de cuidados críticos en el grupo de pacientes que recibieron TC en comparación con el grupo de control (48,6% vs. 81%; OD 0,5; IC 95% 0,31 a 0,84,  $p=0,008$ ) (Tabla 2). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida entre aquellos pacientes que recibieron TC dentro de los siete días del diagnóstico y aquellos que lo recibieron después de los siete días (<7 días vs. > 7 días,  $p=0,31$ ) (Figura 1).

**Tabla 2. Impacto clínico de la administración de TC**

Grupo TC (n= 110)		Grupo Cuidados estándar (n= 210)	OD (IC 95%)	p
<b>Resultados primarios:</b>				
Tasa de mortalidad global	32 (29,3%)	93 (44%)	OD 0,5 (0,3 a 0,8)	0,0081
<b>Tasa de mortalidad ajustada por comorbilidades</b>				
Obesidad	12 (32,4%)	24 (34,7%)	OD 0,9 (0,3 a 2,09)	0,8111
ERC	1 (33,3%)	15 (75%)	OD 0,08 (0,007 a 0,9)	0,0436
ACV	1 (100%)	7 (100%)	OD 0,2 (0,002 a 14,6)	0,4626
IAM	1 (20%)	16 (66%)	OD 0,12 (0,01 a 1,31)	0,0829
ASMA	1 (14,2%)	8 (50%)	OD 0,16 (0,01 a 1,7)	0,1322
EPOC	3 (75%)	11 (57,8%)	OD 2,1 (0,1 a 25)	0,5308
Inmunosupresión	5 (55,5%)	21 (65%)	OD 0,5 (0,1 a 2,4)	0,4237
<b>Resultados secundarios:</b>				
Tasa de traslado a UCI	54 (48,6%)	173 (82%)	OD 0,2 (0,1 a 0,3)	< 0,0001
Tasa de uso AVM	27 (24,3%)	118 (55%)	OD 0,2 (0,1 a 0,4)	< 0,0001
Tasa de mortalidad infusión precoz (< 7 días del diagnóstico)	18 (36%)			0,31
Tasa de mortalidad infusión tardía (> 7 días del diagnóstico)	14 (22,9%)			

**Figura 1. Efecto del tocilizumab en la supervivencia de pacientes con COVID-19 grave**

En cuanto a los eventos adversos e infecciosos relacionados con el uso de TC, se observó que el 39% de los pacientes que recibieron TC presentaron alteración de transaminasas (DE 688; IC 95% 11-297,  $p=0,016$ ), con una media de aparición de nueve días después de la infusión de TC (DE: 5; IC 95% 10-28). El 6,3% de los pacientes presentaron neutropenia, con una media de aparición de 22 días después de la infusión de TC (DE 24; IC 95% 2-46,  $p=0,77$ ). Además, el 14,4% de los pacientes presentaron trombocitopenia, con una media de aparición de 7,6 días después de la infusión de TC (DE 5,8; IC 95% 1,8-13,4) ( $p<0,00001$ ) (Tabla 3).

Se identificaron diferentes causas alternativas de las alteraciones de laboratorio en los pacientes que recibieron TC: el 12% presentó sepsis, el 6% tuvo falla multiorgánica, el 8% tenía alteraciones previas de laboratorio antes de la administración de TC, y el 20,7% no tenía otra causa que explicara la alteración.

**Tabla 3. Eventos adversos relacionados al TC**

Evento adverso	%	Media / IC 95%	$p$
Alteración de transaminasas	39%	9 (DE: 5, IC 95% 10-28)	$p=0,016$
Neutropenia	6,30%	22 (DE: 24, IC 95% 2-46)	$p=0,77$
Trombocitopenia	14,40%	7.6 (DE: 5.8, IC 95% 1.8-13.4)	$p<0,00001$

El 10% de los pacientes que recibieron TC presentaron más de una infección asociada a los cuidados de la salud después de la infusión. El 8% de los pacientes desarrollaron neumonía asociada a ventilador (NAV), el 5,4% presentó bacteriemia y el 1% tuvo ITU. Además, el 19% de los pacientes experimentaron infecciones de manejo ambulatorio dentro de los 12 meses posteriores a la infusión de TC. Estas infecciones incluyen ITU en el 2,7% de los casos, infecciones virales en el 3,6% y otras infecciones en el 2,7%.

Un 2,7% de los pacientes requirió hospitalización debido a una infección dentro de los 12 meses posteriores a la infusión de TC. En cuanto a la mortalidad, el 7,2% de los pacientes falleció dentro de los 12 meses posteriores a la infusión de TC.

## Discusión

La presente investigación evaluó el impacto clínico de la administración de tocilizumab (TC) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, en comparación con aquellos expuestos solo a cuidados estándar. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron TC presentaron una tasa de mortalidad significativamente menor en comparación con el grupo de control (29% vs. 44%). Estos hallazgos son consistentes con estudios previos que han sugerido que el TC puede desempeñar un papel en el control de la hiperinflamación observada en pacientes con COVID-19 grave.

