

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

---



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

**DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL.**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”.**

**TÍTULO. MORTALIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE  
CITOCINAS SECUNDARIO A NEUMONÍA GRAVE A CRÍTICA POR SARS-COV-2  
(COVID-19) TRATADOS CON TOCILIZUMAB. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**

**TESIS.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA**

**EN LA ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGÍA.**

**PRESENTA:**

**DR. PAUL OSUA ESEBERRE**

**CO-TUTOR:**

**DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL.**



---

**CIUDAD DE MÉXICO**

**JUNIO 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México




**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

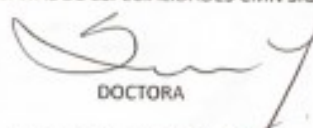
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

  
DOCTORA  
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"  
MSS 13 MAY 2021 MSS  
DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION EN SALUD

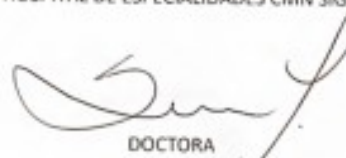
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
DOCTORA  
SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

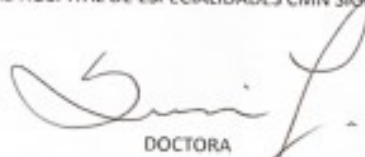
PROFESOR TITULAR DEL CURSO INFECTOLOGIA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
DOCTORA  
SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
DOCTORA  
SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Martes, 27 de octubre de 2020

Dra. suria elizabeth loza julii

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título MORTALIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS SECUNDARIO A NEUMONÍA GRAVE A CRÍTICA POR SARS-COV-2 (COVID-19) TRATADOS CON TOCILIZUMAB, ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES que someté 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-2020-3601-272

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. Carlos Jesús Cuevas García  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

## Datos de investigadores

1.-Datos del alumno.	
Apellido paterno:	Osua
Apellido materno:	Eseberre
Nombre (s):	Paul
Teléfono:	5613513010
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultado o escuela:	Facultad de Medicina
Especialidad:	Infectología
No. de cuenta UNAM:	
Correo electrónico:	Paul.osua@hotmail.com
2.-Datos del tutor.	
Tutor:	Loza Jalil Suria Elizabeth Especialista en Medicina Interna e Infectología. Maestría en Ciencias Médicas, IPN. Jefe de Servicio de Infectología, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono: 5556276900 ext. 21551 E-mail: suria_loza@yahoo.com
3.-Datos de la tesis.	
Título:	Título. Mortalidad en pacientes con síndrome de liberación de citocinas secundario a neumonía grave a crítica por sars-cov-2 (covid-19) tratados con tocilizumab. estudio de casos y controles
No. de páginas:	42 P.
Año:	2021.
NÚMERO DE REGISTRO:	R-2020-3601-272

<b>TEMA</b>		<b>PÁGINA</b>
<b>1</b>	<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Marco teórico</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>Planteamiento del problema</b>	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>Justificación</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>Pregunta de investigación</b>	<b>20</b>
<b>6</b>	<b>Objetivos</b>	<b>21</b>
<b>7</b>	<b>Diseño del estudio</b>	<b>23</b>
<b>8</b>	<b>Criterios de selección</b>	<b>25</b>
<b>9</b>	<b>Tamaño de la muestra y análisis estadístico</b>	<b>26</b>
<b>10</b>	<b>Definición de variables</b>	<b>26</b>
<b>11</b>	<b>Consideraciones éticas</b>	<b>27</b>
<b>12</b>	<b>Resultados</b>	<b>29</b>
<b>13</b>	<b>Discusión</b>	<b>34</b>
<b>14</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>37</b>
<b>15</b>	<b>Referencias</b>	<b>38</b>
<b>16</b>	<b>Anexos</b>	<b>41</b>

## **1. RESUMEN**

**ANTECEDENTES:** En diciembre de 2019 apareció en Wuhan, China un nuevo tipo de betacoronavirus, denominado actualmente SARS-CoV-2, agente etiológico de la enfermedad COVID-19. Al 3 de junio de 2020, la Organización Mundial de la Salud reportó 6, 287, 771 casos y 379, 941 defunciones a nivel mundial. Hasta el 15.7% de los pacientes desarrollan neumonía grave y hasta el 61.5% de los pacientes críticos fallece, siendo el síndrome de distrés respiratorio agudo y la disfunción multiorgánica las principales causas de mortalidad en este tipo de pacientes. El nivel elevado de marcadores de inflamación sugiere un síndrome de liberación de citocinas, por lo que se postula un rol preponderante dentro de la fisiopatología de COVID-19. Las citocinas son un grupo de pequeñas proteínas secretadas por las células y utilizadas para la señalización, considerándose el síndrome de secreción de citocinas un fenómeno hiperinmune. La interleucina 6 (IL-6) es una citocina que desempeña un papel fundamental en la inflamación aguda, siendo producida por la mayoría de las células del sistema inmune, dentro de sus funciones se encuentra promover proliferación y activación de linfocitos T y B, así como promover angiogénesis, metabolismo de lípidos, resistencia a insulina entre otros. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, dirigido contra el receptor humano de IL-6, se une específicamente a los receptores IL-6 solubles y unidos a membrana e inhibe la transducción de señales. Actualmente se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas en enfermedades reumatológicas. El bloqueo de la señalización dada por la IL-6, disminuye la cascada inflamatoria ocasionada por la tormenta de citocinas, permitiendo la recuperación de estos pacientes. Debido a la falta de tratamiento antiviral efectivo así como la alta mortalidad en pacientes críticos se ha propuesto el uso de dicho medicamento en pacientes con COVID-19.

**OBJETIVOS:** El objetivo general de este estudio es comparar la mortalidad entre los pacientes que recibieron tocilizumab y los que no lo recibieron que cumplieron con criterios de síndrome de liberación de citocinas asociado a la infección por SARS-CoV-2. Los objetivos específicos serán: conocer los días de estancia hospitalaria entre los grupos, conocer los días de ventilación mecánica entre los grupos, comparar la evolución clínica y bioquímica entre los grupos y establecer la relación entre el uso de tocilizumab y complicaciones infecciosas y no infecciosas

**MATERIALES Y METODOS** : Estudio retrospectivo de casos y controles dentro de una cohorte anidada en pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 corroborada por PCR-RT que recibieron atención en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Ruiz” Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social, se incluirán casos graves o críticos con datos de síndrome de liberación de citocinas dímero D  $>1,500$  ng/ml, ferritina  $>1,000$  mg/dl, PCR  $>10$  mg/dl, LDH  $>600$  mg/dl, Linfocitos  $<800$  células /  $\mu$ l y progresión de los infiltrados pulmonares  $>50\%$  en 24-48 horas por imagen radiológica ya sea radiografía de tórax o tomografía de tórax de alta resolución.

se limitará a observar mortalidad entre los dos grupos. Así mismo, solo se registrarán los laboratorios en caso de contar con ellos para valorar la respuesta del tratamiento recibido.

Se incluirán todos los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 corroborado por PCR-RT que recibieron tocilizumab y se tomará 1 control por cada caso que se incluya al estudio.

Para el análisis estadístico se utilizará el programa estadístico SPSS se realizará un análisis descriptivo para obtener medias y desviaciones estándar para los valores de IL-6 en los diferentes grupos; para comparar las variables cuantitativas con distribución normal se realizará un Análisis de Varianza (ANOVA) y Kruskal Wallis para las que no tengan distribución normal un resultado  $<0.05$  se consideró significativo. Para mostrar la relación de dos variables con distribución normal se utilizará la Correlación de Pearson, si el valor de  $r = 1$ , indica una dependencia total entre las dos variables denominada relación directa; si  $0 < r < 1$ , existe una correlación positiva; si  $r = 0$ , no existe relación lineal; si  $-1 < r < 0$ , existe una correlación negativa; si  $r = -1$ , existe una correlación negativa perfecta, el índice indica una dependencia total entre las dos variables llamada relación inversa



## 2. Marco teórico

En diciembre de 2019, varios pacientes con neumonía inexplicable aparecieron en Wuhan, China. Varios días después el virus se identificó como un nuevo coronavirus beta y se denominó oficialmente SARS-CoV-2.<sup>1</sup>

Al 3 de junio la Organización Mundial de la Salud reporta 6, 287, 771 casos confirmados de SARS-CoV2 y 379, 941 defunciones.<sup>2</sup> El 15.7% de los pacientes con COVID-19 desarrollan neumonía grave, y la tormenta de citocinas es un factor clave en la progresión de la enfermedad.<sup>3</sup> La mortalidad de los pacientes críticos va del 49 al 61.5%.<sup>4</sup>

El brote emergente de enfermedad por coronavirus (COVID-19) ha causado una pandemia global. El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y la disfunción multiorgánica se encuentran dentro de las principales causas de mortalidad en pacientes críticos con esta infección. El nivel elevado de citocinas inflamatorias sugiere un síndrome de liberación de citocinas, que juega un rol principal en la fisiopatología de COVID-19.<sup>3</sup>

