

División Académica de Ciencias de la Salud



TITULO

“USO DE TOCILIZUMAB EN PACIENTES CON INFECCIÓN RESPIRATORIA GRAVE POR SARS COV-2 EN EL HGZ 46 DELEGACIÓN TABASCO”

**Tesis para obtener el diploma de la:
Especialidad en Medicina de Urgencias**

Presenta:

MARÍA FERNANDA MARTÍNEZ LEÓN

Directores de tesis:

M. ESP. DRA. CLEOPATRA AVALOS DÍAZ

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Oficio de autorización de impresión de trabajo de tesis



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura
del Área de
Investigación



Villahermosa, Tabasco, 13 de febrero de 2023

Of. No. 116/DACS/JI

ASUNTO: Autorización de impresión de tesis

C. María Fernanda Martínez León
Especialización en Medicina de Urgencias
Presente

Comunico a Usted, que autorizo la impresión de la tesis titulada **"USO DE TOCILIZUMAB EN PACIENTES CON INFECCIÓN RESPIRATORIA GRAVE POR SARS COV-2 EN EL HGZ 46 DELEGACION TABASCO"** con índice de similitud **12%** y registro del proyecto No. **JI-PG-103**; previamente revisada y aprobada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Ibis de la Cruz Hernández, Dra. Elvira Paulina Orta Velázquez, Dr. Elías Peláez Santiago, Dr. Roberto Carlos Sierra Contreras y la Dra. Cleopatra Avalos Díaz. Lo anterior para sustentar su trabajo recepcional de la **Especialización en Medicina de Urgencias**, donde funge como Director de Tesis: Dra. Cleopatra Avalos Díaz.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora

UJAT



**DACS
DIRECCIÓN**

C.c.p.- Dra. Cleopatra Avalos Díaz.- Director de tesis
C.c.p.- Dr. Ibis De la Cruz Hernández. – Sinodal
C.c.p.- Dra. Elvira Paulina Orta Velázquez . – Sinodal
C.c.p.- Dr. Elías Peláez Santiago . – Sinodal
C.c.p.-Dr. Roberto Carlos Sierra Contreras. – Sinodal
C.c.p.- Dra. Cleopatra Avalos Diaz. – Sinodal
C.c.p.- Archivo
DC'MCML/LMC'FJOD/lkrd*

Acta de revisión de tesis



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**
"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 09:00 horas del día 10 del mes de febrero de 2023 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"USO DE TOCILIZUMAB EN PACIENTES CON INFECCIÓN RESPIRATORIA GRAVE POR SARS COV-2 EN EL HGZ 46 DELEGACIÓN TABASCO"

Presentada por el alumno (a):

Martínez	León	María Fernanda
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)
Con Matricula		

2	0	1	E	4	0	0	1	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

Especialista en Medicina de Urgencias

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

M.E. Cleopatra Ávalos Díaz
Director de Tesis

Dr. Ibis De La Cruz Hernandez

Dra. Elvira Paulina Orta Velázquez

Dr. Elías Peñaez Santiago

Dr. Roberto Carlos Sierra Contreras

Dra. Cleopatra Ávalos Díaz

Carta de cesión de derechos

El que suscribe María Fernanda Martínez León , alumno de la especialidad en Medicina de urgencias con matrícula adscrito en la División Académica de Ciencias de la Salud manifiesta que es el autor intelectual del trabajo de tesis titulado: "Uso de tocilizumab en infección respiratoria grave por SARSCOV2 en el HGZ 46 Delegación Tabasco" bajo la dirección de M. en C Cleopatra Avalos Díaz , Ibis de la Cruz Hernández, conforme al reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31; el alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráfico o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido en la dirección: marifer_1964@hotmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

AUTORIZÓ:

María Fernanda Martínez León
María Fernanda Martínez León

Especialidad en Medicina de Urgencias



Villahermosa Tabasco a 12 de diciembre 2022

DEDICATORIAS

A mi hijo, mi madre y mi esposo por ser el pilar de mi vida. Gracias por impulsarme a ser mejor hija, madre y profesional.

Al personal de salud que durante la pandemia COVID 19 dieron su mejor esfuerzo para sacar adelante a los pacientes y darles una segunda oportunidad de vida.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por todas las cosas que me ha permitido realizar a lo largo de mi vida incluyendo logros profesionales.

Al instituto Mexicano del Seguro Social por ser una gran Institución de salud que nos permite crecer como profesionales, brindar un servicio de salud y desarrollar actividades de carácter científico.

A mi esposo, madre e hijo que siempre me han apoyado en todas las decisiones y circunstancias difíciles que se me han presentado y sobre todo por celebrar conmigo todos mis logros

Agradecer a mis hermanos: Por todas las cosas buenas que aportan a mi vida y ser parte importante de mis decisiones.

Dr. Ibis De la Cruz Hernández, médico especialista en Infectología, quien desde el inicio de la pandemia mostró gran entusiasmo por impulsar nuestras actividades de carácter científico.

A la Dra. Cleopatra Avalos Díaz por su tiempo y dedicación para lograr el enfoque adecuado en el campo metodológico que hizo posible llevar a cabo mi investigación.



ÍNDICE

1. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	VII
ABREVIATURAS.....	VIII
GLOSARIO:.....	IX
RESUMEN.....	X
1. INTRODUCCION.....	1
2. MARCO TEORICO.....	2
SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD POR SARS-COV-2:.....	3
EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD:	4
TOCILIZUMAB:	7
EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD COVID 19:.....	9
ANTECEDENTES:.....	11
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
4. JUSTIFICACIÓN.....	15
5. OBJETIVOS.....	16
5.1 OBJETIVO GENERAL:	16
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	16
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
6.1 TIPO DE ESTUDIO:.....	17
6.2 UNIVERSO:.....	17
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:	17
6.4 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:.....	18
6.5 MÉTODO E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	20
6.6 ANÁLISIS DE DATOS.	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
7. RESULTADOS.....	23
8. DISCUSION.....	33
9. CONCLUSIONES.....	38
10. RECOMENDACIONES.....	39
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40
12. ANEXOS.....	45



INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

FIGURA	TITULO	PAGINA
1	Métodos para clasificar la gravedad de la afectación pulmonar secundaria a la COVID-19 mediante radiografía de tórax. (A) Método de calificación sugerido por Borghesi et al	
2	Clasificación CO-RADS del Grupo de Trabajo de COVID de la Sociedad Holandesa de Radiología: sistema estandarizado propuesto de informe de TC para pacientes con sospecha de COVID-19 en un entorno de prevalencia moderada a alta. ⁵⁸	

TABLAS	TITULO	PAGINA
1	Características generales de pacientes con SARSCOV2 grave que recibieron Tocilizumab	
2	Cantidad de comorbilidades	
3	Características bioquímicas generales de pacientes con SARSCOV2 grave que recibieron Tocilizumab	
4	clasificación tomográfica de los pacientes con infección respiratoria grave por SARS cov-2	
5	Tipo de soporte respiratorio y descripción de la mejoría ventilatoria de pacientes con SARCOV2 grave.	
6	Descripción de las dosis de Tocilizumab	
7	características de laboratorio en todos los pacientes antes y después de la administración de tocilizumab	
8	Diferencias en pacientes intubados y no intubados:	
9	Complicaciones más frecuentes en pacientes con SARCOV2 grave que recibieron Tocilizumab	
10	Factores asociados a incremento de la mortalidad, entre pacientes vivos y sobrevivientes con infección grave por SARSCOV2 que recibieron tocilizumab.	
11	Características relacionadas a mortalidad observados en pacientes con SARSCOV 2 grave que recibieron Tocilizumab.	



ABREVIATURAS

Sars-Cov-2	Severe acute respiratory síndrome coronavirus 2
MERS	Síndrome Respiratorio de Medio Oriente
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio del adulto
IL-6	Interleucina 6
PCR	Proteína C reactiva
SRAS	síndrome respiratorio agudo severo
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
UCI	Unidad de cuidados intensivos
(TNF- α)	Factor de necrosis tumoral alfa
SIL-6R	receptor de interleucina-6 soluble
(mIL-6R)	receptor de interleucina-6 unido a la membrana
AST	Aspartato aminotransferasa
ALT	Alanina aminotransferasa
LDH	Lactato deshidrogenasa
TC	Tomografía computarizada
CAR-T	Terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
HGZ	Hospital General de Zona



GLOSARIO:

Término	Definición
Antígenos	Toda sustancia capaz de inducir una respuesta inmune y de reaccionar específicamente con los productos desarrollados en dicha respuesta
Anticuerpos	Proteína, producida en respuesta a la inmunización con un antígeno, que específicamente reacciona con el antígeno que indujo su formación
Aleatorizados	En la investigación científica, es el proceso mediante el que los participantes de ensayos clínicos se asignan al azar a grupos separados que reciben distintos tratamientos u otras intervenciones.
Biomarcadores	Molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros líquidos o tejidos del cuerpo y es un signo de un proceso normal o anormal, o de una afección o enfermedad
Consolidación	Signo radiológico que representa una región de tejido pulmonar que, por una razón u otra, se encuentra reemplazado con líquido en vez de aire
Letalidad	Medida dinámica que considera la tasa (o sea que considera un período de tiempo) de pacientes con cierta enfermedad que fallecen, es decir, se mide la cantidad de muertos de entre los contagiados
Patógenos	Agentes infecciosos que pueden provocar enfermedades en el huésped (virus, bacterias y hongos)
Pandemia	Propagación mundial de una nueva enfermedad
Recombinante	Dicho de un organismo: Que tiene un genoma que es el producto de una recombinación.



RESUMEN

Uso de tocilizumab en pacientes con infección respiratoria grave por SARS COV-2 en el HGZ 46 delegación Tabasco

INTRODUCCION: Al inicio de la pandemia por SARS COV- 2 se desconocían las pautas en el tratamiento por lo que se utilizaron múltiples fármacos, como lo fué el tocilizumab. Es relevante describir cual fue la experiencia inicial en el uso de este fármaco en el HGZ 46 ya que no se contaba con estudios de alto impacto, pero si se conocía el papel de la hiperinflamación en la patogenia de la enfermedad COVID 19 . **OBJETIVO:** Describir las características de pacientes con infección respiratoria grave por SARS COV-2 que recibieron tratamiento con tocilizumab en el HGZ 46 Delegación Tabasco. **MATERIAL Y METODO:** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo. El universo de trabajo fueron todos los expedientes de pacientes hospitalizados por SARS COV-2 quienes hayan recibido tocilizumab en el HGZ 46 . Los datos numéricos se expresaron como media \pm desviación estándar; los datos categóricos se expresaron como proporciones (%). Las variables continuas fueron evaluadas mediante pruebas T independientes. La comparación de distribución de comorbilidades entre los pacientes fallecidos y sobrevivientes se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrada. **RESULTADOS:** Se estudiaron 51 pacientes de los cuales la edad media fue 55.67 años, 66.7% pertenecen al sexo masculino. Las comorbilidades más frecuentes fueron: diabetes (41.2%) e hipertensión arterial (31,4%). Fallecieron 51% de los pacientes, todos estos recibieron ventilación mecánica invasiva, 47.1% desarrolló lesión renal aguda y el 35.3% estado de choque. El biomarcador que fue estadísticamente significativo en mortalidad e intubación fue la PCR ($p=0.002$).