Un estudio realizado por Hermine *et al.* (2020) también encontró que el TC redujo la tasa de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 y neumonía moderada o grave. En este estudio, la tasa de mortalidad a 30 días fue del 12% en el grupo de TC, en comparación con el 19% en el grupo de control. Estos resultados respaldan la eficacia del TC en la reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave (6).

Además, el estudio actual encontró que el TC también se asoció con una reducción en la tasa de requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (24% vs. 56%) y traslado a unidad de cuidados críticos (48,6% vs. 81%) en comparación con el grupo de control. Estos hallazgos son consistentes con los resultados del estudio RECOVERY Collaborative Group (2021) que demostró que el TC redujo la necesidad de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados con COVID-19 (11).



En cuanto a los eventos adversos e infecciosos, este estudio encontró que el TC se asoció con un aumento en la incidencia de trombocitopenia (14,4%) y alteración de transaminasas (39%). Estos resultados son similares a los informados en otros estudios, como el estudio de Ragusa *et al.* (2021), que encontró una incidencia de trombocitopenia del 10% y una incidencia de alteración de transaminasas del 30% en pacientes tratados con TC (2).

En cuanto a las infecciones asociadas a los cuidados de la salud, el estudio actual encontró que el 10% de los pacientes que recibieron TC presentaron más de una infección, incluyendo NAR (8%), bacteriemia (5,4%) e ITU (1%). Estos resultados son consistentes con los informados en otros estudios, como el estudio de REMAP-CAP (2021), que encontró una tasa de infecciones asociadas a los cuidados de la salud del 8% en pacientes tratados con TC (12).

En el presente estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida en función del momento de administración de TC (dentro de los siete días o después del diagnóstico). Estos resultados son consistentes con algunos hallazgos previos. Por ejemplo, el estudio RECOVERY (2021) no encontró diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes que recibieron TC dentro de los primeros siete días del ingreso al hospital y aquellos que lo recibieron después de los siete días (10). Sin embargo, otros estudios han informado resultados contradictorios. Un metaanálisis realizado por Boppana *et al.* (2022) encontró que el TC administrado dentro de los primeros siete días del diagnóstico se asoció con una reducción significativa en la mortalidad en comparación con el TC administrado después de los siete días (8). Además, el estudio de Veiga *et al.* (2021) encontró que el TC administrado dentro de los primeros dos días del ingreso al hospital se asoció con una reducción significativa en la mortalidad en comparación con el TC administrado después de los dos días (7).

Dada la ambigüedad de los resultados, es importante tener en cuenta que la decisión sobre el momento de administración de TC debe basarse en la evaluación individual del paciente, teniendo en cuenta factores como la gravedad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento estándar y la disponibilidad de recursos.

En resumen, los resultados del presente estudio respaldan la eficacia del TC en la reducción de la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica y el traslado a unidad

de cuidados críticos en pacientes con COVID-19 grave. Sin embargo, también se observó un aumento en la incidencia de eventos adversos, como trombocitopenia y alteración de transaminasas, así como un riesgo de infecciones asociadas a los cuidados de la salud. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios publicados en la literatura y resaltan la importancia de considerar tanto los beneficios como los posibles riesgos al utilizar TC en el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave.

El estudio presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. En primer lugar, el tamaño muestral es relativamente pequeño, con un total de 330 pacientes incluidos. Esto puede limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones y contextos clínicos. Un tamaño muestral más grande permitiría obtener resultados más robustos y reducir el margen de error.

Además, el diseño del estudio es retrospectivo, lo que implica que los datos se recopilaban a partir de registros de historias clínicas informatizadas. Esto puede introducir sesgos y limitaciones en la calidad y disponibilidad de los datos. La falta de control sobre la recopilación de datos puede afectar la precisión y la integridad de la información recopilada. Otro posible sesgo es el de selección, ya que los pacientes que recibieron TC fueron seleccionados por los médicos tratantes y autorizados por el Servicio de Infectología.

## Conclusión

Este estudio retrospectivo evaluó el impacto clínico de la administración de tocilizumab (TC) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. En general, los hallazgos sugieren que el TC puede tener un beneficio clínico en términos de supervivencia en pacientes con COVID-19 grave. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron TC tuvieron una tasa de mortalidad más baja en comparación con aquellos que recibieron solo el tratamiento estándar. También se observó una menor tasa de traslado a unidad de cuidados críticos y requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica en el grupo de pacientes que recibieron TC.

Sin embargo, es importante tener en cuenta las limitaciones del estudio, como el tamaño muestral pequeño, el diseño retrospectivo y la falta de un grupo de control aleatorizado. Se necesitan más estudios controlados y aleatorizados para confirmar estos resultados y para identi-

car subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse en mayor medida de este tratamiento.