Las citocinas, son un grupo de proteínas pequeñas secretadas por las células y usadas principalmente para la señalización intercelular, con una gran variedad de funciones biológicas como regulación de respuesta inmune innata, inmunidad adaptativa, hematopoyesis, crecimiento celular y diferenciación celular; así como reparación tisular por unión a receptores.<sup>5</sup> Por lo que se considera que la tormenta de citocinas es un tipo de fenómeno hiperinmune producido por el organismo en respuesta a un estímulo externo y con la consecuente liberación no controlada de citocinas que dejan lugar a inflamación sistémica.<sup>3</sup>

En 1993, Ferrara et. al. Propuso el concepto de síndrome de liberación de citocinas en la enfermedad de injerto contra huésped.<sup>6</sup> El cuál puede ser secundario a procesos como síndrome de distrés respiratorio agudo, sepsis, enfermedad injerto contra huésped, síndrome de activación de macrófago inducido por enfermedades reumáticas y linfocitosis hemofagocítica primaria y secundaria. También ha sido reportado como una complicación del uso de inmunoterapias como terapias de receptor de antígeno quimérico de células T (CAR-T). La evidencia sugiere que el

síndrome de liberación de citocinas juega un rol principal en COVID-19 severo. Niveles de interleucina-6 (IL-6), interleucina 1beta (IL-1b), proteína-1 quimio atrayente de monocitos se encuentran elevados. Además hay presencia de linfopenia severa con linfocitos T pro-inflamatorios hiperactivados con disminución de la respuesta reguladora.<sup>7</sup>

La interleucina 6 (IL-6) desempeña un papel fundamental en la inflamación aguda. Fue descubierta por Weissenbach en 1980, es un polipéptido pequeño que consta de cuatro hélices alfa. El peso molecular es de 19- 28 kD con 184 residuos de aminoácidos, generalmente en forma de monómero. El gen que codifica IL-6 se encuentra en el cromosoma 7p. Puede ser producida por casi todas las células del estroma y células del sistema inmune como los linfocitos B, los linfocitos T, macrófagos, monocitos, células dendríticas, mastocitos, fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, células mesangiales glomerulares y células tumorales. Los principales activadores de IL-6 son IL-1B y el factor de necrosis tumoral (TNF-a). En la etapa temprana de la inflamación infecciosa la IL-6 es producida por monocitos y macrófagos estimulados por receptores tipo Toll. La liberación excesiva de IL-6 puede causar síndrome de liberación de citocinas y cuanto más severo es, mayor es la concentración de IL-6. La IL-6 se une a su receptor (IL-6R) para formar un complejo y luego se une a la glicoproteína 130 del transductor de señal (gp130) para iniciar la señalización intracelular; IL-6R existe no sólo en forma unida a la membrana sino también en forma soluble (sIL-6R). En la vía de transducción de señal clásica IL-6 se une a su receptor IL-6R uniéndose a gp130, causando reacciones de inducen síntesis de proteína reactiva aguda a través de dos vías de señalización completamente diferentes. Una vía de señalización mediada por el sistema de tirosina cinasa JAK/STAT mientras que la otra esta mediada por la vía de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK)/NF-kB-IL-6.<sup>8</sup>

La IL-6 puede promover la expansión y activación de la población de linfocitos T y la diferenciación de células B, regular la respuesta de fase aguda y afectar el metabolismo de lípidos, resistencia a insulina, activación de sistema neuroendocrino. Promueve angiogénesis, diferenciación de osteoclastos y proliferación de queratinocitos y células de membrana glomerular. Promueve además la función de las células Th17, al inhibir la inducción de células T reguladoras (Treg) y promover el desarrollo de la respuesta TCD4 proinflamatoria. Es un inductor de proteína C reactiva

de fase aguda a nivel hepático que puede inducir a los hepatocitos a sintetizar dicha proteína y amiloide sérico. Sobre las células hematopoyéticas puede cooperar con otras citocinas para promover el crecimiento temprano de células madre de médula ósea, mejorando la diferenciación de células sanguíneas y promoviendo la formación de colonias. Sin embargo, también puede participar en la aparición y desarrollo de enfermedades cardiovasculares como isquemia miocárdica, aterosclerosis coronaria, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión que se acompañan de aumento anormal de niveles de IL-6.<sup>8</sup>

En los linfocitos B induce proliferación, diferenciación para producción de anticuerpos. La IL-6 es especialmente necesaria cuando las células B son activadas por un antígeno y se diferencian en anticuerpos IgM, IgG e IgA.<sup>9</sup>

La señal clásica se limita a las células (macrófagos, neutrófilos, células T) que expresan IL-6R y desempeña un papel principal. Sin embargo, cuando aumenta el nivel de IL-6 la señal se expresa ampliamente, por lo que la glucoproteína gp130 está en todas partes, dejando la activación en todas las células del organismo para mediar las reacciones proinflamatorias.<sup>3</sup>

El bloqueo de la señalización ha sido efectivo en una variedad de enfermedades crónicas y autoinmunes. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el receptor humano de interleucina 6 (IL-6) del subtipo de inmunoglobulina IgG1. Se une específicamente a los receptores IL-6 solubles y unidos a membrana e inhibe la transducción de señales. Ha sido aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil sistémica.<sup>10</sup> Aprobado por la FDA para el tratamiento de síndrome de liberación de citocinas en pacientes que han tenido pobre o inadecuada respuesta a uno o más fármacos modificadores de la enfermedad.<sup>11</sup>

La dosis de tocilizumab recomendada es de 8 mg/kg por goteo intravenoso cada 4 semanas, para adultos con artritis reumatoide, que se puede usar en combinación con metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos. Cuando hay anomalías en enzimas hepáticas, recuento de neutrófilos y de plaquetas la dosis de tocilizumab puede reducirse a 4mg/kg.<sup>11,12</sup>

Se han publicado varios modelos de predicción para el pronóstico de pacientes con COVID 19, desafortunadamente, ninguno puede recomendarse para el uso clínico hasta el momento. <sup>13</sup>

Se han evaluado los parámetros clínicos y bioquímicos para predecir el riesgo de progresión de la enfermedad en un intento por optimizar los recursos terapéuticos y obtener el mayor beneficio clínico, dentro de los que destacan los niveles de IL-6 >55 pg/ml<sup>14</sup>, amiloide sérico A >10 mg/L<sup>15</sup>, proteína C reactiva >50 mg/l<sup>18</sup> reactiva >10 mg/l <sup>16,17</sup> linfopenia < 1000 células/μl, DHL >250 UI/L<sup>19</sup>, dímero D >1μg/ml<sup>20</sup> ferritina >400 ng/ml<sup>21</sup> mientras otros lo usan cuando es >1000 ng/ml<sup>22</sup> e inclusive eosinopenia en < 25 células/μl.<sup>14</sup>

Un análisis de datos de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19 se publicó en JAMA el 7 de febrero de 2020, y el curso de la enfermedad se mostró por primera vez en pacientes fallecidos. Los recuentos de neutrófilos, los niveles de dímero D, los niveles de nitrógeno ureico en sangre y creatinina continuaron aumentando en pacientes críticos mientras que los recuentos de linfocitos disminuyeron. Se sugirió que el virus indujo un aumento en el número de neutrófilos causado por la tormenta de citocinas, lo que condujo a la activación de coagulación, hipoxia, choque y lesión renal aguda. Varios artículos publicados recientemente han analizado las características clínicas de los pacientes con COVID-19 y han encontrado consistentemente que el recuento de linfocitos se redujo significativamente, y señalaron que los niveles de IL-6 y otras citocinas in vivo (IL-10, IL-2, TNF e IFN $\gamma$ ) fueron la principal causa de la tormenta de citocinas.<sup>23</sup>

Jing y cols. estudiaron la subpoblación linfocitaria y las citocinas en sangre periférica de 40 pacientes con COVID-19 como hallazgo encontraron que IL-6 se expresaba en niveles altos y podría inducir la diferenciación de linfocitos B y la producción de anticuerpos.<sup>24</sup>

La linfocitosis hemofagocítica secundaria es un síndrome hiperinflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. En adultos se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales y ocurre en el 3.7 a 4.3% de casos de sepsis.<sup>25</sup> Las características incluyen fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia. La afectación pulmonar ocurre en 50% de los pacientes.<sup>26</sup> Un perfil de citocinas que se asemeja a la linfocitosis hemofagocítica está asociado con la gravedad de la enfermedad.<sup>27</sup>

Se ha propuesto el uso de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 6 para prevenir o tratar la tormenta de citocinas <sup>16</sup> relacionada con la progresión de los pacientes hacia el colapso cardiovascular, disfunción orgánica múltiple y muerte relacionada con el COVID-19. <sup>18</sup>

A pesar de no haber indicaciones claras para el uso de este fármaco, se han realizado varios estudios que demuestran su utilidad en cuanto a la mejoría clínica, bioquímica y radiológica, con disminución de la progresión hacia la gravedad y muerte así como la aceleración en la recuperación de los pacientes afectados por la infección debido a SARS-CoV-2. <sup>17,18, 28, 29</sup>

El tocilizumab se ha administrado tanto en etapas iniciales (primeros 7 días) <sup>29</sup> como no iniciales de la infección (tras 7 días de inicio de la sintomatología) con resultados prometedores. <sup>21,29</sup>