CONCLUSION: Las principales características de pacientes del HGZ 46 en el uso de tocilizumab fueron edad avanzada, diabetes y/o hipertensión, desarrollo de LRA, así como shock séptico en el grupo de pacientes con VMI en los que la mortalidad fue del 100% y el tiempo de hospitalización fue mayor. En pacientes sin estas características se observó mejoría en el soporte respiratorio y alta hospitalaria en menor tiempo.



Palabras claves: Tocilizumab, Respuesta inflamatoria, Comorbilidades, Uso de ventilación mecánica, mejoría clínica.

INTRODUCTION: At the beginning of the SARSCOV 2 pandemic, treatment guidelines were unknown, so multiple drugs were used, such as tocilizumab. It is relevant to describe the initial experience in the use of this drug in the HGZ 46 since there were no high impact studies but the role of hyperinflammation in the pathogenesis of COVID 19 disease was known. **OBJECTIVE:** To describe the characteristics of patients with severe respiratory infection due to SARS cov-2 in the HGZ 46 Tabasco Delegation who received treatment with tocilizumab.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective and descriptive study was carried out. The universe of work was all the records of patients hospitalized for SARS COV-2 who had received tocilizumab in the HGZ # 46. Numerical data were expressed as mean \pm standard deviation; categorical data were expressed as proportions (%). Continuous variables were evaluated using independent t-tests. The distribution of comorbidities between deceased and surviving patients was compared using the Chi-square test. **RESULTS:** The mean age of the individuals studied was 55.67 years, 66.7% belonged to the male sex. The most frequent comorbidities at admission were diabetes (41.2%), arterial hypertension (31.4). 51% patients died, all of whom received invasive mechanical ventilation, 47.1% developed acute kidney injury and 35.3% had shock. The biomarker that was statistically significant in mortality and intubation was CRP ($p=0.002$).

CONCLUSION: The main characteristics in the HGZ 46 patient cohort using tocilizumab were advanced age, diabetes and/or hypertension, development of AKI, as well as septic shock in the group of patients with IMV in whom mortality was 100% and hospitalization time was longer. In patients without these characteristics, improvement in respiratory support and hospital discharge were observed in less time

Keywords: Tocilizumab, Inflammatory response, Comorbilidades, Use of mechanical ventilation, clinical improvement



1. INTRODUCCION

La enfermedad por Coronavirus 2019 es altamente contagiosa y en presencia de comorbilidades y factores de riesgo puede llegar a ser letal. Dada la afectación en el epitelio pulmonar que lleva al paciente a una grave falla respiratoria y multiorgánica se utilizaron diversas terapéuticas en búsqueda de autolimitar o disminuir la respuesta inflamatoria. Entre los fármacos que se emplearon se encuentra el Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que se utiliza en enfermedades reumatológicas debido a su mecanismo de acción., debido a su alto costo y difícil acceso se llevaron a cabo estudios controlados multicéntricos en otros países para emitir un juicio acerca de su uso ya aplicabilidad en el contexto de esta enfermedad.

El ensayo Randomized Evaluación of COVID-19 Terapia (RECOVERY) proporciona la evidencia más definitiva hasta el momento para apoyar la controversia sobre si se debe agregar tocilizumab al resto de tratamientos para pacientes gravemente enfermos con COVID-19. Los resultados de este gran ensayo aleatorizado indicaron que tocilizumab es un tratamiento eficaz para pacientes hospitalizados con COVID-19 que tienen hipoxia y evidencia de inflamación. Al inicio de la pandemia se llevaron a cabo estudios pequeños que nos orientaban al uso del fármaco, sin una evidencia sólida ni un protocolo establecido para la aplicación y exclusión en cierto grupo de pacientes.

Con ello, este estudio reúne la experiencia en mundo real de la aplicación de este fármaco, se describen las características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas, y tomográficas de los pacientes que fueron elegidos para la aplicación del tocilizumab, en un periodo de tiempo donde aún no se contaban con algoritmos de tratamiento institucionales o manejo específico.



2. MARCO TEORICO

La enfermedad por Coronavirus 2019 está causada por el coronavirus 2 del síndrome de distrés respiratorio del adulto. Se transmite por vía aérea o por contacto con mucosas, incluso los portadores pueden contagiar durante su estado asintomático. El SARS CoV-2 es un virus formado por una sola cadena de ARN, que pertenece a la familia Coronaviridae y al género Beta coronavirus. El virus penetra en la célula receptora tras contactar con el receptor de superficie para la enzima convertora de angiotensina-2 (ACE-2) que está presente en los neumocitos de tipo II y en células del tracto respiratorio superior y en otras partes del organismo donde tiene capacidad de infectar otras células. El epitelio pulmonar es el que se afecta con mayor intensidad.¹

El diagnóstico de la enfermedad COVID-19 se basa en la presencia de manifestaciones clínicas, alteraciones bioquímicas y cambios radiológicos característicos, se debe confirmar con la detección microbiológica del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR o una prueba rápida de detección de antígeno en exudado nasofaríngeo. En ciertas situaciones, para el diagnóstico se puede valorar una prueba serológica, como la IgM, ya que se puede positivizar a los cinco días del inicio de la infección. En caso de no disponer de estas pruebas microbiológicas, se puede aceptar el diagnóstico inicial si el paciente presenta síntomas compatibles junto a cambios analíticos y radiológicos típicos, en un contexto epidemiológico adecuado.¹

Los estudios han demostrado que en la patogénesis del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) se produce una tormenta de citoquinas, que implica una liberación

considerable de citocinas proinflamatorias, incluida la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e IL -12 (12). En la investigación del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), causado por otro coronavirus, los niveles de



citocinas pueden ser muy altos y tiene relación directa con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. La IL-6 parece ser un impulsor clave de inflamación desregulada según las primeras series de casos en China, por lo tanto, los anticuerpos monoclonales contra IL-6 podrían amortiguar este proceso y mejorar los resultados clínicos.²

Los pacientes gravemente enfermos a menudo demuestran características sugestivas de tormenta de citoquinas, como fiebre, cambios característicos de laboratorio y SDRA. El tejido pulmonar del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) muestra hemo fagocitosis, una característica patológica central de la tormenta de citocinas, también se ha visto niveles altos de IFN γ y IL-18, que son particularmente importantes en el síndrome de tormenta de citoquinas ³. La respuesta inmune del huésped y la inflamación del tejido pulmonar juega un papel importante en la enfermedad .

Se ha identificado que las células T patógenas y los monocitos inflamatorios con una gran cantidad de secreción de interleucina 6 pueden iniciar la tormenta inflamatoria que podría ser frenada por un anticuerpo monoclonal que se dirige a las vías de IL-6. ³

Severidad de la enfermedad por SARS Cov-2:

Los ancianos y pacientes con baja función inmunológica tienen una mayor susceptibilidad y mortalidad . Los síntomas iniciales comunes incluyen fiebre, tos y mialgias o fatiga. Un gran número de pacientes experimenta complicaciones graves. En general, los pacientes con COVID-19 se pueden agrupar en las siguientes categorías de enfermedades ⁴:

- Infección asintomática o presintomático: personas que dan positivo en la prueba del SARS CoV-2 pero no tiene síntomas.
- Enfermedad leve: personas que tienen varios signos y síntomas (p. Ej., Fiebre, tos, dolor garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular) sin dificultad para respirar, disnea o imágenes radiológicas anormales.



- Enfermedad moderada: individuos que tienen evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores por evaluación o imagenológica y una saturación de oxígeno (SpO_2) > 93% en aire ambiente a nivel del mar
- Enfermedad grave: personas que tienen una frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, $SpO_2 \leq 93\%$ en el aire ambiente al nivel del mar, relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO_2 / FiO_2) < 300, o infiltrados pulmonares > 50%
- Enfermedad crítica: personas que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o falla multiorgánica.

Evaluación de la severidad de la enfermedad:

Biomarcadores: se ha observado comúnmente en paciente con infección grave

Niveles de Interleucina 6 (IL-6) ≥ 100 pg/ml, más de las siguientes características:

- Dímero D > 500 ng/ml
- Ferritina > 1000 ng/ml
- Fibrinógeno > 900 mg/dL
- Linfocitos < 1000/ml
- PCR > 20 mg/l
- DHL > 500 UI/L
- TGO: > 2 veces el valor normal, pero no > 5 veces

La evaluación inicial del paciente con infección por SARS COV-2 se puede hacer en base a los siguientes parámetros: 5

1) Puntuación CRX para Neumonía por covid-19: ≥ 8

Puntuación CXR para Neumonía COVID-19, incluye 2 PASOS de análisis de imágenes radiográficas:

EN EL PASO 1:

los pulmones se dividen en 6 zonas en una Radiografía de tórax frontal PA o AP:

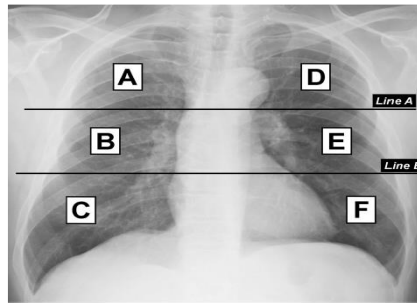


Figura 1 evaluación radiológica inicial del paciente con SARSCOV2

- Zonas superiores (A y D): cerca de la pared inferior del arco aórtico
- Zonas Medias (B y E): Debajo de la pared inferior del arco aórtico y cerca de la pared inferior de la vena pulmonar inferior derecha (ref. la estructura hilar)
- Zonas inferiores (C y F): Debajo de la pared inferior de la vena pulmonar inferior derecha (ref., las bases pulmonares).

Por razones técnicas (por ejemplo, CXR en la cabecera de los pacientes críticos), si se dificulta identificar algunas estructuras anatómicas. En tal caso, se recomienda dividir cada pulmón en 3 zonas iguales.