La infección por SARS-CoV-2 continúa siendo un desafío importante en la atención médica, y la búsqueda de terapias efectivas sigue siendo una prioridad.

## Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. (2021). COVID-19. <https://www.who.int/emergencias/disease/novel-coronavirus-2019>.
2. Ragusa, M. A., Tortosa, F., Carrasco, G., Montero, G., Haluska, P., Lamfre, L., & Izcovich, A. (2021). Guía de práctica clínica: Tocilizumab para pacientes con COVID-19 grave o crítica. *Medicina (Buenos Aires)*, 81(6), 1015.
3. Guirao, J. J., Cabrera, C. M., Jiménez, N., Rincón, L., & Urra, J. M. (2020, December). High serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with COVID-19. *Molecular Immunology*, 128, 64-68. doi:10.1016/j.molimm.2020.10.006
4. The RECOVERY Collaborative Group\*. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
5. Meyerowitz, E. A., Sen, P., Schoenfeld, S. R., Neilan, T. G., Frigault, M. J., Stone, J. H., Kim, A. Y., & Mansour, M. K. (2021, June 15). Immunomodulation as treatment for severe Coronavirus Disease 2019: A systematic review of current modalities and future directions. *Clinical Infectious Diseases*, 72(12), e1130-e1143. doi:10.1093/cid/ciaa1759
6. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. (2015). Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Recuperado de [https://boletin.anmat.gob.ar/febrero\\_2011/Dispo\\_1071-11.pdf](https://boletin.anmat.gob.ar/febrero_2011/Dispo_1071-11.pdf). Consultado en octubre de 2023.
7. Hermine, O., Mariette, X., Tharaux, P. L., Resche-Rigon, M., Porcher, R., Ravaud, P., ... & Mariette, X. (2020). Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 32-40. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820.
8. Veiga, V. C., Prats, J., Farias, D. L. C., Rosa, R. G., Dourado, L. K., Zampieri, F. G., & Azevedo, L. C. P. (2021). Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*, 372, n84. doi:10.1136/bmj.n84.
9. Boppana, T. K., Mittal, S., Madan, K., Mohan, A., Hadda, V., & Guleria, R. (2022). Tocilizumab for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Monaldi Arch Chest Dis*, 92(4). doi:10.4081/monaldi.2022.2136
10. Albuquerque, A. M., Eckert, I., Tramujas, L., Butler-Laporte, G., McDonald, E. G., Brophy, J. M., & Lee, T. C. (2023). Effect of tocilizumab, sarilumab, and baricitinib on mortality among patients hospitalized for COVID-19 treated with corticosteroids: A systematic review and meta-analysis. *Review Clin Microbiol Infect*, 29(1), 13-21. doi:10.1016/j.cmi.2022.07.008
11. RECOVERY Collaborative Group. (2021, May 1). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomized, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 397(10285), 1637-1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
12. REMAP-CAP Investigators; Gordon, A. C., Mouncey, P. R., Al-Beidh, F., et al. (2021). Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa2100433.



### Clinical impact of Tocilizumab in treatment of severe Covid-19 patients: Retrospective cohort study

**Introduction:** Tocilizumab (TCZ) is an interleukin-6 receptor blocker proposed to treat severe or critical COVID-19 patients. This study aims to evaluate the clinical effects of TCZ administration in hospitalized patients with severe COVID-19. Additionally, the study investigates the most common adverse and infectious events associated with the use of TCZ.

**Materials and Methods:** Analytical, observational case-control study matched by age, sex, and comorbidities of adult patients with severe COVID-19, hospitalized between December 2020 and March 2021. Inclusion criteria: requirement for oxygen provision greater than or equal to 5 l/min to achieve saturation >93% and one of the following: stroke, myocardial infarction, BMI >30, chronic kidney disease, age >60 years, D-dimer >1000 ng/ml, or quantitative C-reactive protein >75 mg/l. Outcomes evaluated: all-cause mortality, transfer to critical care unit (CCU), and mechanical ventilatory assistance (MVA) requirement.

**Results:** The study included 320 patients, out of which 110 patients received TCZ in addition to corticosteroids (cases), while 210 patients were only exposed to corticosteroids (controls). The mortality rate was 29% in the cases group, compared to 44% in the control group ( $p=0.0081$ ). Similarly, 48% of the cases were transferred to CCU, while 81% of the control group were transferred ( $p=0.0081$ ). The requirement for mechanical ventilation (MVA) was 24% in the cases group and 56% in the control group ( $p=0.0001$ ).

**Conclusion:** Patients treated with TCZ had a lower proportion of CCU use, MVA, and mortality compared to similar patients who did not receive it. These results are consistent with the current evidence.

**Keywords:** Tocilizumab, COVID-19.



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>