Se sabe que la hiperinflamación postviral inicia en la segunda semana de la enfermedad explica la gravedad de la enfermedad. <sup>17</sup>

En los estudios efectuados, el COVID-19 se ha clasificado grave si presenta cualquiera de los siguientes:  $FR \geq 30x'$ ,  $SpO_2 \leq 93\%$  al aire ambiente,  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg <sup>16</sup> y como crítica con cualquiera de los siguientes: necesidad de ventilación mecánica por falla respiratoria, presencia de choque, necesidad de ingreso a UCI o alguna otra falla orgánica.<sup>29</sup>

Todos los pacientes elegidos para la administración del fármaco tienen alteraciones en el estudio de imagen, ya sea radiografía o tomografía de tórax. <sup>16, 21, 29</sup>

Durante el periodo del 5 al 14 de febrero, en China, se realizó un estudio en pacientes con COVID-19 diagnosticados como graves o críticos: los cuales recibieron tocilizumab además del tratamiento estándar. En pocos días mejoraron los síntomas. 15 pacientes (75%) habían disminuido el requerimiento de oxígeno y 1 paciente no necesitaba suplementación. Las tomografías computarizadas manifestaron que la opacidad de las lesiones pulmonares se absorbieron en 19 pacientes (90.5%) El porcentaje de linfocitos en sangre periférica que disminuyó en 85% de los pacientes (17/20) antes del tratamiento volvió a la normalidad en 52.6% de los pacientes (10/19) al quinto día después del tratamiento. La proteína C reactiva anormalmente elevada disminuyó

significativamente en 84.2% de los pacientes. No se observaron reacciones adversas; 19 pacientes se egresaron en promedio 13.5 días después el tratamiento con tocilizumab.<sup>29</sup>

El Tocilizumab se debe reconstituir en 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% y administrarse por infusión intravenosa en 60 minutos. La dosis propuesta es de 8 mg/Kg con un máximo de 800 mg por dosis, con una dosis adicional a las 8 a 12 h en caso necesario (persistencia de fiebre).<sup>3,16,29</sup> En un estudio se empleó de forma subcutánea o intravenosa de forma indistinta sin encontrar diferencia en la mortalidad<sup>28</sup>, sin embargo, la administración subcutánea no está aprobada para el tratamiento de síndrome de liberación de citocinas.<sup>16</sup>

Debe utilizarse con precaución cuando los neutrófilos son < 2000 cél/μl, plaquetas <100 000 cél/μl, ALT o AST >1.5 veces el límite superior normal.<sup>16</sup>

En una revisión sistemática se sugiere realizar prueba para tuberculosis latente antes del inicio de tocilizumab, y en caso de ser positivo, se debe dar tratamiento para la tuberculosis previo al uso del fármaco;<sup>30</sup> sin embargo, debido a que la tasa de reactivación es muy baja o ausente, el beneficio de su administración supera el riesgo.<sup>31</sup>

La detección de hepatitis B debe realizarse previo al uso de tocilizumab, ya que dichos pacientes han sido excluidos de los ensayos clínicos.<sup>30</sup>

Las contraindicaciones para el uso de tocilizumab son transaminasemia >5 veces el límite superior normal, neutropenia < 500 células/μL, trombocitopenia < 50 000 células/μL, sepsis documentada, diverticulitis complicada ó perforación intestinal, infección cutánea, estar recibiendo terapia inmunosupresora anti-rechazo de trasplante de órgano.<sup>18</sup>

El monitoreo de seguridad de tocilizumab incluye principalmente: riesgo de infecciones graves incluyendo tuberculosis, infección bacteriana, micosis invasiva, infecciones virales y otras infecciones oportunistas que conducen a hospitalización o muerte. Si se produce una infección grave, tocilizumab debe suspenderse hasta que la infección este bajo control. Debe realizarse prueba para tuberculosis latente (PPD o Quantiferón) y si es positiva debe iniciarse el tratamiento

antes de iniciar tocilizumab. No se recomienda su uso durante el embarazo por el riesgo de defectos en la organogénesis.<sup>3</sup>

### 3. Planteamiento del problema

Actualmente el mundo vive una nueva pandemia que ha impactado y afectado no sólo la salud de la población, también ha repercutido en el ámbito laboral, social, económico y político; hasta el momento hay en el planeta 2,245,875 casos confirmados y 152,707 fallecidos, de los cuales el 20% de los pacientes se catalogan como graves, 5% críticos, con una tasa de letalidad global que oscila entre 4 y 6%. SARS CoV-2 es un virus complejo que ha logrado tomar dominio del sistema inmune del ser humano condicionando grandes estragos no sólo a nivel respiratorio, sino también en otros órganos llegando a una falla en ocasiones irreversible; desafortunadamente no se cuenta con una terapia específica efectiva que pueda eliminarlo. Bajo este precepto se han intentado múltiples estrategias que incluyen antivirales como favipiravir, remdesivir; inmunomoduladores como hidroxiquina, inmunoglobulina, plasma de pacientes convalecientes e Inhibidores de IL - 6 e IL - 1.

Desafortunadamente los estudios realizados hasta el momento muestran datos contradictorios en pro y en contra de estos manejos.

En México hasta el momento con más de 35,000 casos y alrededor de 3,000 fallecidos. Los manejos que se han utilizado en nuestro país se han basado principalmente en el uso de hidroxiquina o cloroquina, claritromicina o azitromicina, lopinavir/ritonavir y tocilizumab, actualmente sin contar con algún estudio concluyente al respecto en nuestro país. La urgencia de la crisis aunado a la alta tasa de contagio del SARS CoV - 2, ha hecho que sea necesario el uso de estos manejos con fines de investigación, sin embargo, es un hecho que se requiere mayor cantidad de evidencia para cada una de estas terapias con la finalidad de encontrar la mejor opción terapéutica para nuestros pacientes.

El virus afecta de manera importante el sistema inmune favoreciendo una cascada desorganizada y desenfrenada de las sustancias moduladoras de la inflamación; Recalcando que, aunque no se midan citocinas séricas, este se valora de manera indirecta con parámetros laboratoriales y clínicas por síndrome hiperinflamatorio, con principal característica de fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia. Por lo que en nuestro caso, la principal interrogante es ¿Cuál es la eficacia del



manejo de tocilizumab en pacientes con datos de síndrome de tormenta de citocinas inducido por SARS CoV -2?

#### **4. Justificación**

Debido a la pandemia que se inició en China en diciembre del 2019 ocasionada por el virus SARS Cov-2, se han tratado de generar diferentes líneas de manejo para tratar esta infección de las cuales nos centraremos en tocilizumab. En varios estudios se han reportado resultados en la mejora clínica e imagenológica de los pacientes que han sido candidatos a dicho manejo: esto ha generado diferentes hipótesis sobre tocilizumab, considerándolo como un manejo que podría disminuir la mortalidad en pacientes con Neumonía grave por SARS-CoV-2.

Este estudio retrospectivo de casos y controles se pretendió conocer la eficacia de tocilizumab y por tanto evaluar el desenlace clínico de los pacientes a quienes se le administró ; como es conocido la mayor descarga de citocinas se presenta en pacientes con criterios de gravedad incluyendo críticos así que por las características que el fármaco presenta se podría valorar la eficacia del mismo en estos pacientes lo que ayudará a generar información acerca de indicaciones más claras para dicho manejo, así como desenlaces clínicos y paraclínicos de pacientes con infección por SARS CoV- 2 y como resultado global disminuir la mortalidad en las personas infectadas.

## **5. Pregunta de investigación**

La pregunta de investigación de nuestro estudio fue ¿Cuál es la eficacia del manejo de tocilizumab en pacientes con datos de síndrome de tormenta de citocinas inducido por SARS CoV -2?

## **6. Objetivos**

### **Objetivo general:**

Comparar la mortalidad entre los pacientes que recibieron tocilizumab y los que no lo recibieron que cumplieron con criterios de síndrome de liberación de citocinas asociado a la infección por SARS-CoV-2.