En el 2DO. PASO:

Una puntuación (De 0 a 3) es asignada a cada zona basada en las anomalías pulmonares detectadas en Rx en proyección frontal como sigue:

- Puntuación 0: Sin anomalías pulmonares
- Puntuación 1: Infiltrado intersticial
- Puntuación 2: Infiltrado intersticial y alveolar (predominantemente intersticial)
- Puntuación 3: Infiltrado intersticial y alveolar (Predominantemente alveolar)

La puntuación de las 6 zonas pulmonares es sumada para obtener un "puntuación CXR", sus cifras son de 0 a 18.

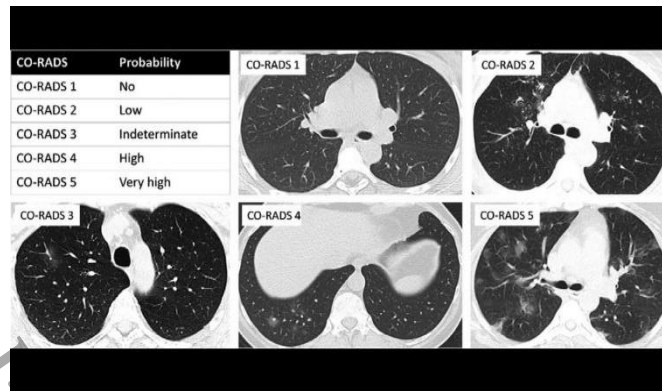


La “puntuación CXR” es anotado al reporte final. Cerca de éste, la puntuación parcial de cada zona (de la A F) es anotado entre corchetes.

TAC de alta resolución. 6

Tabla y figura 2.

<i>Nivel de sospecha de infección por COVID-19</i>	<i>Hallazgos de la TC</i>	
CO-RADS 0	No interpretable	Escaneo técnicamente insuficiente para asignar una puntuación
CO-RADS 1	Muy bajo	Enfermedad normal o no infecciosa (CHF, neoplasia, etc.)
CO-RADS 2	Bajo	Típico de otra infección, pero no de COVID-19 Ejemplo: bronquiolitis típica con patrón de árbol en brote, TB
CO-RADS 3	Indeterminado	Características compatibles con COVID-19 pero también con otras enfermedades Ejemplo: <ul style="list-style-type: none">• Opacidad de vidrio esmerilado unifocal• Pulmonía lobular
CO-RADS 4	Alto	No se puede descartar el diagnóstico Sospechoso de COVID-19 Ejemplos: <ul style="list-style-type: none">• Opacidad en vidrio esmerilado unilateral• Consolidaciones multifocales sin otros hallazgos típicos• Hallazgos sospechosos de COVID-19 en enfermedad pulmonar subyacente
CO-RADS 5	Muy alto	Típico de COVID-19
CO-RADS 6	Probado	PCR positiva para SARS-CoV-2



Tocilizumab:

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6 que puede unirse específicamente a sIL-6R y mIL-6R e inhibir la transducción de señales. Se usa principalmente para la artritis reumatoide. Los resultados de las pruebas de toxicidad a largo plazo en animales han mostrado que tocilizumab es bien tolerado, y no se observaron anomalías significativas en otros estudios clínico- patológicos o evaluaciones histopatológicas. ⁷

El receptor de IL-6 (IL-6R) tiene dos formas: receptor de interleucina-6 unido a la membrana (mIL-6R) y receptor de interleucina-6 soluble (sIL-6R). IL-6 se une a sIL-6R para formar un complejo, que luego se une a gp130 en la membrana celular para completar la transducción y desempeñar un papel proinflamatorio ⁸. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra las citocinas inflamatorias u otras sustancias que median la respuesta de inmune innata representan por tanto una potencial terapia adyuvante para pacientes con covid 19. La razón de su uso es que la fisiopatología subyacente del daño orgánico significativo en los pulmones y otros órganos es causada por una respuesta inmune amplificadas y la liberación de citocinas. La dosis inicial corresponde a 8 mg/kg de peso, máximo 800 mg con dilución en 100 ml de Solución cloruro de NaCl. al 0.9% para 2 horas. Puede repetirse la dosis en 8-12 horas si los signos y síntomas empeoran, siempre en combinación con esteroides. ⁹

Tocilizumab se utilizó tempranamente en un hospital de China en pequeñas series de casos graves de covid 19 con informes tempranos de éxito. Un informe de 21 pacientes con covid 19 mostró que la recepción de tocilizumab en una dosis de 400



mg se asoció con una mejoría clínica en el 91% de los pacientes. Las consideraciones de su uso sugieren que también es importante monitorear a los pacientes hospitalizados con COVID-19 en busca de evidencia de tormenta de citoquinas. La hiperinflamación puede manifestarse como citopenias (trombocitopenia y linfopenia), coagulopatía, trombocitopenia y fibrinógeno, dímero D elevado), daño tisular, hepatitis (LDH elevada, AST, ALT) y activación de

macrófagos hepáticos (ferritina elevada). En un paciente COVID-19 con linfopenia, empeoramiento de la coagulopatía, hepatitis y aumento de la ferritina, puede tener beneficio disminuir la hiperactividad inmune antes de que aparezcan manifestaciones orgánicas como el SDRA. ¹⁰

Tocilizumab en embarazo y uso pediátrico: No hay datos suficientes para determinar si existe un riesgo asociado con el medicamento de defectos de nacimiento importantes o aborto espontáneo. Los anticuerpos monoclonales se transportan activamente a través de la placenta en el tercer trimestre y puede afectar las respuestas inmunitarias en el útero en el feto expuesto.¹⁰

En niños, el tocilizumab se utiliza con frecuencia para el SRC después de la terapia con CAR-T, ¹⁰ y ocasionalmente es utilizado para el síndrome de activación de macrófagos.

Disponibilidad del medicamento: Adquirir tocilizumab IV puede ser un desafío en algunos hospitales debido a su costo.

Efectos adversos: Las principales anomalías de laboratorio notificadas con el tratamiento con tocilizumab son enzimas hepáticas elevadas, niveles que parecen depender de la dosis. La neutropenia o la trombocitopenia son poco frecuentes.¹⁰



EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD COVID 19:

El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS COV2), se descubrió por primera vez en Wuhan, China en diciembre de 2019. La enfermedad se denominó oficialmente enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) el 11 de febrero de 2020. Los datos epidemiológicos han determinado fundamentalmente que debido a la ruta de transmisión de persona a persona se extendió rápidamente y se ha convertido en un desafío mundial para la salud pública¹⁰. Se le atribuyó una tasa de mortalidad global del 3-6%, pero probablemente sea mayor si se contabilizan todas las muertes en las que no se haya confirmado la infección por la reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR).

La extensión de la COVID-19 por todo el mundo hizo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretase el estado de pandemia el 11 de marzo de 2020. En octubre de 2020, se habían comunicado unos 40 millones de personas infectadas y más de 1.100.000 fallecidos en 189 países.¹¹

Séptimo Informe epidemiológico de la situación de Covid 19 (febrero 2021) de la dirección General de Epidemiología: ¹²

Hasta la semana epidemiológica número 6 de 2021 los países miembros de la OMS informaron 108,153,741 casos acumulados de COVID-19, lo que significa 1,390.91 casos por cada 100,000 habitantes a nivel mundial. Se incluye 2,381,295 defunciones, en 222 países, territorios y áreas, los casos se notificaron en las seis regiones de la OMS (América, Europa, Asia Sudoriental, Mediterráneo Oriental, Pacífico Occidental y África). La región de la OMS que más casos registró es la región de América (44.5%), seguida de Europa (33.8%), Asia Sudoriental (12.2%), Mediterráneo Oriental (5.5%), África (2.5%) y Pacífico Occidental (1.4%). Las regiones que registraron más defunciones son América (50%) y Europa (36%). En la semana 6 del 2021 se registraron 75,928 defunciones adicionales; La tasa de letalidad (T. L.) global calculada fue de 2.20%; por región, África tiene la más alta T.¹²



México: El análisis nacional integra, la notificación de los casos totales acumulados, que para este corte de información ascienden a 1,995,892 los casos acumulados por entidad de residencia, los diez primeros estados que acumularon el mayor número de casos totales corresponden a: Ciudad de México, Estado de México, Guanajuato, Nuevo León, Jalisco, Puebla, Sonora, Coahuila, Tabasco y San Luis Potosí, ubicándose como las entidades que concentraron más de dos tercios (67%) de todos los casos de COVID-19 del país. La Ciudad de México registró la mayor parte de los casos del territorio nacional y representa por si sola más de una cuarta parte (26%) de todos los casos acumulados por entidad de residencia. Los estados que registraron menos casos acumulados son: Colima, Chiapas, y Campeche. La tasa de incidencia acumulada nacional fue de 1547.5 casos por 100,000 habitantes. Hasta esa fecha, se notificaron un total de 5, 104, 764 personas en todo el país¹²Al corte de este séptimo informe de 2021, se registraron 174,657 defunciones totales de COVID-19, incluyen las confirmadas a SARS-CoV-2 por laboratorio y defunciones por asociación o dictaminación clínica-epidemiológica. Diez entidades concentraron el 64.3% de las defunciones acumuladas en el país: CDMX, Estado de México, Jalisco, Guanajuato, Puebla, Nuevo León, Veracruz, Baja California, Sonora y Coahuila.¹²

Tabasco: a nivel local se habían notificado 56017 casos positivos que representan el 2.8% por cada 100 000 habitantes, con 1314 casos activos con el 75.5% del porcentaje acumulado, con 3,718 defunciones confirmadas y 148 defunciones sospechosas. ¹²



ANTECEDENTES:

La enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19) se extendió por todo el mundo. La mayoría de los pacientes tienen síntomas leves a moderados, pero algunos se enferman gravemente. La sepsis, la insuficiencia respiratoria y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) son complicaciones comunes de la enfermedad. Los factores asociados con la admisión y muerte en la UCI incluyen edad avanzada, comorbilidades, índice de masa corporal elevado, linfopenia, transaminasas elevadas, LDH, Dímero D, ferritina y niveles altos del receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) .¹³

Las terapias farmacológicas utilizadas en la enfermedad fueron emergentes. En el primer hospital afiliado de la Universidad de Ciencia y Tecnología de China (Hospital Provincial de Anhui) y El Segundo Hospital Popular de Anhui Fuyang se dio tratamiento con tocilizumab además de la terapia de rutina a los pacientes con infección grave por SARS-COV2 entre el 5 y el 14 de febrero de 2020. Los resultados observados fueron los siguientes: 15 de los 20 pacientes (75,0%) habían reducido el uso de oxígeno y 1 paciente no necesitó oxigenoterapia. Las tomografías computarizadas manifestaron que la opacidad de la lesión pulmonar fue absorbida en 19 pacientes (90,5%). El porcentaje de linfocitos en sangre periférica, que disminuyó en el 85,0% de los pacientes antes del tratamiento (media, $15,52 \pm 8,89\%$), volvió a la normalidad en el 52,6% de los pacientes el quinto día después del tratamiento. La proteína C-reactiva anormalmente elevada disminuyó significativamente en el 84,2% de los pacientes. No se observaron reacciones adversas. Todos los pacientes fueron dados de alta en promedio 15,1 días después de la administración de tocilizumab.¹⁴