### **Objetivos específicos:**

- Conocer los días de estancia hospitalaria entre los grupos
- Conocer los días de ventilación mecánica entre los grupos
- Comparar la evolución clínica y bioquímica entre los grupos
- Establecer la relación entre el uso de tocilizumab y complicaciones infecciosas y no infecciosas

## **7. Diseño del estudio**

### **a) Diseño de la investigación**

Estudio retrospectivo de casos y controles dentro de una cohorte anidada

### **b) Grupo de estudio:**

Pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 corroborada por PCR-RT que recibieron atención en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Ruiz" Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del Instituto Mexicano del Seguro Social, casos graves o críticos con datos de síndrome de liberación de citocinas que incluyen:

- Dímero D >1,500 ng/ml
- Ferritina >1,000 mg/dl
- PCR >10 mg/dl
- LDH >600 mg/dl
- Linfocitos <800 células /  $\mu$ l
- Progresión de los infiltrados pulmonares >50% en 24-48 horas por imagen radiológica (radiografía de tórax o tomografía de tórax de alta resolución)

### **c) Características del lugar donde se realizará el estudio:**

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Ruiz" Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Delegación sur de la Ciudad de México y del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## 8. Criterios de selección

### Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplan criterios de síndrome de liberación de citocinas
- Pacientes con neumonía por COVID-19 confirmado según los criterios de la OMS (incluida una PCR positiva de cualquier muestra; p. Ej., respiratoria, sangre, orina, heces, otros fluidos corporales) y evidenciada por radiografía de tórax o tomografía computarizada.
- Pacientes con enfermedad por COVID 19 severa o crítica.
- Género indistinto
- Mayores de 18 años
- Pacientes hospitalizados
- Consentimiento informado

### Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico descartado de infección por SARS-CoV-2 por PCR-RT
- Pacientes con infección leve o moderada por SARS-CoV-2 confirmado por PCR-RT
- Infección activa de tuberculosis.
- Sospecha de infección bacteriana, fúngica, viral u otra infección activa (además de COVID-19)
- En opinión del investigador, la progresión a la muerte es inminente e inevitable dentro de las próximas 24 horas, independientemente de la provisión de tratamientos.
- Haber recibido medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores orales (incluyendo TCZ) en los últimos 3 meses.
- Embarazo o lactancia.
- Recuento absoluto de neutrófilos (ANCA)  $<1000$  / mL en el cribado (por laboratorio local)
- Recuento de plaquetas  $<50,000$  / mL en la detección (por laboratorio local)
- Elevación de transaminasas AST o ALT  $> 5$  ULN

## **9. Tamaño de la muestra y análisis estadístico**

Se incluyeron todos los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 corroborado por PCR-RT que recibieron tocilizumab y se tomará 1 control por cada caso que se incluya al estudio.

### **Técnicas de análisis de datos**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS se realizó un análisis descriptivo para obtener medias y Desviaciones estándar para los valores de IL-6 en los diferentes grupos; para comparar las variables cuantitativas con distribución normal se realizó un Análisis de Varianza (ANOVA) y Kruskal Wallis para las que no tengan distribución normal un resultado  $<0.05$  se consideró significativo. Para mostrar la relación de dos variables con distribución normal se utilizará la Correlación de Pearson, si el valor de  $r = 1$ , indica una dependencia total entre las dos variables denominada relación directa; si  $0 < r < 1$ , existe una correlación positiva; si  $r = 0$ , no existe relación lineal; si  $-1 < r < 0$ , existe una correlación negativa; si  $r = -1$ , existe una correlación negativa perfecta, el índice indica una dependencia total entre las dos variables llamada relación inversa.

## 10. Definición de variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Caso sospechoso</b>	<p>Persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea.</p> <p>Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia / ardor faríngeo, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico.</p> <p><b>Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE), Grupo Técnico Interinstitucional del comité, cuarta reunión extraordinaria 23.03.20</b></p>	<b>Nominal, dicotómica</b>	<p><b>Caso sospechoso</b></p> <p><b>Caso descartado</b></p>
<b>Caso confirmado</b>	<p>Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE).</p> <p><b>Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE), Grupo Técnico Interinstitucional del comité, cuarta reunión extraordinaria 23.03.20</b></p>	<b>Nominal, dicotómica</b>	<p><b>Caso confirmado</b></p> <p><b>Caso sospechoso</b></p>
<b>Clasificación clínica de la gravedad de la enfermedad</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Enfermedad leve:</b> fiebre con síntomas del tracto respiratorio y otros síntomas, se puede observar neumonía en las imágenes.</li> <li><b>Enfermedad grave:</b> al cumplir con cualquiera de los siguientes: Dificultad respiratoria, frecuencia respiratoria <math>\geq 30</math> veces / min; En reposo, se refiere a la saturación de oxígeno <math>\leq 93\%</math>; Presión parcial de oxígeno en sangre arterial (<math>\text{PaO}_2</math>) / fracción inspiratoria de oxígeno (<math>\text{FiO}_2</math>) <math>\leq 300</math> mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)</li> <li><b>Enfermedad crítica:</b> aparece una de las siguientes condiciones: La insuficiencia respiratoria requiere ventilación mecánica; Se produce choque; Choque combinado con otra falla orgánica requiere tratamiento y monitorización en la UCI.</li> </ol> <p><b>Comisión Nacional de Salud de la República Popular China. Nuevo programa de diagnóstico y tratamiento de neumonía por infección por coronavirus (Versión de prueba 4)</b></p>	<p><b>Nominal</b></p> <p><b>Ordinal</b></p>	<p><b>Enfermedad leve</b></p> <p><b>Enfermedad grave</b></p> <p><b>Enfermedad crítica</b></p>
<b>Interleucina 6</b>	<p>IL-6 induce la síntesis de proteínas de fase aguda como la PCR, el amiloide A sérico, el fibrinógeno y la hepcidina en los hepatocitos. En combinación con el factor de crecimiento transformante (TGF) <math>-\beta</math>, es indispensable para la diferenciación Th17 de las células T CD4 + vírgenes. Induce la diferenciación de células T CD8 + en células T citotóxicas. Está patológicamente involucrada en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes.</p> <p>Interleucina-6 (pg / mL; rango normal 0.0–7.0)</p> <p><b>Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Nanshan Chen, Prof, MD,<sup>a,t</sup> Min Zhou, Prof, MD,<sup>e,t,t</sup> Xuan Dong, PhD,<sup>a,t</sup> Jieming Qu.</b></p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>pg / mL</p>



	<i>Lancet. 2020 15-21 February; 395(10223): 507–513.</i>		
<b>Fibrinógeno</b>	Precursor de la fibrina, el componente principal de un coágulo de fibrina	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Ferritina</b>	Es una gran proteína de 24 subunidades (mol wt 440 kDa) que consta de cadenas ligeras (L ferritina, 20 kd, gen en el cromosoma 19) y cadenas pesadas (H ferritina, 21 kd, gen en el cromosoma 11), puede almacenar hasta 4500 átomos de hierro dentro de su cavidad esférica. Posee actividad de ferroxidasa necesaria para la absorción de hierro por la molécula de ferritina. Es un reactivo de fase aguda y, junto con la transferrina y el receptor de transferrina, es un miembro de la familia de proteínas que orquesta la defensa celular contra el estrés oxidativo y la inflamación.  Ferritina sérica (ng / ml; rango normal 21.0–274.7)  <i>Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Nanshan Chen, Prof, MD,<sup>a,†</sup> Min Zhou, Prof, MD,<sup>e,†,†</sup> Xuan Dong, PhD,<sup>a,†</sup> Jieming Qu. Lancet. 2020 15-21 February; 395(10223): 507–513.</i>	Cuantitativa continua	ng/ml
<b>Dimero D</b>	Uno de los principales productos de degradación de fibrina liberados tras la escisión de la fibrina reticulada mediante plasmina. El dímero consiste en dos dominios D de monómeros de fibrina adyacentes que han sido reticulados por el factor XIII activado. Las concentraciones elevadas de dímero D en plasma indican coagulación intravascular y fibrinólisis recientes o en curso.  Dímero D (µg / L; rango normal 0.0–1.5)  <i>Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Nanshan Chen, Prof, MD,<sup>a,†</sup> Min Zhou, Prof, MD,<sup>e,†,†</sup> Xuan Dong, PhD,<sup>a,†</sup> Jieming Qu. Lancet. 2020 15-21 February; 395(10223): 507–513.</i>	Cuantitativa continua	ng/ml
Proteína C reactiva	Proteína C reactiva (mg / L; rango normal 0.0–5.0)  <i>Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Nanshan Chen, Prof, MD,<sup>a,†</sup> Min Zhou, Prof, MD,<sup>e,†,†</sup> Xuan Dong, PhD,<sup>a,†</sup> Jieming Qu. Lancet. 2020 15-21 February; 395(10223): 507–513.</i>	Cuantitativa continua	mg/L
<b>Linfocitos Linfopenia</b> /	La linfocitopenia se refiere a una disminución de los linfocitos de sangre periférica, que generalmente corresponde a <1000 linfocitos / microL en adultos.	Cuantitativa continua	Cel/mm3
<b>Fiebre</b>	Elevación de la temperatura corporal central por encima del rango diario para un individuo, es un rasgo característico de la mayoría de las infecciones, pero también se encuentra en una serie de enfermedades no infecciosas, como las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias	Cuantitativa continua	°C

**d) Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información**

La investigación se llevará a cabo en las instalaciones de la UMAE Hospital de Especialidades

Siglo XXI ubicada en la ciudad de México, en pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, seleccionados por conveniencia y con autorización del comité local de investigación en salud y de ética.

El grupo de trabajo se conformará por el investigador principal y los investigadores asociados. Para la recolección de datos se hará uso de un instrumento (anexo) elaborado acorde a los objetivos del estudio que incluye datos sociodemográficos, forma de presentación, características de la enfermedad, comorbilidades, tratamiento farmacológico, desenlace. Para determinar el síndrome de liberación de citocinas La identificación de este en enfermedad viral se puede determinar indirectamente por fiebre constante, citopenias, e hiperferritinemia, .

Se administrará tocilizumab en pacientes que cumplan los criterios de inclusión y criterios de síndrome de inflamación de citocinas y que no tengan ninguna contraindicación, la dosis se determinará de acuerdo al peso del paciente

- <80 kg : 400 mg (2 frascos de 200 mg/10ml) diluido en 100 cc de solución salina 0.9% en infusión para 1 hora
- >80 kg: 600 mg (3 frascos de 200 mg/10ml) diluido en 100 cc de solución salina 0.9% en infusión para 1 hora

A las 72 horas se solicitará control de BH, LDH, PCR, Dímero D, Ferritina y estudio de imagen (radiografía de tórax). Y se dará seguimiento en los días de hospitalización y se comparara mortalidad entre los pacientes que recibieron tocilizumab y los que no lo recibieron, así como la necesidad de inicio de ventilación mecánica. <sup>32</sup>

### **Instrumentos de recolección de datos**

Hoja de anexos

## **11. Consideraciones éticas**

La presente investigación se apega a las disposiciones contempladas en la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, donde indica que en todo ser humano que sea sometido a un estudio deberá prevalecer el criterio de respeto a la dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, y previa autorización por el comité local de investigación.

El estudio se realizó con base en la declaración de Helsinki, garantizando la confidencialidad de la información recolectada por medio de números subsecuentes que no tengan relación con los identificadores de seguridad social de los pacientes.

Se considera una investigación sin riesgo porque no se realizó ninguna intervención que afecte la integridad y privacidad de los participantes.

No existe riesgo alguno en el estudio y expone un alto beneficio para la sociedad y para el Instituto Mexicano del Seguro Social dadas las acciones terapéuticas que se pueden tomar con los resultados, esperando un impacto positivo en la morbilidad y mortalidad de la población.

## 12. RESULTADOS

Para el análisis final se incluyeron 107 pacientes, en nuestro estudio de casos y controles, todos ellos con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 por medio de estudios moleculares. Se recabaron sus expedientes clínicos durante su hospitalización para obtener los datos demográficos como edad, sexo, comorbilidades, evolución durante su hospitalización, aquellos que ameritaron ventilación mecánica invasiva, necesidad de administración de antibióticos, uso de esteroides o no, valores de reactantes fase aguda, previo y posterior a la administración de dosis del fármaco Tocilizumab.

Se realizó caracterización de los grupos que recibieron o no el tratamiento, con respecto a sus variables demográficas, obteniendo siguientes características. Con una media de edad de  $54.3 \pm 11.2$  años, el 73.8% (n=79) fueron del sexo masculino. En 53 pacientes (49.5%) se empleó Tocilizumab, y en los 54 restantes (50.5%) manejo médico habitual; las características demográficas por grupo de estudio se describen en la Tabla 1.

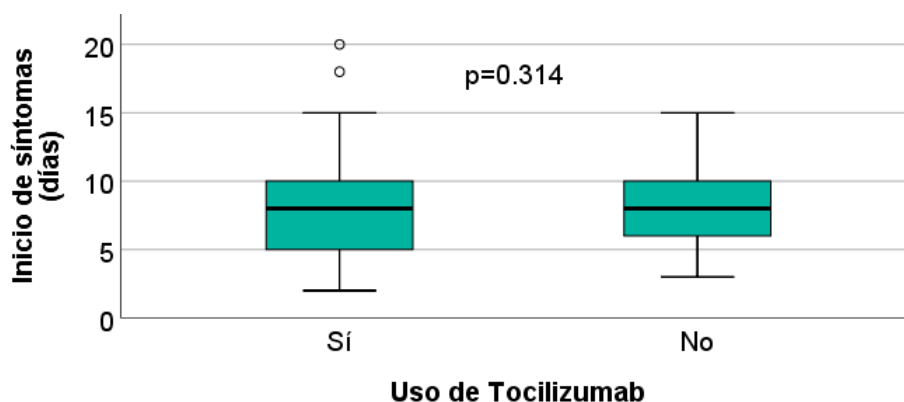
Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020.

Característica	Tocilizumab	Manejo habitual	Total	Valor de p
Sexo (n=, %)				
<b>Masculino</b>	42 (79.2)	37 (68.5)	79 (73.8)	0.207
<b>Femenino</b>	11 (20.8)	17 (31.5)	28 (26.2)	
Edad (media $\pm$ DS)	$51.4 \pm 10.6$	$57.2 \pm 11.1$	$54.3 \pm 11.2$	0.007
Peso (media $\pm$ DS)	$83 \pm 12$	$87 \pm 11$	$85 \pm 12$	0.094

### *Evaluación al ingreso*

La media de tiempo transcurrida entre el inicio de los síntomas y la obtención del diagnóstico definitivo fue de 8 días, media similar en ambos grupos (8 vs 9 días,  $p=0.314$ , Figura 1).

Figura 1. Tiempo entre el inicio de los síntomas y la obtención de diagnóstico en pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020.



Las comorbilidades se presentaron en idéntica proporción entre grupos (Tabla 2), sin embargo, fue más común que los pacientes con 2 o más comorbilidades recibieran únicamente manejo médico habitual ( $p=0.033$ ).

Tabla 2. Comorbilidades identificadas al diagnóstico en los pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020.

Comorbilidades	Tocilizumab		Manejo habitual		Total		Valor de p
	n=	%	n=	%	n=	%	
Ninguna	15	28.3%	14	25.9%	29	27.1%	0.782
HAS	9	17.0%	4	7.4%	13	12.1%	0.130
DM2	7	13.2%	2	3.7%	9	8.4%	0.077
Obesidad	6	11.3%	7	13.0%	13	12.1%	0.795
EPOC	0	0.0%	1	1.9%	1	0.9%	N/A
Psoriasis	1	1.9%	0	0.0%	1	0.9%	N/A
Miastenia	1	1.9%	0	0.0%	1	0.9%	N/A
Cardiopatía Isquémica	0	0.0%	1	1.9%	1	0.9%	N/A
2 o más	14	26.4%	25	46.3%	39	36.4%	0.033

Los puntajes de las escalas de riesgo empleadas (NEWS 2, CALL, RALE) tuvieron una media de puntajes que situaba a los pacientes como de alto riesgo, la proporción de casos por nivel de riesgo o gravedad fue similar (Tabla3).

Tabla3. Clasificación de riesgo y severidad acorde a las escalas en pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020.

Escala	Tocilizumab	Manejo habitual	Total	Valor de p
<b>NEWS 2 (Riesgo)</b>				
Medio	3	1	4	0.299
Alto	50	53	103	
<b>CALL (Riesgo)</b>				
Medio	2	0	2	0.150
Alto	51	54	105	
<b>RALE (Gravedad)</b>				
Leve	32	41	73	0.084
Moderada	21	13	34	

Kirby (Gravedad)				
Moderada	32	39	71	0.195
Severa	21	15	36	

*Paraclínicos basales y posteriores al tratamiento.*

La media global y estratificada por grupo de estudio de las variables obtenidas de la biometría hemática, química sanguínea y marcadores séricos de la inflamación se condensan en la Tabla 4.

*Tabla 4. Medias de los analitos de la biometría hemática química sanguínea y marcadores de inflamación séricos en pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020.*

Analito	Tocilizumab		Manejo habitual		Total		Valor de P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Hemoglobina (g/dL)	14.30	2.31	15.23	2.10	14.77	2.25	0.017
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /mcl)	9.48	2.82	9.97	2.53	9.73	2.67	0.281
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> /mcl)	640	214	654	191	647	202	0.760
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /mcl)	311.3	135.2	352.0	133.7	331.8	135.3	0.088
ALT (UI/L)	40	14	42	8	41	11	0.430
AST (UI/L)	39	14	41	10	40	12	0.706
Dímero D (ng/L)	4.52	5.76	4.30	5.27	4.41	5.49	0.935
Creatinina (mg/dL)	0.84	0.19	0.95	0.26	0.90	0.23	0.017
Ferritina (mcg/L)	2053	2639	1464	1084	1756	2022	0.116
Fibrinógeno (mg/dL)	741	170	738	154	740	161	0.886
DHL (UI/L)	545	230	578	247	562	238	0.590
PCR (mg/L)	18.73	9.89	17.61	8.83	18.16	9.34	0.517
Procalcitonina (ng/mL)	0.45	0.82	0.40	0.63	0.42	0.73	0.998
Albúmina (mg/dL)	3.9	4.1	3.4	.5	3.6	2.9	0.490

Las medias de los principales analitos considerados como marcadores de inflamación tomadas a las 72 de iniciado el tratamiento se resume en la tabla 5. La media de linfocitos y fibrinógeno fue mayor en el grupo que recibió Tocilizumab (880 vs 622, p=0.000; 540 vs 185, p=0.001, respectivamente), aunque la PCR fue notablemente menor en este grupo, menos del 50% de la media del grupo que no recibió el fármaco en estudio (6.54 vs 15.6, p=0.000).