El ensayo CORIMUNO-TOCI (NCT04331808) es un ensayo aleatorio de pacientes hospitalizados con la enfermedad COVID-19 (n = 129 en siete sitios en Francia) que estaban en un estadio de la enfermedad moderada o grave al inicio del estudio y que fueron aleatorizados para recibir tocilizumab (n = 65) o estándar de atención solo (n = 64). Los pacientes recibieron tocilizumab 8 mg / kg el día 1. En los casos que hubo falta de respuesta, se administró una segunda dosis el día 3. En este



informe preliminar, la proporción de participantes que habían muerto o que necesitaban ventilación (no invasiva) fue menor en el grupo de tocilizumab que en el grupo de atención estándar. ¹⁵

En otro estudio de cohorte retrospectivo no controlado en Asia, 21 pacientes hospitalizados con COVID-19 que recibieron tocilizumab se informó una mejoría en la oxigenación, inflamación sistémica y respiración hipóxica. Al ingresar al estudio, 17 de los 21 pacientes tenían enfermedad grave, la edad media fue de 56 años (rango 25-88 años). Todos los pacientes estaban febriles, tenían hallazgos anormales en la tomografía de tórax y requirieron suplementación de oxígeno (dos requirieron ventilación mecánica). El nivel de PCR fue de 75 mg / L, el nivel medio de expresión de IL-6 fue 153 pg. / mL, el nivel medio de dímero D fue 0,80 µg / ml y el porcentaje medio de linfocitos fue del 15,5%. Dieciocho pacientes recibieron tocilizumab en infusión intravenosa una vez, y tres se dosificaron una segunda vez por indicación de fiebre dentro de las 12 horas. Después de la administración de tocilizumab, la fiebre se normalizó, el porcentaje de linfocitos mejoró y el nivel de PCR disminuyó. Los requerimientos de oxígeno se redujeron para el día 5 en 15 de 20 participantes (75%). No hubo efectos adversos graves, así como complicaciones tales como infección bacteriana, fúngica o viral recurrente atribuible al uso de tocilizumab en estos pacientes. ¹⁶

Los pacientes con SARS también exhibieron niveles altos de IFN γ y IL-18, que son particularmente importantes en el síndrome de tormenta de citoquinas. Por lo tanto, la respuesta inmune del huésped y la inflamación centrada en los tejidos del pulmón juega un papel importante en COVID-19.¹⁷

De acuerdo con un estudio realizado de cohorte observacional en el sur de México, es importante evaluar el tratamiento farmacológico más utilizado en México para tratar el COVID-19. Si bien no existe una terapia antiviral dirigida recomendada contra el SARS CoV-2 es de conocimiento público que los hospitales mexicanos incluyeron el uso de antivirales para el tratamiento de personas con COVID-19.^{18 19} Finalmente, el único fármaco inmunomodulador utilizado en dicho estudio fue



tocilizumab. En un metaanálisis, tocilizumab se asoció con una disminución significativa en la tasa de mortalidad y mejoró los síntomas clínicos en pacientes con COVID-19 ^{20, 21}. A pesar de sus resultados prometedores, el acceso a los fármacos inmunomoduladores es limitado.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El primer caso o caso índice de COVID-19 en México se detectó el 27 de febrero de 2020 en la Ciudad de México. Se trataba de un mexicano que había viajado a Italia y tenía síntomas leves. El 28 de febrero se confirmaron dos casos más: un italiano de 35 años, residente de la Ciudad de México, y un ciudadano mexicano del estado de Hidalgo que se encontraba en el estado de Sinaloa. Los dos habían viajado recientemente a Italia. La fase 1 de COVID-19 comenzó ese día.

El 11 de marzo, el mismo día que la OMS clasificó a la COVID-19 como pandemia, se informaron de cuatro nuevos casos: dos en la Ciudad de México y uno más en Querétaro, todos ellos pacientes que habían regresado de un viaje a España y cuyas edades oscilaban entre 30 y 41 años. También ese día se registró el caso de una mujer de 64 años del estado de México, que había viajado a Estados Unidos recientemente. En esa fecha se tenía el reporte de once casos en México.

Nuestro país aparece como el país de América Latina y el Caribe con la tasa de letalidad más alta entre las personas afectadas por COVID-19, en un estudio presentado por la Revista Panamericana de Salud Pública, de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Cabe destacar que al inicio de la propagación del virus y hasta ahora no se sabe de una terapia específica contra la enfermedad, sin embargo, se han utilizado terapias potencialmente efectivas.

Los estudios realizados en el transcurso de la pandemia han demostrado que en la patogénesis del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), se produce una tormenta de citoquinas, que implica una liberación considerable de citocinas proinflamatorias, incluida la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral- α



(TNF- α) e IL -12 . IL-6 parece ser un impulsor clave de esta inflamación desregulada según las primeras series de casos de China por lo tanto, los anticuerpos monoclonales contra IL-6 pueden amortiguar este proceso y mejorar los resultados clínicos. En nuestro medio hospitalario se llevó a cabo la aplicación de Tocilizumab a un grupo de la población, sin embargo, se utilizó durante un corto periodo de tiempo de la pandemia y no se revisó cuáles fueron los resultados y características generales que presentaron estos pacientes . De acuerdo con ello surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles fueron las características de pacientes con infección respiratoria grave por SARS cov-2 en el HGZ 46 delegación tabasco que recibieron tratamiento con tocilizumab?



4. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha propagado a nivel mundial siendo nuestro país uno de los más afectados. La mayoría de los pacientes tienen síntomas leves a moderados, sin embargo, un grupo importante de pacientes, sobre todo con presencia de comorbilidades, presenta complicaciones graves como sepsis y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con la consecuente muerte. El papel de la inflamación en la patogénesis de la infección grave por SARS COV-2 es sumamente importante inclusive la experiencia de la hiperinflamación vista en otras patologías sugiere que la intervención temprana es esencial para evitar daños irreversibles en los tejidos. Es de suma importancia estudiar el impacto de las terapias empleadas contra la enfermedad. En estudios realizados en países europeos en pacientes con infección por SARS COV-2 con evidencia de aumento de la interleucina 6 (IL-6) en sangre fue un factor pronóstico negativo para la supervivencia, ya que la muerte era más frecuente en pacientes con niveles más altos de IL-6, la razón del uso de Tocilizumab es que actúa contrarrestando el cuadro hiperinflamatorio. Se empleó en cierto número de pacientes terapia estándar y tocilizumab en el HGZ 46 Delegación Tabasco con la finalidad de disminuir las complicaciones y los días de estancia hospitalaria en pacientes con enfermedad grave por SARS COV-2 sin embargo no se informó de manera oficial cuales fueron los resultados de dicha intervención. Este estudio es factible ya que se trata de un estudio de cohorte retrospectivo que describe al grupo de pacientes que recibieron terapia con tocilizumab. Esta investigación respeta las políticas y objetivos institucionales, cuenta con la autorización de las autoridades pertinentes para la revisión de los expedientes y el estudio.



5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general:

- Describir las características de pacientes con infección respiratoria grave por SARS COV-2 que recibieron tratamiento con tocilizumab en el HGZ 46 delegación Tabasco.

5.2 Objetivos específicos:

1. Describir las características sociodemográficas (sexo, edad,) y comorbilidades de los pacientes con infección respiratoria grave por SARS-COV-2.
2. Describir el tipo de soporte respiratorio (invasivo/no invasivo)
3. Especificar la clasificación tomográfica de los pacientes con infección respiratoria grave por SARS cov-2
4. SARSCOV2 Describir la mejoría ventilatoria en pacientes con SARCOV2 grave tratados con Tocilizumab
5. Determinar los cambios en los parámetros bioquímicos antes y después de la administración de Tocilizumab
6. Describir las diferencias bioquímicas entre pacientes intubados y no intubados con infección grave por SARSCOV2 que recibieron tocilizumab.
7. Identificar las complicaciones más importantes en pacientes graves con Infección por SARSCOV2 que fueron tratados con Tocilizumab .
8. Determinar la mortalidad y características asociadas a mortalidad en pacientes con SARCOV2 grave que recibieron Tocilizumab.



6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Tipo de estudio:

Estudio descriptivo con enfoque retrospectivo

6.2 Universo: El universo de trabajo fueron todos los expedientes de pacientes hospitalizados durante todos los turnos en el servicio de medicina interna del HGZ # 46 por infección grave causada por SARS COV-2 que hayan recibido tratamiento con tocilizumab.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión:

- Expedientes de todos los pacientes que haya recibido la terapia con Tocilizumab
- Expedientes de todo el paciente con estudio de Radiológico de Tórax (Tomografía).
- Expedientes clínicos con datos implícitos importantes como presencia de comorbilidades (Diabetes, Hipertensión, Obesidad) resultados de laboratorio del paciente y desenlace de la enfermedad.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no recibieron Tocilizumab bajo los siguientes criterios:
- Antecedente de reacción alérgica a Tocilizumab u otros Ac. monoclonales
- Embarazadas o lactancia
- Infección activa por Tuberculosis pulmonar.
- Pacientes con neumonía comprobada por tuberculosis, fúngica o bacteriana.
- ALT/AST > 10 veces por arriba de lo normal.
- Plaquetas < 50 mil cel/mm³
- Neutropenia <1000/mL.



6.4 Descripción de variables:

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION	Unidad de medición o escala
			OPERACIONAL	
EDAD	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona en años, hasta el momento que aporta el dato.	Años de vida que tiene el paciente registrado en el expediente al momento de la recolección de los datos	Años, días o meses
SEXO	Cualitativa	Es un conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Femenino Masculino	Nominal
COMORBILIDAD	Cualitativa	Término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro.	Enfermedades que acompañan a la enfermedad por COVID 19 registradas en el expediente: Diabetes Hipertensión Obesidad Otras	Nominal
FERRITINA SERICA	Cuantitativa	Proteína intracelular de almacenamiento de hierro en todos los organismos	Parámetro de laboratorio medido y expresado como marcador de severidad	Mg/L
DIMERO D	Cuantitativa	Compuesto proteico que se produce en el momento en que un coagulo de sangre se disuelve en el organismo	Parámetro de laboratorio medido y expresado como marcador de coagulopatía y severidad	Valor de corte 500 mg/dl



PROTEINA C REACTIVA	Cuantitativa	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación	Parámetro de laboratorio medido y expresado como marcador de inflamación	Mg/dl
IL 6	Cuantitativa	Pertenece a un grupo de proteínas elaboradas por los leucocitos (glóbulos blancos) y otras células del cuerpo. Algunos linfocitos T elaboran principalmente la interleucina-6.	Parámetro de laboratorio medido y expresado como marcador de inflamación	Pg/ml
PROCALCITONINA	Cuantitativa	Molécula precursora de la calcitonina, es un péptido de 116 aminoácidos sin actividad hormonal reconocida, producido fundamentalmente por las células C de la glándula tiroides;	Parámetro de laboratorio medido y expresado como marcador de infección severa	Ng/dl
VSG	Cuantitativa	Distancia que recorren los glóbulos rojos en una hora en una muestra de sangre a medida que se depositan en el fondo de un tubo de ensayo.	Parámetro de laboratorio medido y expresado como marcador de inflamación	Mm/H
VENTILACION MECANICA	Cualitativa	Es un procedimiento de soporte vital que emplea un aparato mecánico para suplir total o parcialmente la función ventilatoria	Durante el estudio se realizará registro de los pacientes que fueron sometidos a ventilación mecánica en su internamiento	Nominal: Si se utilizó No se utilizó
CORADS	Cuantitativa	Clasificación radiológica para COVID19 del grupo de trabajo COVID de la Sociedad Holandesa de Radiología: moderada o alta	Clasificación radiológica otorgada por medico radiólogo de la unidad médica expresada en un valor numérico	Numérica: 1 a 5
GRAVEDAD	Cualitativa	Severidad de la enfermedad	SARSCOV2 Grave: Signos síntomas de insuficiencia respiratoria con alteración de biomarcadores y clasificación radiológica CORADS 5 y 6	Nominal



MEJORIA CLINICA	Cualitativa	Cambios positivos en el proceso de recuperación de una enfermedad	Efectos positivos de la terapia empleada expresados en el expediente clínico (descripción de los síntomas y marcadores bioquímicos)	Nominal Si No
MORTALIDAD	Cuantitativa	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población	Se tomará como mortalidad el porcentaje del reporte de muertes registrado como tal en el expediente clínico.	Porcentaje %

6.5 Método e instrumento de recolección de datos

Se solicitaron en el área de archivo todos los expedientes de hospitalización del área covid de pacientes internados durante el periodo marzo-junio 2020 y se seleccionaron todos los expedientes de pacientes que recibieron terapia con tocilizumab (Nombre comercial RoActemra solución inyectable 400 mg/10 ml) en una dosis de 600 mg para pacientes con peso mayor e 70 kg. Una vez verificados los expedientes pertenecientes a pacientes tratados con tocilizumab se procedió a recabar los datos para plasmarlos en el instrumento de recolección, las variables más importantes comprenden la edad , genero, las comorbilidades ,días de estancia hospitalaria, los parámetros de laboratorios del perfil covid disponibles en el HGZ 46, el uso de oxígeno suplementario y/o necesidad de ventilación mecánica, y finalmente la sobrevivencia de los pacientes , registro de la defunción en caso correspondiente.

6.6 Análisis de datos.

Una vez aceptado el protocolo de estudio por el Comité Local de Investigación, se solicitó el permiso al jefe de archivo de la unidad para la realización de trabajo y poder obtener los datos de los expedientes clínicos de los pacientes que hayan ingresado en un periodo de marzo-junio 2020 bajo el diagnóstico Infección grave



por SARS COV-2. Los datos fueron concentrados en hojas de Excel para su procesamiento y análisis

Los datos numéricos se expresaron como media \pm desviación estándar; los datos categóricos se expresaron como proporciones (%). Las variables continuas se evaluaron mediante pruebas T independientes. Se comparó la distribución de comorbilidades entre los pacientes fallecidos y sobrevivientes mediante la prueba de Chi-cuadrado, con significación de $p = 0,05$. Todos los datos se analizaron con SPSS v.23

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizó bajo la aprobación y autorización correspondiente del comité de investigación del HGZ 46 IMSS Delegación Tabasco.

Por las características del diseño y naturaleza de las variables del estudio, las implicaciones éticas son mínimas.

El artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, establece las categorías de las investigaciones. En la fracción I define que “una investigación sin riesgos son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de la conducta.

Asimismo, en el artículo 20 establece que el consentimiento informado es el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación con pleno conocimiento que no existe ningún riesgo en la participación en la investigación, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Considerándose un estudio de riesgo menor al mínimo, ya que está de acuerdo con las normas éticas, a la ley general de salud en materia de investigación y a la declaración de Helsinki 1975 modificada en 1993.

Se realizó para otorgar un beneficio a la sociedad, no se sometió a ningún daño a los participantes. Este trabajo no representó ningún riesgo para las personas involucradas en esta investigación, los datos son confidenciales.



7. RESULTADOS

Se describe un grupo de 51 pacientes adultos con infección respiratoria grave por SARS COV-2 los cuales estuvieron hospitalizados en el área Covid del HGZ 46 del IMSS Tabasco, en el periodo de marzo a junio del año 2020 y los cuales recibieron tratamiento estándar más tocilizumab

A todos los pacientes del grupo se les realizó PCR_RT positiva y estudio tomográfico CORADS 5 O 6 para corroborar la infección por SARS COV-2. Se determinó infección respiratoria grave, a los pacientes que presentaron datos clínicos de insuficiencia respiratoria, con frecuencia respiratoria mayor de 30, con uso oxígeno suplementario, bioquímicamente con elevación de al menos dos biomarcadores (PCR mayor de 10 mg/l , dímero D mayor de 500 ng/L, Ferritina mayor de 1000 ng/L)

Los pacientes también recibieron el tratamiento estándar que estaba vigente en el IMSS durante ese periodo. Dicho tratamiento constaba de esteroides (Dexametasona), Lopinavir-ritonavir, tratamiento sintomático con paracetamol y benzonatato.

Las dosis de Tocilizumab fueron repartidas en monodosis (600 mg) para la gran mayoría de los pacientes, dos dosis (600 y 200 mg) y tres dosis (200 mg) para un menor número de pacientes sin reporte de efectos adversos directamente relacionados con el fármaco.

Características Generales

66.7% de los pacientes fueron hombres, con promedio de edad de 55.67 años (DE ± 15.16), mínimo de 26 años y un máximo de 84. Las comorbilidades más frecuentes al ingreso fueron: diabetes mellitus (41.2%), hipertensión arterial (31,4%), Obesidad (11.8%). El 51% requirió soporte respiratorio invasivo. El promedio de días que permanecieron hospitalizados fue de 13.8 (DE ± 4.37). **Tabla 1** El 94% (n=48) de los pacientes recibieron monodosis de tocilizumab a razón de 600mg. Solo el 5.9% (n=3) recibieron dosis diferentes al resto de los pacientes, dos fueron dosificados



dos veces (600 Y 200 MG) y uno tres veces (200 MG).Las complicaciones más frecuentes fueron sobreinfección bacteriana con un 70%, seguida de lesión renal aguda 47.1% y por último choque séptico con 35.3%. La mortalidad del grupo a los 15 días fue del 51% **Tabla 1**

Tabla 1 Características generales de pacientes con SARS COV-2 grave que recibieron Tocilizumab

VARIABLES	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MODA	VARIANZA	MÍNIMO	MÁXIMO
Edad	55.67	15.16	63	230.6	26	84
Sexo		F			%	
Femenino		17			33.6	
Masculino		34			66.7	
Comorbilidades						
Diabetes		21			41	
Hipertensión		36			31.4	
Obesidad		3			5.9	
Otras		6			11.8	
Tipo de soporte Respiratorio						
No invasivo		25			49	
Invasivo (Intubación)		26			51	
Clasificación tomográfica						
CORADS 5		31			60.8	
CORADS 6		20			39.2	
		Media			Desviación estándar	
Días de hospitalización		13.8			4.37	
Días de ventilación (n26)		15.19			4.65	
Complicaciones						
		F			%	
Choque séptico		18			35.3	
LRA		24			47.1	
Sobreinfección bacteriana		36			70.6%	
Desenlace						
sobrevivió		25			49%	
Muerte		26			51%	

f= frecuencia, %: porcentaje. N= total de pacientes. LRA= Lesión renal aguda. Fuente: Expediente clínico electrónico



El 39.2% de los pacientes no reportó comorbilidades, el 35.2% presentaban una comorbilidad, el 17.64 dos comorbilidades y el 7.8% tres comorbilidades. **Tabla 2**

Tabla 2

CANTIDAD DE COMORBILIDADES		
1	18	35.2
2	9	17.64
3	4	7.8
sin comorbilidad	20	39.2%

f= frecuencia, %: porcentaje. Fuente: Expediente clínico electrónico

Los parámetros de laboratorio basales que se observaron en todos los pacientes eran elevados. El promedio de glucosa del grupo estuvo elevado con una con hiperglucemia de 171 mg/dl, la PCR media inicial fue de 16.71 mg/l, la interleucina 6 con una media de 295.40 pg./ml, procalcitonina con una media de 1.68 ng/ml, Dímero D con una media de 2959.55 ng/ml, ferritina media de 1389.47 ng/ml, linfocitos totales con media de 1.10. En la tabla 3 se describen los valores de referencia de laboratorio IMSS y las medias de cada parámetro en la totalidad de los pacientes.

Tabla 3 Características bioquímicas generales de pacientes con SARSCOV2 grave que recibieron Tocilizumab

PARÁMETROS (VALORES DE REFERENCIA)	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	Valor Mínimo	Valor máximo
Glucosa mg/dl (70-100)	51	171.9657	115.63338	66	514
PCR mg/l (0-3)	51	16.71326	11.483713	2.21	32.42
IL pg./ml (0.00-7.00)	18	295.4039	684.66	3.1	2957
VSG mm/h (0.0 - 1.7)	25	36.88	16.746	4	57
Procalcitonina ng/ml (< 0.5)	25	1.6850	1.13844	0.88	2.49
dímero D ng/ml (0-500)	50	2959.5527	4746.85015	532	21500
FERRITINA ng/ml (18.2 - 341.2))	48	1389.4755	886.64885	615	4053.3



Linfocitos # (1.09 - 2.99)	51	1.0614	0.62	0.24	2.73
-------------------------------	----	--------	------	------	------

PCR: proteína C reactiva. IL: Interleucina 6. VSG: Velocidad de sedimentación globular. Fuente: Expediente clínico electrónico, PASTEUR (sistema de laboratorio institucional 2020)

CLASIFICACION RADIOLOGICA:

Se observó que en cuanto a afectación radiológica se otorgó una puntuación CORADS 5 al 60.8% de los pacientes y CORADS 6 al 39.2%. Esta puntuación radiológica fue uno de los criterios de gravedad que se empleó para la terapia farmacológica, así como la selección de expedientes de pacientes que se describieron.

Tabla 4: clasificación tomográfica de los pacientes con infección respiratoria grave por SARS cov-2

CLASIFICACION	F	%
CORADS 5	31	60.8
CORADS 6	20	39.2

f= frecuencia, %: porcentaje. Fuente: Expediente clínico electrónico. Sistema IMPAX

SOPORTE RESPIRATORIO

Al momento de la aplicación del fármaco el 51% de los pacientes recibía ventilación mecánica invasiva, mientras que 49% tenía dispositivos de oxígeno de bajo y alto flujo. De los pacientes que requirieron intubación, su promedio de saturación de oxígeno en el día de la aplicación del tocilizumab fue de 82.2% y al tercer día de 88.26% con una mortalidad del 100%. En el grupo de pacientes no intubados se observó que del subgrupo de pacientes con puntas nasales mejoró el 88.9%, el 11.8 % se escaló a mascarilla simple, no obstante, de este subgrupo mejoró el 100%, por otro lado, los pacientes que tenían mascarilla con reservorio el 70% mejoró. Los dos dispositivos de oxígeno más empleados en pacientes no intubados fueron las puntas nasales y mascarilla con reservorio, observándose que en ésta última el porcentaje de saturación periférica de oxígeno era más bajo y mejoró hasta 94%.



Tabla 5: Tipo de soporte respiratorio y descripción de la mejoría ventilatoria de pacientes con SARCOV2 grave.

SOPORTE VENTILATORIO	f	%	DISMINUCIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE O2 A LOS TRES DÍAS f (%)		% MEDIO DE OXIMETRÍA (SPO2) PROMEDIO DE SPO2 Y DE (±)		MORTALIDAD f (%)	
			Si (disminuyó o se retiró o2)	No (se escaló a otro dispositivo o no mejoró)	Día 1	Día 3	Si	No
Intubados	26	51	0	100%	82.82%±12.88		51(100%)	
No intubados	25	49						
Subgrupos:	n=25	%						
Puntas nasales	9	36%	88.9%	11.8%	93% ± 1.87	96%± 2.50	0	9(100)
Mascarilla simple	6	24%	100%	0	93%±1.32	97%±0.63	0	6(100)
Mascarilla con reservorio alta sin o2	10	40%	70%	30%	84.6%±10.49	94%±3.29	0	10(100)
	11	44%	6 pacientes con uso de mascarilla simple y 5 pacientes con puntas nasales egresaron sin oxígeno.					

f= frecuencia, %: porcentaje, O2: Oxígeno . Fuente: Expediente clínico electrónico.

Dosis de tocilizumab

El 94% (n48) de los pacientes recibieron monodosis de tocilizumab a razón de 600mg. Solo el 5.9% (n=3) recibieron dosis diferentes al resto de los pacientes, dos fueron dosificados dos veces y uno tres veces.

Tabla 6: Descripción de las dosis de Tocilizumab

DOSIS	f=	%
Una dosis		
600 mg	48	94.1
Dos dosis:	2	5.9
600 y 200 mg	1	
640 y 160 mg	1	
Tres dosis	1	
200, 200, 200 mg		
Total	51	100.0%



f= frecuencia, %: porcentaje. Fuente: Expediente clínico electrónico

CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO:

Tabla 7: características de laboratorio en todos los pacientes antes y después de la administración de tocilizumab

PARAMETRO	INGRESO (MEDIA ± DE)	POSTERIOR AL USO DE TOCILIZUMAB DÍA 3 MEDIA (± DE)	T	p
PCR mg/L (n=51)	17.8±(11.5)	9±(10.01)	3.4	0.002
dímero D ng/ml (n= 50)	3107.5351± (4908.2)	2249.42± (3210.47)	1.29	0.203
Ferritina ng/ml (n=48)	1451.68± (936.81)	1156.29 ±(851.66)	1.702	0.100
Linfocitos # (n=51)	1.0614 ± (0.62)	0.9818 ± (0.53)	0.852	0.398

PCR= Proteína C reactiva, n= total de pacientes que se realizó la prueba. DE : Desviación estándar. P= Significancia. Fuente: Expediente clínico electrónico. PASTEUR sistema de laboratorio institucional 2020

En la tabla 7 se muestran los resultados de laboratorio antes y después de la administración de tocilizumab, afectando significativamente los valores de proteína C reactiva ($p=0,04$). Todos los pacientes presentaban linfopenia, se tomó una media inicial de 1.06 ± 0.62 , y un control de 0.98 ± 0.53 (marcada linfopenia) probablemente asociada a la administración del fármaco. Los valores de dímero D, ferritina e Interleucina no se afectaron significativamente.



Tabla 8 Diferencias en pacientes intubados y no intubados:

VARIABLE	INTUBACION		Media	DE	T	P
	N 1(SI)	2 (NO)				
EDAD	1		61.31	14.485	2.903	0.006
	2		49.80	13.799		
Glucosa mg/dl	1		207.4019	138.38412	2.386	0.022
	2		135.112	71.64		
DEH	1		15.19	4.665	2.272	0.028
	2		12.52	3.653		
DIA 0 PCR	1		20.35885	11.550465	2.126	0.04
	2		12.87579	10.357016		
DIA 3	1		13.4269	8.59383	1.136	0.32
	2		6.7579	10.3739		
Día 0 dímero D	1		3199.8388	4618.7334	0.373	0.711
	2		2687.9248	4977.4424		
Día 3	1		3011.4291	4210.3228	1.745	0.093
	2		1408.3126	1300.5071		
Día 0 Ferritina	1		1626.0565	1023.0859	1.053	0.298
	2		1314.3560	899.89412		
Día 3	1		3754.0059	6675.0263	0.235	0.816
	2		3134.8269	8419.1196		

. DHE: Días de estancia hospitalaria. PCR: Proteína C reactiva. DE: Desviación estándar .P= significancia.
Fuente: Expediente clínico electrónico/Pasteur: sistema institucional de laboratorio 2020.

En cuanto a la estancia hospitalaria, en los pacientes intubados se observó un promedio de 15.9 días y en los no intubados un promedio 12.5 días, con T de 2.272 y p=0.028, asociado a mortalidad.

La edad avanzada se asoció a intubación y mayor mortalidad. La edad media para pacientes intubados fue de 61.21 años, mientras que los no intubados fue de 49.80 años (p= 0.006)



El descontrol metabólico fue otro factor de mal pronóstico, los pacientes intubados que fallecieron presentaban una glucosa media de 207.40 mg/dl, mientras que los no intubados se encontraban con un valor medio de glucosa de 135.11 mg/dl, T de 2.386 (p=0.024).

Se obtuvo una media de PCR de 20.35 mg/l en pacientes intubados mientras que los no intubados presentaban una media de 12.8 mg/l en el día de la aplicación del fármaco con una T de 2.126 y p=0.04.

Tabla 9 Complicaciones más frecuentes en pacientes con SARSCOV -2 grave que recibieron Tocilizumab

COMPLICACIONES	f=	%
LRA (Sí)	24	47.1
LRA (No)	27	52.9
con choque séptico	18	35.3%
Sin choque séptico	33	64.7
leucocitosis (MAS de 16 000) por sobreinfección	36	70.6%
sin leucocitosis	15	29.4%

LRA: Lesión renal aguda. f= frecuencia, %: porcentaje. Fuente: Expediente clínico electrónico

Tabla 10 Factores asociados a incremento de la mortalidad, entre pacientes vivos y sobrevivientes con infección grave por SARS COV-2 que recibieron tocilizumab.

VARIABLE	PRESENTE	FALLECIÓ		Total (n=)	Chi-Cuadrada	P	RR	95% IC
		Sí	No					
Aminas Choque	Sí	17	1	18	21.029	<0.0001	45.33	6.019 a 490.4
	No	9	24	33				
LRA	Sí	19	5	24	14.412	0.0002	10.86	2.85 a 40.39
	No	7	20	27				
Leucocitosis mayor de 16 mil	Sí	25	11	36	16.698	<0.0001	31.82	4.27 a 348



	No	1	14	15				
Diabetes	Sí	14	7	21	3.515	0.055	3	0.93 a 9.64
	No	12	18	30				
Total		26	25	51				
Hipertensión	Sí	12	4	16	5.382	0.021	4.5	1.33 a 1436
	No	14	21	35				

LRA: Lesión renal aguda. P= significancia. RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza. Expediente clínico electrónico

En relación con la mortalidad, 47.1% (n=24) pacientes desarrollaron LRA de los cuales fallecieron 17 y sobrevivieron 7 , obteniéndose un riesgo relativo de 10.86 veces de mortalidad por infección grave por SARS COV -2 en presencia de LRA (p= 0.0002)

En estado de choque se encontró 35.3% (n=18) de los cuales fallecieron 17 pacientes, se calculó un riesgo relativo de 45.3 de mortalidad por SARS COV -2 (p < 0.001). El riesgo relativo de mortalidad en sobreinfección bacteriana fue de 31.8 (p <0.0001).

Del número de pacientes diabéticos (n=21) fallecidos el doble respecto de los no diabéticos (14 vs 7 pacientes) , de acuerdo con esto, la diabetes representó un riesgo relativo de 3 veces más de fallecer por SARS COV- 2 que el resto de las pacientes que no lo son (p= 0.055)

Del grupo de pacientes con hipertensión arterial sistémica (n=16) fallecieron 12 resultando un riesgo relativo de mortalidad por SARCOV2 grave de 4.5 (p= 0.021)



Tabla 11 Características relacionadas a mortalidad observados en pacientes con SARSCOV 2 grave que recibieron Tocilizumab.

VARIABLE	FALLECIDOS	n	Media	DE	T	P
DEH	Sí	26	15.19	4.665	2.272	0.028
	No	25	12.52	3.653		
PCR (mg/l)	Sí	26	20.35885	11.550465	2.126	0.04
	No	25	12.87579	10.357016		
PCR_Control (mg/l)	Sí	26	13.4269	8.59383	1.811	0.082
	No	25	6.7579	10.37394		
Edad	Sí	26	61.31	14.485	2.903	0.006
	No	25	49.80	13.799		
Glucosa (mg/dl)	Sí	26	207.4019	138.38412	2.328	0.024
	No	25	135.1120	71.64616		

PCR: Proteína C reactiva. DHE: Días de estancia hospitalaria. DE: Desviación estándar. P: Significancia Fuente: Expediente clínico electrónico.

La población que falleció representa el 51% de los casos que recibieron terapia con Tocilizumab con un promedio de 15.19 días de estancia hospitalaria. En los sobrevivientes se obtuvo un promedio de 12.52 días de estancia hospitalaria. La proteína C reactiva inicial (media de 20.35) si fue significativa en cuanto a mortalidad ($p=0.04$) sin embargo la de control no ($p=0.082$). La edad avanzada con un promedio de 61.31 años si fue significativa en pacientes que fallecieron ($p=0.006$). De igual forma la glucosa ($p=0.024$) con una media de 207.40 mg/dl en pacientes fallecidos.

Se obtuvo un promedio global de días de estancia hospitalaria 13.8 con una desviación estándar de 4.37 días. El tiempo medio de hospitalización fue más prolongado en pacientes intubados ($p=0.028$) con una media de 15.19 ± 4.6 días mientras que en sobrevivientes 12.52 ± 3.65 días.



8. DISCUSIÓN

Al inicio de la pandemia por Covid-19 se utilizaron varios tratamientos en miras de la mejoría de los pacientes, el uso de diversos fármacos fue sin evidencia científica fehaciente, fue así como se inició a utilizar el tocilizumab.

Con ello, este estudio reúne la experiencia en mundo real de la aplicación de este fármaco, se describen las características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas, y tomográficas de los pacientes que fueron elegidos para la aplicación del tocilizumab, en un periodo de tiempo donde aún no se contaban con algoritmos de tratamiento institucionales o manejo específico.

En el HGZ 46 IMSS Tabasco se aplicó el tocilizumab a pacientes en su mayoría del sexo masculino, esto coincide con un metaanálisis de modelo de efectos aleatorios realizado en 2020 en población china en el cual la distribución de sexo fue 60% masculino ^{22,23}. Se encontró que las personas hospitalizadas en estadios graves tenían una media de edad 55.67 años, hallazgos similares observados en otros estados de México como lo menciona un estudio realizado por Andrade Castellanos y colaboradores en el estado de Jalisco, en donde se encontró un promedio de edad de 58 ± 15 años²⁴. El tiempo medio de hospitalización fue de 13.8 ± 4.37 días, tiempo más prolongado de hospitalización respecto a un estudio observacional de casos graves y fatales en china en el que la duración media desde el ingreso hospitalario hasta la muerte fue de 6,35 ($\pm 4,51$) días (rango, 1-21 d) ²⁵.

Las comorbilidades más frecuentes en nuestra población fueron la diabetes, hipertensión y obesidad. En pacientes mexicanos se ha visto una prevalencia mayor de hipertensión que de diabetes sin embargo en esta cohorte de pacientes se encontró mayor prevalencia de diabetes, cabe destacar que los pacientes tenían dos o tres comorbilidades concomitantes. De acuerdo con una revisión sistemática, metaanálisis y meta regresión la Diabetes se asoció con un mal resultado compuesto (RR 2,38 [1,88, 3,03], $p < 0,001$; I^2 : 62%), La hipertensión se asoció con un mayor resultado compuesto deficiente, (riesgo relativo (RR) 2,11 ((IC) de 95%



1,85, 2,40), $p < 0,001$; I^2 , 44 %) ²⁶. En el estudio del HGZ 46 se encontraron resultados similares en cuanto a la asociación de estas dos comorbilidades a peores resultados ya que en cuanto a diabetes se obtuvo un riesgo relativo de 3 veces más de mortalidad por SARS COV2 ($p = 0.055$, IC del 95 % de 1.33 a 14.36. Del grupo de pacientes con hipertensión arterial sistémica se encontró un riesgo relativo relacionado a mortalidad de 4.5 ($p = 0.021$ con un IC del 95% de 1.133 a 14.36.)

En cuanto a los efectos clínicos y parámetros observados tras la administración de Tocilizumab en pacientes graves se contaba con poca experiencia al inicio de la pandemia, las primeras series de casos en el 2020 describen que en China (Hospital Provincial de Anhui y el Segundo Hospital Popular de Anhui Fuyang)²¹ pacientes recibieron tocilizumab además de la terapia estándar ²⁷. En dicho estudio , tampoco hubo grupo control, dentro de sus resultados describieron que 75,0 % de los pacientes habían reducido su consumo de oxígeno y 1 paciente no necesitaba oxígeno ,el porcentaje de linfocitos en sangre periférica, que disminuyó en el 85,0 % de los pacientes antes del tratamiento (media, $15,52 \pm 8,89$ %), volvió a la normalidad en el 52,6 % (media $22,62 \pm 13,48$) de los pacientes (10/19) al quinto día después del tratamiento, lo cual difiere de los resultados obtenidos en el HGZ 46, ya que los pacientes tenían linfopenia antes (1.06 cel/mm³) y después de la aplicación del fármaco llegó a 0.56 cel/mm³ en promedio. Cabe destacar que la comparación de este parámetro en el estudio del HGZ 46 se realizó tomando en cuenta el recuento celular total no en porcentaje ²⁷. La proteína C reactiva anormalmente elevada disminuyó significativamente en el 84,2 % de los pacientes., de igual forma en dentro de los resultados que se obtuvieron se observó que el biomarcador que tuvo una disminución significativa al administrar tocilizumab fue la PCR ($p=0.002$) aunque no se puede atribuir todo el efecto al fármaco ya que estos pacientes tenían terapia estándar con retrovirales, la comparación se hizo en día 0 y a los tres días de la aplicación del fármaco. La disminución de los niveles de proteína C reactiva tras la administración de tocilizumab sugiere un efecto antiinflamatorio por lo cual es un parámetro considerado como criterio para la utilización de este medicamento.



El estudio multicéntrico francés CORIMUNOTOCI, investigó pacientes con COVID-19 y neumonía moderada o grave que requerían al menos 3 L/min de oxígeno, pero sin ventilación o bien ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir tocilizumab, 8 mg/kg, por vía intravenosa más la atención estándar. Los resultados primarios fueron la proporción de pacientes muertos o con necesidad VMI en el día fue el 17%-8 (11 pacientes) en el grupo de Tocilizumab y 27%(18 pacientes) en el grupo control. No se encontraron diferencias en la mortalidad del día 28²⁸. El estudio del HGZ 46 reflejó que no se estableció bien el tiempo de inicio de la terapia o cuando estaba clínicamente indicado por lo que en nuestro caso no fue posible determinar si se redujo el riesgo de VMI ya que más del 50% de los pacientes ya tenían uso de esta. Sin embargo, en el análisis de subgrupo de pacientes no intubados, se observó que 99% tuvieron disminución de requerimientos de oxígeno incluso al 44% se le retiró por completo.

El ensayo Randomized Evaluación of COVID-19 Terapia (RECOVERY) proporciona la evidencia más definitiva hasta el momento para apoyar la controversia sobre si se debe agregar tocilizumab al resto de tratamientos para pacientes gravemente enfermos con COVID-19. Los resultados de este gran ensayo aleatorizado indican que tocilizumab es un tratamiento eficaz para pacientes hospitalizados con COVID-19 que tienen hipoxia y evidencia de inflamación (CRP ≥ 75 mg/L). El tratamiento con tocilizumab mejoró la supervivencia y las posibilidades de alta hospitalaria a los 28 días, y redujo las posibilidades de progresar a requerir ventilación mecánica invasiva. Dado que las infecciones bacterianas complicadas son poco frecuentes en el período inicial de hospitalización de COVID-19, esta preocupación en relación con el uso de tocilizumab se reduciría con un uso más temprano. por el contrario, en nuestra población 25 pacientes que recibieron la terapia con Tocilizumab de manera tardía tuvieron incremento de la respuesta leucocitaria mayor de $16\ 000\ 10^3/l$ con RR de 31.82 más riesgo de mortalidad (p menor de 0.0001 con intervalo de confianza del 95%, de 4.27 a 348) esto apoya el hecho que el inicio tardío de la



terapia con tocilizumab no es conveniente en pacientes hospitalizados por SARSCOV2 grave. 29

Es importante mencionar que todos los estudios incluyeron pacientes graves, sin embargo, algunos excluyeron los pacientes críticos. El estudio de Rosas y colaboradores (CONVACTA) informó los datos por separado para los pacientes no graves, graves y críticos. La población de éste abarcó un amplio espectro, desde pacientes que requerían oxígeno de flujo bajo hasta pacientes que requerían ventilación mecánica y experimentaban falla multiorgánica en el momento de la inscripción. Entre los pacientes que no estaban siendo tratados en la UCI al inicio del estudio, la transferencia a la UCI ocurrió en 27 de 127 pacientes (21,3 %) en el grupo de tocilizumab y en 23 de 64 pacientes (35,9 %) en el grupo de placebo, por un tiempo ponderado. El OR para el análisis de subgrupo de la gravedad de la enfermedad como efecto modificador del tratamiento con tocilizumab fue de 0,99 (IC 95%: 0,76 a 1,29; $p=0,53$). 30 De los pacientes que recibieron tocilizumab en el HGZ 46 51% murieron, existían muchas variables asociadas a mortalidad como uso de ventilación mecánica invasiva, PaFi < 300, lesión renal aguda y choque séptico, es decir, en estadios críticos de la enfermedad por Covid-19 no se recomienda el uso de tocilizumab, debido a que no existe evidencia de su beneficio y a la posibilidad de que aumente la mortalidad en estos pacientes. Es probable que los tratamientos y resultados significativos para los ensayos clínicos difieran en las diferentes etapas de la enfermedad

En cuanto a las complicaciones, se encontró una alta prevalencia de lesión renal aguda relacionada a mortalidad en 47.1% ($P= 0.0002$) calculándose un riesgo relativo alto, esto coincide con una revisión de la literatura los pacientes con síndrome respiratorio agudo severo (SARSCOV) en quienes se encontró un número significativo de casos con disfunción renal aguda. Chu et al. encontraron en un estudio que el 6,7% de los pacientes desarrollaron lesión renal aguda, con una duración media de 20 días (rango 5-48 días) después del inicio de la infección viral, a pesar de un nivel de creatinina sérica normal al inicio del cuadro clínico, Además,



descubrieron que 33 pacientes con SARS y LRA presentaron una tasa de mortalidad significativamente mayor que aquellos sin compromiso renal (91,7% vs. 8,8%) ($p < 0,0001$)³¹. En cuanto, a la relación de la sobrevivencia con la estancia hospitalaria, se encontró que los pacientes que tienen estancias hospitalarias más prolongadas son los que mueren más. De acuerdo con el estudio de Yingzhen Du en 85 casos fatales de COVID-19 de Wuhan, la duración media desde el ingreso hospitalario hasta la muerte fue de 6,35 ($\pm 4,51$) días (rango, 1-21 d). En el HGZ 46 el egreso por mejoría tuvo un promedio de 12.5 días de estancia, mientras que el tiempo medio de hospitalización en pacientes fallecidos fue de 15.19 días.^{32, 33}

En a cuanto, a mortalidad, se vio que un 51% de los pacientes tratados con terapia estándar más tocilizumab fallecieron, pero este resultado no se puede asociar directamente al uso del fármaco ya que en su totalidad estos pacientes se encontraban con complicaciones agregadas, bajo ventilación mecánica invasiva y con larga estancia hospitalaria por lo que no se evaluó de manera objetiva al tratarse de un estudio retrospectivo. En el estudio de Martínez Guerra y Colaboradores en un hospital de tercer nivel en México la mortalidad hospitalaria estuvo fuertemente asociada a edad avanzada, sexo masculino, DM, hipertensión arterial, mayor puntuación en escalas de severidad, menor SpO₂ al ingreso, linfopenia, mayores niveles de marcadores inflamatorios, uso de esteroides adyuvantes, así como VMI³⁴. La intervención farmacológica temprana es fundamental en pacientes con enfermedad moderada/severa por SARSCOV2 ya que al encontrarse en estadios más avanzados de la enfermedad y con presencia de comorbilidades y complicaciones asociadas no se ha visto beneficio alguno ni impacto en la mortalidad.



9. CONCLUSIONES.

- Las características más relevantes de los pacientes con infección grave por SARSCOV2 que recibieron tratamiento con tocilizumab fueron edad media de 55 años, predominó el sexo masculino. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes e hipertensión arterial.
- La puntuación radiológica otorgada con mayor frecuencia fue CORADS 5.
- De los pacientes que no requirieron intubación, más del 80 % de ellos evolucionó favorablemente con disminución de los requerimientos de oxígeno.
- De todos los biomarcadores inflamatorios estudiados la PCR fue estadísticamente significativa en mortalidad e intubación.
- La complicación más frecuente fue sobreinfección bacteriana.
- Se observó una mortalidad del 51% de la población en general, las características más asociadas a ello fueron la edad y el descontrol metabólico, días de estancia hospitalaria y PCR inicial. Todos los que requirieron ventilación mecánica invasiva fallecieron.



10. RECOMENDACIONES

- Se recomienda dar difusión a los resultados de este estudio, debido a que nos proporciona información importante para considerar el uso de fármacos inmunomoduladores de forma controlada y sistematizada.
- Se recomienda llevar a cabo estudios controlados en poblaciones pequeñas para obtener mayores datos sobre la eficacia, seguridad y efectos adversos del tocilizumab en estadios moderados a graves de la enfermedad por SARS-COV2.
- Se puede considerar administración temprana de Tocilizumab u otros medicamentos considerando los factores de riesgo específicos y entorno del paciente.



11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Cervera Segura R, Espinosa Garriga G, Hernandez Rodríguez J. Respuesta inmunoinflamatoria en COVID 19 [Internet]. 6.^a ed. Barcelona: Panamericana; 2020 [citado 05 de agosto 2020]. Disponible en: file:///C:/Users/fquev/OneDrive/Escritorio/carpeta%20fer/Cervera%20-%20Respuesta%20inmunoinflamatoria%20en%20la%20COVID-19_VD.pdf
- 2 Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 ;323(18):1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019. PMID: 3228202
- 3 Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, Lei HY. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. J Med Virol. 2005 ;75(2):185-94. doi: 10.1002/jmv.20255. PMID: 15602737; PMCID: PMC7166886
- 4 COVID-19 Treatment Guidelines Panel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [internet] Agosto 2020. National Institutes of Health. Disponible en <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- 5 Borghesi A, Zigliani A, Masciullo R, Golemi S, Maculotti P, Farina D, et al. Radiographic severity index in COVID-19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 Italian patients. Radiol Med. 2020 ;125(5):461-464. doi: 10.1007/s11547-020-01202-1. Epub 2020 May 1. PMID: 32358691; PMCID: PMC7194500.
- 6 Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. Radiologia (Engl Ed). 202163(1):56-73. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2020.11.001. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33339622; PMCID: PMC7685043.
- 7 Henderson, L. A., Canna, S. W., Schulert, G. S., Volpi, S., Lee, P. Y., Kernan, K. F., et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. Arthritis Rheumatol. 2020 ;72(7):1059-1063. doi: 10.1002/art.41285. Epub 2020 May 10. PMID: 32293098; PMCID: PMC7262347.



- 8 Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*. 2014 Nov;70(1):11-20. doi: 10.1016/j.cyto.2014.05.024. Epub 2014 Jun 28. PMID: 24986424.
- 9 Henderson, L. A., Canna, S. W., Schulert, G. S., Volpi, S., Lee, P. Y., Kernan, K. F., et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020 ;72(7):1059-1063. doi: 10.1002/art.41285. Epub 2020 May 10. PMID: 32293098; PMCID: PMC7262347.
10. COVID-19 Treatment Guidelines Panel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [internet] Agosto 2020. National Institutes of Health. Disponible en <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- 11 World Health Organization, WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV. 2020. Disponible en <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-generals-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. Accessed 11 February 2020. 4.
- 12 Septimo informe epidemiológico de la situación de COVID 19. [internet]. Dirección de información epidemiológica, Secretaría de salud. México 2021 Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/616503/Informe_COVID-19_2021.02.15.pdf
- 13 Zhou F, Tinge Y, Rongui D, Ghoui F, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- 14 Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 ;117(20):10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.



- 15 Cohort Multiple Randomized Controlled Trials Open-Label off Immune Modulatory Drugs and Other Treatments in COVID-19 Patients-Tocilizumab Trial - CORIMUNO-TOCI-1. 2020 American College of Cardiology. Disponible en <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/11/03/16/32/corimuno-toci-1>
- 16 Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244. PMID: 32217835; PMCID: PMC7190990.
- 17 Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, Lei HY. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005 ;75(2):185-94. doi: 10.1002/jmv.20255. PMID: 15602737; PMCID: PMC7166886
- 18 Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*. 2020; 46(5):854–87. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5> PMID: 32222812
- 19 secretaria de Salud. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV2, agente causal de COVID-19. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2020 [actualizado el 06/07/2020; citado 2020 07/26]. https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/07/Recomendaciones_para_tratamiento_SARS-CoV2.pdf.
- 20 Talaie H, Hosseini SM, Nazari M, Fakhri Y, Mousavizadeh A, Vatanpour H, et al. Is there any potential management against COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Daru*. 2020 Dec;28(2):765-777. doi: 10.1007/s40199-020-00367-4. Epub 2020. PMID: 32812187; PMCID: PMC7434334
- 21 Kotwani A, Gandra S. Potential pharmacological agents for COVID-19. *Indian J Public Health*. 2020; 64 (6):112–6. https://doi.org/10.4103/ijph.IJPH_456_20 PMID: 32496239



22. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839> PMID: 32648899
- 23 Suárez, V., Suarez Quezada, M., Oros Ruiz, S., & Ronquillo De Jesús, E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020 [Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020]. *Rev Clin Esp*. 2020 ;220(8):463-471. Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2020.05.007. Epub 2020 May 27. PMID: 33994571; PMCID: PMC7250750
- 24 Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE . Características epidemiológicas relacionadas con la mortalidad en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en el estado de Jalisco, México. *Med Int Mex*. 2021. ;37(3):366-372.
- 25 Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 ;201(11):1372-1379. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC. PMID: 32242738; PMCID: PMC7258652.
- 26 Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 ;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32640463; PMCID: PMC7611074.
- 27 Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 ;117(20):10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32350134; PMCID: PMC7245089
- 28 Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 ;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):144. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021 jul 1;181(7):1021. PMID: 33080017; PMCID: PMC7577198



29. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 ;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355.
- 30 Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700. Epub 2021. PMID: 33631066; PMCID: PMC7953459.
- 31 Vargas, J. G., Avila, N., Hurtado, D., Cárdenas-Roldán, J., Peña, D., & Ortiz, G. Lesión renal aguda en COVID-19: puesta al día y revisión de la literatura [Acute kidney injury in COVID-19: update and literature review]. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2022 ;22(1):24–34. Spanish. doi: 10.1016/j.acci.2020.10.004. Epub 2020 Nov 12. PMCID: PMC7659511.
- 32 Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 ;201(11):1372-1379. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC. PMID: 32242738; PMCID: PMC7258652.
- 33 Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021 ;372: n84. doi: 10.1136/bmj.n84. PMID: 33472855; PMCID: PMC7815251.
- 34 Martínez-Guerra Bernardo A., de-León-Cividanes Nereyda A., Tamez-Torres Karla M., Román-Montes Carla M., Rajme-López Sandra, Ortiz-Brizuela Edgar et al . Effect of Tocilizumab in Mortality among Patients with Severe and Critical Covid-19: Experience in a Third-Level Medical Center. *Rev. invest. clín*. 2022 ; 74(1): 40-



12. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS ADMINISTRACION DE TOCILIZUMAB EN PACIENTES CON INFECCIÓN GRAVE POR SARS COV-2

- Nombre paciente: _____ Genero: _____ Nss _____
- Edad: _____
- Diagnostico COVID-19 positivo por PCR
- TAC simple tórax inicial: CORADS 4____ CORADS 5____ CORADS 6____ .
- Comorbilidades: _____
- Otros fármacos empleados _____
- Fallecido: si _____ no _____
- Días de estancia hospitalaria _____

	Fecha	Dosis
Primera Dosis		
Segunda Dosis		

LABORATORIOS

Parámetros	PREVIO	POSTERIOR
Hb		
Hto		
VCM		
Leucocitos		
Neutrófilos		
Linfocitos		
Monocitos		
Eosinófilos		
Plaquetas		
Glucosa		
Urea		
Creatinina		
Prot totales		
Albúmina		



Bb total		
DHL		
Colesterol		
Calcio		
Fosforo		
VSG		
PCR		
Pro-calcitonina		
Dímero D		
Ferritina		
IL-6		

APOYO VENTILATORIO

Si está intubado	PREVIO	POSTERIOR
Si		
Modo ventilación		
PEEP		
Frec respiratoria		
FiO2		
% Saturación O2		
Si no está intubado		
Modo de oxigenación:		
Puntas nasales		
Mascarilla sola		
Mascarilla con reservorio		
CPAP		
% Saturación O2		
Litros de O2 por min		



Dictamen de aprobación de protocolo de investigación

27/4/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2701.
 H GRAL ZONA NUM 2

Registro COFEPRIS 16 CI 27 002 017
 Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 27 CEI 001 2017022

FECHA Martes, 27 de abril de 2021

M.E. Ibis De la Cruz Hernández

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Uso de Tocilizumab en pacientes con infección respiratoria grave por SARS COV-2 en el HGZ 46 Delegación Tabasco** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-2701-011

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Abraham Pereyra Martínez
 Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2701

Imprimir

IMSS
 SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.