*Tabla 5. Media de las determinaciones a las 72 horas de marcadores de inflamación en pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020.*

Analito	Tocilizumab		Manejo habitual		Total		Valor de P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> /mcl)	880	351	622	264	750	335	0.000
Dímero D (ng/L)	3.58	4.34	3.96	4.49	3.77	4.40	0.432
Creatinina (mg/dL)	1.62	1.90	1.38	1.27	1.50	1.61	0.755
Ferritina (mcg/L)	1770	2354	1439	1097	1603	1830	0.758
Fibrinógeno (mg/dL)	540	176	648	185	594	187	0.001
DHL (UI/L)	524	600	495	240	509	454	0.259
PCR (mg/L)	6.54	7.06	15.60	8.80	11.11	9.16	0.000

La administración de Tocilizumab logró reducciones significativas de ferritina (Figura 3), fibrinógeno (Figura 4) y PCR (Figura 5), al mismo tiempo tuvo un incremento sustancial de linfocitos (Figura 2) (Tabla 3).

Tabla 3. Diferencia de los valores basales respecto a medición a las 72 hrs en pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020.

Diferencia de los valores basales respecto a medición a las 72 hrs	Tocilizumab	Manejo habitual	Total	Valor de p
	Media	Media	Media	
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> /mcl)	239.75	-31.57	102.82	0.000
Dímero D (ng/L)	-.94	-.34	-.64	0.189
Creatinina (mg/dL)	.78	.43	.60	0.229
Ferritina (mcg/L)	-283.72	-24.44	-152.87	0.010
Fibrinógeno (mg/dL)	-200.62	-90.46	-145.03	0.000
DHL (UI/L)	-21.02	-83.44	-52.52	0.358
PCR (mg/L)	-12.19	-2.02	-7.06	0.000

Figura 2. Diferencia de linfocitos (basal - 72 hrs) por grupo de estudio en pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020.

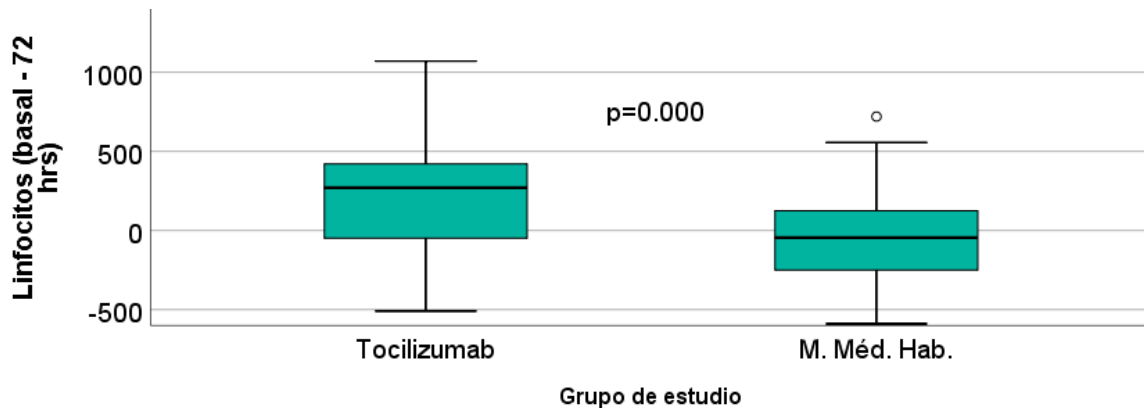


Figura 3. Diferencia de ferritina (basal - 72 hrs) por grupo de estudio en pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020.

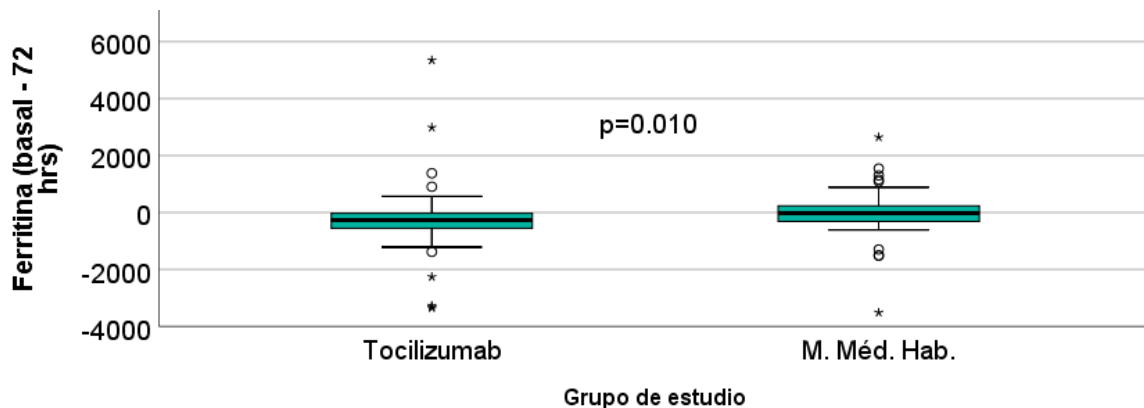


Figura 4. Diferencia de fibrinógeno (basal - 72 hrs) por grupo de estudio en pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020

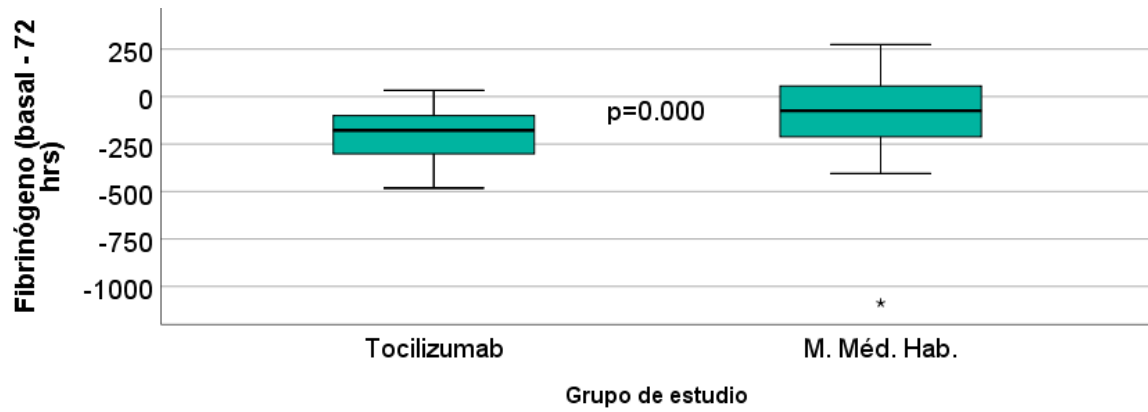
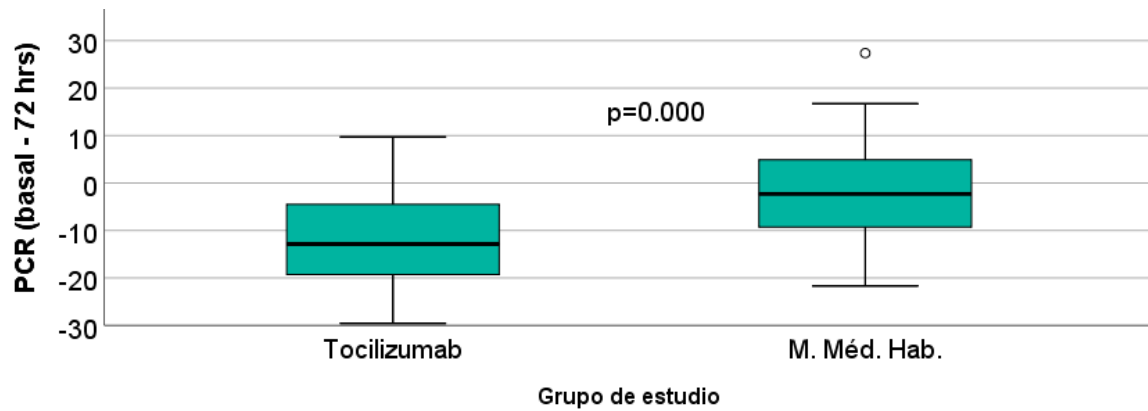


Figura 5. Diferencia de PCR (basal - 72 hrs) por grupo de estudio en pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020



### Tratamientos

Los medicamentos complementarios para el tratamiento empleados por grupo de estudio se resumen en la Figura 6. Solo el 37.4% (n=40) recibió esteroide (Figura 7).



Figura 6. Medicamentos complementarios al tratamiento por grupo de estudio en pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020.

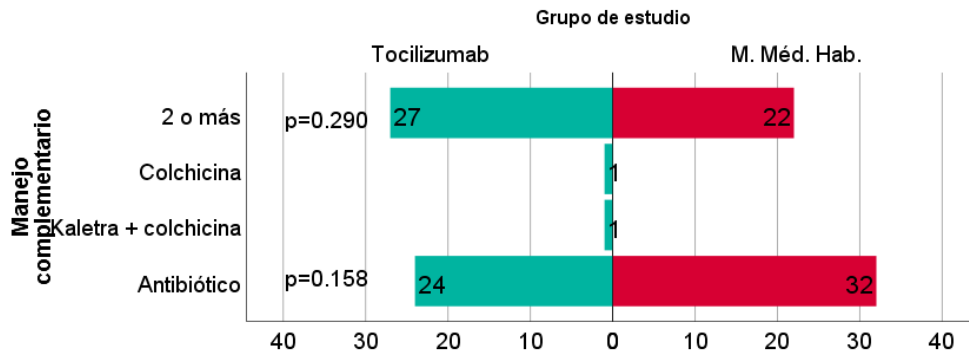
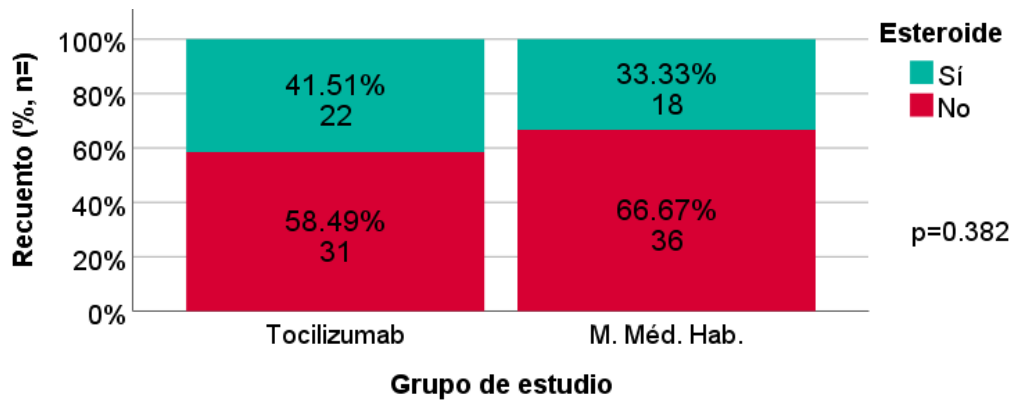


Figura 7. Uso de esteroide por grupo de estudio en pacientes con COVID-19, CMN SXXI, 2020.



Acerca de la administración de Tocilizumab, el 43.4% (n=23) de los pacientes se encontraban intubados al momento de recibir la primera dosis, y un 18.9% (n=10) hasta que se encontró extubado.

### Complicaciones

El 43.9% de los pacientes requirió ventilación mecánica, manteniéndose la proporción en similar número al discriminar por grupo de estudio (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

El 61.7% desarrolló sobreinfección bacteriana, siendo ligeramente mayor de forma no significativa en el grupo que solo recibió manejo médico habitual (52.8% vs 70.4%, p=0.062, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

### 13. DISCUSION

Fue a finales del 2019 cuando se realizó el descubrimiento y la descripción de un beta-coronavirus causal de una afección intersticial pulmonar y sistémica; este patógeno conlleva características patogénicas y gran potencial de diseminación con distribución de características de pandemia conocidas. Hasta el momento de la realización de este estudio no se habían publicado los desenlaces del estudio multicentrico RECOVERY donde se encontró beneficio de mortalidad con el uso de Tocilizumab. Previamente otros habían reportado disminución de la mortalidad hospitalaria en los grupos tratados con Tocilizumab, pero el porcentaje de pacientes sin ventilación mecánica y no críticos fue relativamente menor.<sup>33</sup>

Otros estudios importantes no demostraron diferencias en las tasas de mortalidad, por ejemplo COVACTA que no hubo diferencia de desenlace al día 28 y otros metaanálisis no reportaron beneficio significado en la mortalidad con el uso del fármaco.<sup>34</sup> El tocilizumab se empezó a utilizar para el control de la cascada de inflamación, en esta serie de casos realizamos descripción sobre las características clínicas y demográficas de los pacientes a los que se les administro este tratamiento y valoración de impacto en mortalidad como principal objetivo. Se ha encontrado predilección de la enfermedad por el sexo masculino, y se menciona incluso como factor de riesgo para una infección complicada, en nuestra serie por encima del 75% de los pacientes eran hombres, correspondiendo con las distintas publicaciones internacionales.<sup>35</sup>

Las comorbilidades a su vez presentan un papel importante en la población más afectada por los que presentan obesidad e hipertensión.

Comentamos la fase de hiperinflamación asociada a síndrome de liberación de citocinas, la cual se describe posterior a la fase de infección y replicación viral, con un aumento de citocinas inflamatorias llevando a un daño pulmonar importante y sistémico. Con importante riesgo para progresión hacia síndrome de dificultad respiratorio conllevando hacia ventilación mecánica y por ende aumento en mortalidad.

En las mediciones posteriores a la administración de Tocilizumab se observa diferencia en los valores de fibrinógeno, proteína C reactiva, ferritina mejorando el perfil inflamatorio.

Notamos que como mal pronóstico posterior a la administración sería una administración tardía. Encontramos que el 100% de los pacientes presentaban uso de antimicrobianos desde su ingreso hasta su egreso. Y la tasa de sobreinfección no hubo una tendencia mayor alguna entre los dos grupos del estudio. La fase de hiperinflamación se describe posterior a la fase de replicación viral con un aumento de citosinas inflamatorias, con consecuencia de daño pulmonar importante con un pro inflamatorio, en nuestra población se constató el aumento de marcadores de inflamación. En las mediciones posterior a la administración de Tocilizumab se vio diferencia con deshidrogenasa láctica, fibrinógeno y proteína C reactiva encontramos que si bien hubo descenso de ferritina, tenemos que considerar que la vida media de este marcador se describe de hasta 7 días.

Comentamos que hasta el 100% de los pacientes presentaban antimicrobiano a su ingreso y siguiente estadía hospitalaria, se encontró que en el seguimiento una tasa de sobreinfección bacteriana fue de 61.7%, siendo ligeramente mayor de forma no significativa en el grupo que solo recibió manejo médico habitual. El 43% de los pacientes requirió ventilación mecánica en algún punto del seguimiento. La mortalidad general fue del 43% ligeramente menor de forma no significativa entre los que recibieron Tocilizumab.

## 14. CONCLUSIONES

Con nuestro estudio podemos concluir que el Tocilizumab manejado como tratamiento para SARS COV2 grave es un anticuerpo que a nivel internacional ha demostrado mejoría de estos episodios y principalmente posibilidad de frenar respuesta inflamatoria. No podemos dar indicación o emitir recomendaciones al ser un estudio retrospectivo

Las limitaciones de nuestro estudio fueron A) Un diseño observacional sin intervenciones B) no fue multicentrico. Se presentó un grupo control de comparación , con perspectiva a futuro se puede valorar modelos de inicio de tocilizumab en la presentación temprana Con los resultados descritos en nuestro estudio concluimos que el Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que ha demostrado mejoría de los episodios de enfermedad grave y posibilidad de frenar respuesta inflamatoria , incluso en primeras horas de ventilación mecánica, en nuestra población hubo un discreto beneficio en mortalidad y mejoría de perfil inflamatorio , soportando el hecho del síndrome de liberación de citocinas. Encontramos como mal pronóstico la administración tardía del fármaco como pobre desenlace Se ha descrito fase inflamatorias y progresión de enfermedad en primeros 7 días <sup>36</sup>.

Con esta serie de casos al ser estudio retrospectivo no podemos dar una indicación o emitir recomendación, pero se encontraron resultados similares a otros estudios retrospectivos y aleatorizados del beneficio del Tocilizumab.

## 15. Referencias

1. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506
2. OMS. Situation Report-135 al 03 de junio de 2020. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200603-covid-19-sitrep-135.pdf?sfvrsn=39972feb\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200603-covid-19-sitrep-135.pdf?sfvrsn=39972feb_2)
3. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig*. 2020.
4. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 2020. May;8(5):475-481.
5. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):16-32.
6. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graftversus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc*. 1993;25(1 Pt 2):1216–17.
7. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun*. 2020;111:102452.
8. Cron, R. and Behrens, E. *Cytokine Storm Syndrome*. 1<sup>st</sup> ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2019. p-561
9. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954.

10. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):458-469.
11. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):317-328.
12. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study) *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;**77**:348-354.
13. Sperrin M, Grant SW, Peek N. Prediction models for diagnosis and prognosis in Covid-19. *BMJ.* 2020;369:m1464.
14. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25948.
15. Li H, Xiang X, Ren H, et al. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J Infect.* 2020;80(6):646-655.
16. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 May 5]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25964
17. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Med Mal Infect.* 2020;S0399-077X(20)30129-3.
18. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25897.
19. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):332-334

20. Ji D, Zhang D, Xu J, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa414.
21. Du Y, Tu L, Zhu 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.
22. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020. (published online ahead of print), 20200369.
23. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069.
24. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763
25. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:55. Published 2019 Jan 31.
26. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016;149(5):1294-1301.
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
28. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(3):529-532.Xu
29. 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.

30. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *J Clin Virol.* 2020;127:104380. doi:10.1016/j.jcv.2020.104380
31. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:8909834.
32. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19?. *J Transl Med.* 2020;18(1):164. Published 2020 Apr 14. doi:10.1186/s12967-020-02339-3
33. . Alattar, Rand et al. "Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019." *Journal of medical virology* vol. 92,10 (2020): 2042-2049.
34. Huang Y-T, Chao C-M, Lai C-C. The impact of tocilizumab on the mortality of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; 0: 1–14
35. Stefano R et al. SARS Cov2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Phsyol Rev.* Oct 2020;100(4): 1455-1466.
36. Zhang Y, Zhong Y et al. Treat 2019 novel coronavirus with IL-6 inhibitor: Are we already that far? *Drug discoveries & Therapeutics.* 2020;14(2):100-102



## 16. Anexos:

### Instrumento de recolección de datos

#### MORTALIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS SECUNDARIO A NEUMONÍA GRAVE A CRÍTICA POR SARS-COV-2 (COVID-19) TRATADOS CON TOCILIZUMAB. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Numero consecutivo \_\_\_\_\_ Fecha de registro (D/M/A): \_\_\_\_\_.

Caso: \_\_\_\_\_ Control: \_\_\_\_\_.

#### I.-Datos generales:

Nombre: \_\_\_\_\_  
Numero de afiliación: \_\_\_\_\_  
Sexo: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_  
Edad (en años): \_\_\_\_\_ Profesión/Ocupación: \_\_\_\_\_  
Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Fecha de egreso: \_\_\_\_\_

#### II.-Historia clínica:

-Tabaquismo (si/no): \_\_\_\_\_  
-Exposición a biomasa (si/no): \_\_\_\_\_  
-Etilismo (si/no): \_\_\_\_\_  
  
Comorbilidades:  
-HAS (si/no): \_\_\_\_\_ TX Uso IECAS (si/no) \_\_\_\_\_ TX Uso ARAII (si/no) \_\_\_\_\_  
-ASMA (si/no): \_\_\_\_\_ TX Uso esteroides inhalados (si/no) \_\_\_\_\_  
-EPOC (si/no): \_\_\_\_\_ TX Uso esteroides inhalados (si/no) \_\_\_\_\_  
-DM2 (si/no): \_\_\_\_\_  
-Obesidad (Si/No): \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_  
-ERC (Si/No): \_\_\_\_\_  
-VIH positivo (Si/No): \_\_\_\_\_  
-Enfermedad reumatológica (si/no) \_\_\_\_\_ cual (especifique): \_\_\_\_\_  
Tx esteroide (si/no): \_\_\_\_\_ cual (especifique nombre y dosis): \_\_\_\_\_  
Tx biológicos (si/no): \_\_\_\_\_ cual (especifique nombre y dosis): \_\_\_\_\_  
Tx inmunosupresor (si/no): \_\_\_\_\_ cual (especifique nombre y dosis): \_\_\_\_\_  
-Enfermedad hematológica (si/no) \_\_\_\_\_ cual (especifique): \_\_\_\_\_  
Tx inmunosupresor (si/no): \_\_\_\_\_ cual (especifique nombre y dosis): \_\_\_\_\_  
-Receptor de trasplante (si/no) \_\_\_\_\_ cual (especifique): \_\_\_\_\_  
Tx inmunosupresor (si/no): \_\_\_\_\_ cual (especifique nombre y dosis): \_\_\_\_\_

#### III.-Presentación clínica inicial

Fiebre (si/no): \_\_\_\_\_ Especifique pico más alto en °C: \_\_\_\_\_  
Odinofagia (si/no): \_\_\_\_\_ Rinorrea (Si/No): \_\_\_\_\_ Tos (Si/No): \_\_\_\_\_  
Anosmia (Si/No): \_\_\_\_\_ Hipogeusia (Si/No): \_\_\_\_\_  
Artralgias (Si/No): \_\_\_\_\_ Mialgias (Si/No): \_\_\_\_\_  
Disnea (si/no): \_\_\_\_\_ Dolor pleurítico (si/no): \_\_\_\_\_  
Otros (Especifique): \_\_\_\_\_

#### IV.-Laboratorios al ingreso:

Interleucina-6: _____ pg/mL.	Dimero D: _____ ug/L.
Ferritina: _____ ng/dL.	Fibrinogeno: _____ mg/dL.
Creatinina: _____ mg/dL.	HB: _____ g/dL.
Hematocrito: _____ %.	Plaquetas: _____ K/uL.
Leucocitos: _____ K/uL.	Neutrófilos: _____ K/uL. Linfocitos: _____
_____ K/uL.	
AST: _____ U/L.	ALT: _____ U/L.
DHL: _____ U/L.	PCR: _____ mg/DI
Procalcitonina: _____ ng/dL	Albumina: _____ mg/dL
PaO2: _____ mmHg	PaO2/FiO2: _____

V.-Laboratorios a las 72 horas:

Interleucina-6: _____ pg/mL.	Dimero D: _____ ug/L.	
Ferritina: _____ ng/dL.	Fibrinogeno: _____ mg/dL.	
Creatinina: _____ mg/dL.	HB: _____ g/dL.	
Hematocrito: _____ %.	Plaquetas: _____ K/uL.	
Leucocitos: _____ K/uL.	Neutrófilos: _____ K/uL.	Linfocitos: _____
_____ K/uL.		
AST: _____ U/L.	ALT: _____ U/L.	
DHL: _____ U/L.	PCR: _____ mg/DI	
Procalcitonina: _____ ng/dL	Albumina: _____ mg/dL	
PaO2: _____ mmHg	PaO2/FiO2: _____	

VI.-Evolución:

-Soporte ventilatorio: (si/no): \_\_\_\_\_

No invasivo:

Cánula nasal (Si/No): \_\_\_\_\_ Mascarilla-reservorio (Si/No): \_\_\_\_\_ FiO2: \_\_\_\_\_

Días: \_\_\_\_\_

Pronación(Si/no): \_\_\_\_\_

Invasivo (Asistencia mecánica ventilatoria:

Día de intubación: \_\_\_\_\_ Día de extubación: \_\_\_\_\_ Total de días: \_\_\_\_\_ Pronación(Si/no): \_\_\_\_\_

-Uso de vasopresor (si/no): \_\_\_\_\_ Duración (días) \_\_\_\_\_ Tipo vasopresor: \_\_\_\_\_

-Uso de TSR (si/no): \_\_\_\_\_ Duración (días) \_\_\_\_\_ Tipo TSR: \_\_\_\_\_

-Desenlace (muerte/alta): \_\_\_\_\_ Tiempo del ingreso al desenlace (en días): \_\_\_\_\_

VII.-Medicamentos/Plasma de paciente convaleciente:

Hidroxiclороquina/cloroquina (Si/No): \_\_\_\_\_ Azitromicina (Si/No): \_\_\_\_\_

Lopinavir/ritonavir (Si/No): \_\_\_\_\_

Recibió plasma de paciente convaleciente (Si/No): \_\_\_\_\_ Fecha de administración: \_\_\_\_\_

Recibió glucocorticoide durante su hospitalización: (Si/No): \_\_\_\_\_

Tipo/Dosis y duración: \_\_\_\_\_ --

VII.- Tocilizumab

Tocilizumab: (si/no): \_\_\_\_\_ Fecha de administración: \_\_\_\_\_ Peso del paciente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ kg

Dosis administrada: \_\_\_\_\_ mg No. De dosis: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES:

INICIALES DEL ENCUESTADOR: \_\_\_\_\_

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2020						2021
	Enero-Febrero	Marzo-Abril	Mayo-Junio	Julio-Agosto	Septiembre-October	Noviembre-Diciembre	Enero-Febrero
Revisión Bibliografía		XXX	XXX				
Elaboración de protocolo			XXX				
Revisión y correcciones de protocolo			XXX				
Aprobación por comité de Investigación				XXX			
Recolección de datos					XXX		
Captura de datos					XXX		
Análisis estadístico					XXX		
Elaboración de borrador						XXX	



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:

MORTALIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS SECUNDARIO A NEUMONÍA GRAVE A CRÍTICA POR SARS-COV-2 (COVID-19) TRATADOS CON TOCILIZUMAB. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio

Conocer la eficacia de tocilizumab y evaluar el desenlace clínico de los pacientes en pacientes en neumonía grave a crítica por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Procedimientos:

Posibles riesgos y molestias:

Ninguno

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Ninguno

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Ninguno

Participación o retiro:

Privacidad y confidencialidad:

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Suria Elizabeth Loza Jalil ([suria\\_loza@yahoo.com](mailto:suria_loza@yahoo.com)) Tel. 55 1856 8200

Colaboradores:

Dra. Bonilla Vázquez Raquel ([rakel162bonilla@hotmail.com](mailto:rakel162bonilla@hotmail.com)), Dra. Mergil Silva Ana Rebeca ([rbk\\_bky@hotmail.com](mailto:rbk_bky@hotmail.com)), Dr. Morales Rodríguez César Augusto ([cesarmoralesslp@hotmail.com](mailto:cesarmoralesslp@hotmail.com)), Dra. Nuñez Mireya Armendáriz Mireya

(mire\_invierno@hotmail.com) Dr. Osua Eseberre Paul (paul.osua@hotmail.com), Dra. Sánchez Escalona Daniela (dse\_12@hotmail.com), Dr. Esquivel Victoria César Manuel ([fissure\\_cez@hotmail.com](mailto:fissure_cez@hotmail.com)), Dra. Prado Rodríguez Mónica (monica.prado.md@gmail.com), Dr. Robles Abarca Yovani ([yvaroab@hotmail.com](mailto:yvaroab@hotmail.com)), Dra. Rocha González Brenda Lizette ([rochaq.brenda@hotmail.com](mailto:rochaq.brenda@hotmail.com)), Dr. Luis Gerardo Rubio Diaz (blackstrato@hotmail.com) Dr. Soler Delgado Fernando (drfernandosoler@outlook.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio