



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

**Desenlaces a veintiocho días en pacientes con COVID-19 grave o crítico tratados con tocilizumab comparados con terapia convencional.**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA INTERNA

**PRESENTA:**

Alejandra Espinosa Orantes  
Médico residente de Medicina Interna  
Matrícula: 97382355  
CURP: EIOA920609MCSSRL09  
Teléfono: (+52) 961 21 57371  
Correo electrónico: aespinoso992@gmail.com

**TUTOR PRINCIPAL:**

Dra. Megan Carolina Cerda Mancillas  
Médico Internista del Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”  
Teléfono: (+52) 84 44 80 52 21  
Correo electrónico: dramegancmi@gmail.com

**TUTOR ADJUNTO:**

Dra. Maura Estela Noyola García  
Médico Internista del Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”  
Teléfono: (+52) 55 4944 1132  
Correo electrónico: mnoyola.g@gmail.com

Ciudad de México, agosto 2021.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

DESENLACES A VEINTIOCHO DÍAS EN PACIENTES CON COVID-19 GRAVE O  
CRÍTICO TRATADOS CON TOCILIZUMAB COMPARADOS CON TERAPIA  
CONVENCIONAL



**Dra. Victoria Mendoza Zubieta**

Jefe de la División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



**Dr. Juan Carlos Anda Garay**

Profesor titular del curso  
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



**Dra. Megan Carolina Cerda Mancillas**

Tutor principal  
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



**Dra. Maura Estela Noyola García**

Tutor adjunto de tesis  
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. SERGIO SEPÁLVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFERIS 47 CI 09 015 634

Registro COMBIOÉTICA **COMBIOÉTICA 09 CI 023 2017082**

FECHA Martes, 06 de Julio de 2021

**M.E. Megan Carolina Cerda Mancillas**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Desenlaces a veintiocho días en pacientes con COVID-19 grave o crítica tratados con tocilizumab comparados con terapia convencional** 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-2021-3601-119

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, requeriré solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Frodo Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Director

**IMSS**  
EGALIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**ALUMNO:**

Apellido paterno: Espinosa    Apellido materno: Orantes    Nombre: Alejandra

Matrícula: 97382355

Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina.

Especialidad: Medicina Interna

Matrícula UNAM: 518227854

Teléfono: (+52) 961 21 5 7371

Correo electrónico: aespinosa992@gmail.com

Ubicación: Servicio de Medicina Interna. Teléfono 55 5627 6909

Residente de Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

**TUTOR DE TESIS:**

Dra. Megan Carolina Cerda Mancillas

Matrícula 98384240

Teléfono: (+52) 84 4480 5221

Ubicación: Servicio de Medicina Interna. Teléfono 55 5627 6909

Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna

**TUTOR ADJUNTO DE TESIS:**

Dra. Maura Estela Noyola García

Teléfono: (+52) 55 4944 1132

Ubicación: Servicio de Medicina Interna. Teléfono 55 5627 6909

Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Profesor del curso de Especialización en Medicina Interna.

**DATOS DE LA TESIS**

Título: Desenlaces a veintiocho días en pacientes con COVID-19 grave o crítico tratados con tocilizumab comparados con terapia convencional.

Número de páginas: 62 páginas.

Año: 2021.

Número de registro: R-2021-3601-119

# ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>6</b>
<b>Marco teórico .....</b>	<b>8</b>
<i>Introducción .....</i>	<i>8</i>
<i>Epidemiología.....</i>	<i>8</i>
<i>Patogenia y síndrome de liberación de Citocinas. ....</i>	<i>9</i>
<i>Manifestaciones clínicas .....</i>	<i>12</i>
<i>Hallazgos bioquímicos.....</i>	<i>13</i>
<i>Hallazgos por imagen .....</i>	<i>14</i>
<i>Clasificación de la enfermedad .....</i>	<i>15</i>
<i>Factores de riesgo para enfermedad grave.....</i>	<i>16</i>
Tasa de letalidad (número de defunciones por cada 100 casos confirmados) .....	18
<i>Diagnóstico .....</i>	<i>19</i>
<i>Tratamientos en la actualidad.....</i>	<i>20</i>
Tratamiento estándar o convencional.....	20
<i>Uso de tocilizumab en COVID-19 grave o crítico. ....</i>	<i>23</i>
<b>Justificación .....</b>	<b>27</b>
<b>Planteamiento del problema .....</b>	<b>28</b>
<b>Pregunta de investigación.....</b>	<b>28</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>28</b>
<b>Objetivos .....</b>	<b>29</b>
<i>Objetivo primario .....</i>	<i>29</i>
<i>Objetivos secundarios .....</i>	<i>29</i>
<b>Materiales y métodos.....</b>	<b>29</b>
<i>Diseño de estudio .....</i>	<i>29</i>
<i>Población de estudio .....</i>	<i>29</i>
<i>Lugar de realización:.....</i>	<i>30</i>
<b>Criterios de inclusión y exclusión .....</b>	<b>30</b>
<b>Definición de variables .....</b>	<b>31</b>

<b>Recursos e infraestructura .....</b>	<b>37</b>
<i>Métodos .....</i>	<i>38</i>
<i>Análisis estadístico .....</i>	<i>38</i>
<b>Análisis de resultados .....</b>	<b>38</b>
<b>Consideraciones éticas .....</b>	<b>38</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>41</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>47</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>52</b>
<b>Financiamiento .....</b>	<b>52</b>
<b>Conflicto de intereses .....</b>	<b>52</b>
<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>52</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>60</b>
<i>Cronograma de actividades .....</i>	<i>60</i>
<i>Acta del Comité Local de Investigación con dictamen de aprobado. ....</i>	<i>61</i>

# RESUMEN

## *Antecedentes*

La enfermedad emergente producida por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV2) o COVID-19, es un evento sin precedentes que alcanzó una magnitud pandémica en un corto tiempo. Los primeros casos se describieron en Wuhan, China en diciembre del 2019 como una neumonía atípica (1,2). La neumonía es la manifestación grave más frecuente y se caracteriza por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes pulmonares; sin embargo, existen diferentes categorías de gravedad de la enfermedad, para fines del presente ensayo, se incluyeron a pacientes con definición operacional de COVID-19 grave o crítico por la OMS. La infección por SARS-CoV2 grave o crítica se asocia a la activación exagerada de procesos inflamatorios con la consiguiente liberación exagerada de citocinas inflamatorias, por lo que se han evaluado fármacos biológicos que modulan vías inflamatorias específicas como la inhibición del receptor de IL-6 (IL-6R) (3), siendo tocilizumab un ejemplar (TCZ), un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión del ligando al receptor alfa de IL-6 (4). Hasta ahora, aunque la mayoría de los estudios observacionales demuestran resultados optimistas respecto al uso de tocilizumab, los ensayos aleatorizados recientemente publicados no han demostrado una clara eficacia. Resulta entonces relevante evaluar su efecto en pacientes con COVID-19 grave o crítico especialmente en un hospital de tercer nivel de atención en México, que permita identificar el potencial beneficio o riesgo asociados al tratamiento y que, a su vez, genere conocimiento para optimizar la gestión y manejo de esta enfermedad emergente.

## *Objetivos*

El objetivo primario fue determinar la mortalidad a 28 días en pacientes con COVID-19 grave o crítico, tratados con tocilizumab, comparados con terapia convencional. Los objetivos secundarios incluyeron describir las características basales de los pacientes, comparar los días de estancia intrahospitalaria y determinar la frecuencia de sobreinfección, choque e ingreso a UCI posterior al uso de tocilizumab entre los grupos de estudio.

## *Material y métodos*

Se llevó cabo un análisis secundario de un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo de cohorte de pacientes hospitalizados con COVID-19 grave o crítico atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI de diciembre 2020 a marzo 2021 comparando el efecto de tocilizumab contra terapia convencional.

## *Análisis estadístico*

Se utilizó estadística descriptiva para representar los resultados obtenidos, con cuadros y gráficos donde se muestran valores totales, medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizaron frecuencias y proporciones para las variables cualitativas. Para los datos cuantitativos se analizó la distribución con prueba de Shapiro-Wilk, y ante la distribución no normal, se resumieron con mediana y rangos



intercuartílicos. Para el análisis bivariado de cada factor con el desenlace se usó prueba de Chi cuadrada para variables categóricas y para variables cuantitativas se realizó U de Mann Whitney. Se realizó un análisis de sobrevida con curvas de Kaplan-Meier y análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox incluyendo las variables edad, sexo, comorbilidades (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus), uso de tocilizumab, ventilación mecánica al ingreso, proteína C reactiva >10mg/L, dímero D >1000 µg/mL y faringodinia. Se definió significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

### *Resultados*

Se incluyeron 32 pacientes, 16 sujetos en el grupo de tratamiento convencional y 16 sujetos en el grupo de tocilizumab; todos los seleccionados cumplieron los criterios de inclusión. Se encontraron diferencias en edad [60 (RIC 17.5) años vs 45.5 (RIC 20.5) años  $p=0.039$ ] en el grupo de tratamiento convencional y grupo de tocilizumab respectivamente, así como en el índice  $PaO_2/FiO_2$  al ingreso, siendo mayor éste en el grupo de terapia convencional (TC) [110 mmHg (RIC 60.7) vs 80 mmHg (RIC 30.2),  $p=0.003$ ]. El 65.6% de los participantes fueron hombres, no existiendo diferencia en la distribución de sexo entre los grupos. La principal comorbilidad en los pacientes con COVID-19 grave o crítico fue hipertensión arterial sistémica, en un 40.6% (N=13). La mortalidad global a los 28 días fue de 34.4% (N=11), con 4 no sobrevivientes en el grupo de TC (25.0%) vs 7 (43.8%) en el grupo TCZ ( $p=0.4508$ ). No se encontró diferencia significativa en el resto de los objetivos secundarios; respecto al grupo de TC, se encontró una mediana de 10 días de estancia (RIC 7), mientras que para el grupo TCZ se reportó fue de 14.5 (RIC 5.5),  $p=0.086$ . La presencia de complicaciones como lesión renal aguda posterior al tratamiento fue semejante en ambos grupos, con un porcentaje de aparición de 12.5% en cada grupo,  $p=1$ . Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de estado de choque o infecciones nosocomiales entre los grupos estudiados.

### *Conclusiones:*

El uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave no mostró diferencia en la mortalidad a los 28 días, en los días de estancia intrahospitalaria, frecuencia de sobreinfección, choque e ingreso a UCI, lo anterior podría ser atribuido al escaso número de pacientes incluidos, por lo tanto, los hallazgos son limitados y se requiere continuar la investigación con más estudios.

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad emergente producida por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV2) o COVID-19, es un evento sin precedentes que alcanzó una magnitud pandémica en un corto tiempo. Los primeros casos se describieron en Wuhan, China en diciembre del 2019 como una neumonía atípica, logrando la identificación del agente etiológico en poco tiempo y según la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta mayo de 2021 se han reportado más de 56 millones de casos confirmados a nivel mundial (1,2).

La COVID-19 inicialmente se catalogó como una enfermedad predominantemente pulmonar; sin embargo, a lo largo del tiempo ha aumentado el entendimiento de su fisiopatología y el alcance sistémico del virus. La enfermedad tiene un espectro amplio que va desde una fase asintomática hasta falla orgánica múltiple con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y muerte (5).

El manejo terapéutico de la COVID-19 ha sido limitado por lo que a nivel global se inició una búsqueda exhaustiva de terapias farmacológicas y no farmacológicas para mitigar la gravedad del cuadro clínico. Dentro de las terapias farmacológicas disponibles, además del tratamiento convencional o de sostén, se encuentran las terapias antivirales, anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV2, medicamentos antiinflamatorios, así como agentes inmunomoduladores. Algunos de ellos únicamente están autorizados para uso de emergencia o aún se encuentran en estudio. Los anticuerpos monoclonales inhibidores de IL-6, como tocilizumab, sarilumab y siltuximab, han sido propuestos como tratamientos prometedores y se han sometido a evaluación en múltiples ensayos controlados y aleatorizados; sin embargo, la evidencia actual con respecto a la seguridad y eficacia de su uso en pacientes con COVID-19 grave o crítico es heterogénea y limitada (3).

### EPIDEMIOLOGÍA

A finales del 2019 se identificaron casos de neumonía atípica en Wuhan, provincia china de Hubei. Los casos se propagaron rápidamente, condicionando una epidemia por toda China hasta convertirse en una pandemia. La OMS solicitó el 01 de enero del 2020 información a las autoridades chinas y se activó el Equipo de Apoyo a la Gestión de Incidentes como parte del marco de respuesta a emergencias de salud pública y en febrero de 2020, la OMS estableció la COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019. Se identificó al virus causante de la enfermedad como SARS-CoV2 por sus siglas en Inglés que se traducen como síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2, aunque inicialmente se conoció como 2019-nCoV (1). Según la

OMS, hasta mayo de 2021 se han reportado 156 496 592 casos confirmados a nivel mundial y 3 264 143 muertes asociadas a COVID-19 (2). El recuento de casos notificados puede subestimar la cifra real de COVID-19, ya que solamente una fracción de las infecciones agudas se diagnostica y notifica en nuestro país.

El 29 de febrero de 2020 se reportó en México el primer caso confirmado, siendo un caso importado desde Italia (6). Según el reporte oficial del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) para mayo de 2021 se han confirmado 2 361 874 casos, estimándose un total 2 548 676 casos, con 218 657 defunciones confirmadas asociadas a tal patología, afectando de manera similar a hombres y mujeres con un porcentaje de infección del 49.96% y 50.04%, respectivamente (7). Ante tales estadísticas, es claro que el mundo se enfrenta uno de los desafíos más importantes, en el ámbito de salud y sanidad, del siglo XXI.

### PATOGENIA Y SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS.

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario que cuentan con una envoltura o nucleocápside de glicoproteínas en punta, que le otorgan una apariencia de corona bajo el microscopio electrónico. (8). La secuenciación genómica y el análisis filogenético establecieron que el causante de COVID-19 es un betacoronavirus que pertenece al mismo subgénero del virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y tiene una relación más lejana con el virus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) (9). El virus SARS-CoV2 consta de cuatro proteínas estructurales principales: pico o spike (S), de envoltura (E), de membrana (M) y nucleocápside (N); además de 16 proteínas no estructurales y de 5 a 8 proteínas accesorias. Cada proteína consta de funciones diferentes, la proteína S se escinde en una subunidad S1 amino terminal y una subunidad S2 carboxilo terminal que es responsable de la fusión de la membrana de la célula al virus. La S1 se divide en un dominio de unión al receptor (RBD) y un dominio N-Terminal o NTD. El RBD es de fundamental importancia porque es el sitio de unión para el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que permite la entrada del virus a la célula huésped y por su parte, NTD sirve como objetivo potencial para la neutralización viral en respuesta a anticuerpos o vacunas. Los receptores ACE2 abundan en las células alveolares tipo II y en el resto del epitelio respiratorio, aunque también en otros órganos como esófago, íleon, miocardio, renales y uroteliales. La proteasa celular TMPRSS2 también cumple un papel importante como factor de entrada celular y propicia la endocitosis para la replicación viral consiguiente (8).

Aunque la infección por SARS-CoV2 se considera predominantemente una enfermedad respiratoria, puede afectar otros órganos. Siddiqui y colaboradores propusieron la clasificación de COVID-19 en 3 etapas de la enfermedad, con gravedad ascendente y hallazgos clínicos o bioquímicos únicos en cada etapa. Se estableció que la etapa I o infección temprana implicaba el periodo de incubación asociado a síntomas constitucionales

leves e inespecíficos como fiebre o tos, además el hemograma podía mostrar linfopenia y neutrofilia, sin otras alteraciones significativas. La etapa II o fase pulmonar se subdivide en IIa (sin hipoxemia) y IIb (con hipoxemia), en esta etapa se observa gran replicación viral con inflamación a nivel pulmonar importante; en la etapa II b puede encontrarse una  $PaO_2 / FiO_2 < 300$  mmHg, las imágenes pulmonares por radiografía o tomografía muestran infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado, con linfopenia importante, procalcitonina normal o baja y transaminasemia en estudios bioquímicos. Por su parte, el estadio III, grave o de hiperinflamación sistémica se caracteriza por elevación en los marcadores como proteína C reactiva, ferritina, deshidrogenasa láctica, interleucina-6 y otras Citocinas inflamatorias, con una disminución profunda en el recuento linfocitario; el dímero D, troponina y péptido natriurético tipo B pueden estar también elevados. En esta última etapa se documenta insuficiencia respiratoria, choque o incluso falla orgánica múltiple, con miocarditis o afectación sistémica (10).

Por su parte, la patogenia de la neumonía por SARS-CoV2 o COVID-19 se puede explicar en dos fases, una temprana y otra tardía. En la fase temprana existe una replicación viral importante que traduce daño tisular directo, mediado por el virus específicamente. Por su parte, la fase 2 o fase tardía consta de una respuesta inmune no controlada en el huésped que culmina en hipercitocinemia, marcadores inflamatorios elevados y daño tisular colateral con falla orgánica múltiple (11). En esta última fase las células del huésped desencadenan una respuesta inmune con reclutamiento masivo de linfocitos T, monocitos y neutrófilos que culminan en liberar citocinas como factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GN-CSF), interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12 e interferón  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ). Esta sobreactuación inmunológica provoca una respuesta inflamatoria sistémica, con aumento de la permeabilidad vascular por endotelitis gracias a la lesión viral directa e inflamación perivascular, lo que conduce a depósitos microvasculares y microtrombos, asimismo existe una desregulación del eje renina-angiotensina-aldosterona por la unión vital a los receptores ACE2 y activación de la vía calicreína-bradicinina (8). También se ha documentado que la unión viral al receptor Toll-like (TLR) produce IL-1 $\beta$ , que media la inflamación pulmonar y consiguiente fibrosis (12). Finalmente, varios estudios han analizado los perfiles de citocinas de pacientes con COVID-19 grave y sugieren que esta llamada "tormenta de citocinas" se correlacionó directamente con lesión pulmonar, falla orgánica múltiple y resultados desfavorables (13); concluyendo que esta es una condición crítica con mortalidad elevada que se atribuye a la acción de citocinas pro-inflamatorias como TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1, IL-6 e IL-18 (14). Estos hallazgos han propiciado el uso de agentes biológicos dirigidos a citocinas, como anakinra, un antagonista del receptor IL-1 o anticuerpos monoclonales que inhiben a los receptores de IL-6, como tocilizumab y sarilumab (13). Sin embargo, los ensayos controlados aleatorizados realizados hasta la fecha no han establecido efectos directos sobre mortalidad,

encontrando solamente mejoría en síntomas, hipoxemia o por imagen pulmonar (15). La IL-6 por sí sola, al ser una citocina pleiotrópica funge un papel importante en la respuesta inflamatoria y en la inmunidad adaptativa, tiene acción en la síntesis del resto de proteínas de la fase aguda inflamatoria descritas previamente, permitiendo la producción de inmunoglobulinas y así la opsonización bacteriana, además de activación del complemento (16). En el contexto de COVID-19, la hiperactivación de la vía de señalización de IL-6 puede ser inducida por la proteína S, además, en general, se conoce los betacoronavirus tienen la capacidad de inducción directa inflamatoria a través de la proteína NSP10, que conduce a su vez, a la producción excesiva de IL-8. Finalmente, un retraso en la respuesta al interferón, como mecanismo de escape viral, puede estar asociada a esta respuesta inflamatoria exacerbada (17). Esta hipercitocinemia por IL-6 se ha relacionado a un cuadro grave o crítico de COVID-19, que se fundamenta principalmente en la endotelitis, que a su vez es responsable del estado protrombótico y la formación de microtrombos, además de una respuesta inmune desregulada que conlleva a una infiltración del parénquima pulmonar por neutrófilos y monocitos (18).

Tal como se mencionó anteriormente, COVID-19 se considera predominantemente una enfermedad respiratoria pero tiene la capacidad de afectar otros sistemas como el tracto gastrointestinal, cardiovascular, renal, sistema hepatobiliar y el sistema nervioso central; explicándose la disfunción de éstos por toxicidad viral directa, isquemia por vasculitis, trombosis o respuesta inmunitaria excesiva (19). Hasta la fecha, aún se desconoce el mecanismo exacto de daño miocárdico por SARS-CoV2, se ha postulado que la presencia de receptores ACE2 en el miocardio producen citotoxicidad directa por el virus, lo que a su vez conduce a miocarditis; así mismo, la IL-6 produce miocarditis y arritmias de gravedad variable que deterioran el pronóstico. Por su parte, la evidencia de síndrome coronario agudo en pacientes con COVID-19 ha sido bien reconocida y se debe a múltiples factores, donde la hipercoagulabilidad y la liberación de citocinas tienen un papel importante (20). Por su parte, el sistema hematológico y la hemostasia, en general, se ven afectados por el virus. Se desconoce el mecanismo de la leucopenia, aunque se han postulado hipótesis como la destrucción linfocitaria directa por el virus y su unión a ACE2, apoptosis por citocinas inflamatorias e invasión viral de los órganos linfáticos. La trombocitopenia, aunque es poco común, puede deberse a la supresión plaquetaria por el virus y la formación de autoanticuerpos, así como el consumo de plaquetas por la activación de la cascada de coagulación (21). En general, la respuesta inflamatoria por citocinas es la causa principal del estado de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19; sin embargo, algunos autores la definen como multifactorial por daño directo o lesión endotelial con la posterior activación de plaquetas, monocitos, macrófagos, aumento en la expresión del factor tisular, factor de von Willebrand y factor VIII que generan trombina y propician la formación de coágulos de fibrina (22). Otros mecanismos implicados son las alteraciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la microangiopatía

mediada por complemento. Tal aparente estado hipercoagulable se ha relacionado con mayor prevalencia de eventos tromboticos arteriales o venosos como tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda, infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral isquémico y trombosis arteriales (8).

El sistema nervioso central también se ha visto afectado por SARS-CoV2 (23), el mecanismo propuesto es a través de los receptores ACE2 en el cerebro humano con la consiguiente transferencia transináptica a través de neuronas infectadas del nervio olfatorio, la infección endotelial y migración leucocitaria a través de la barrera hematoencefálica (24). El tracto gastrointestinal y el hepatobiliar también están involucrados en la COVID-19, su patogenia se fundamenta, al igual que la mayoría, en la citotoxicidad directa mediada por receptores ACE2, disbiosis intestinal y alteraciones hepáticas por daño isquémico en respuesta a la liberación de citocinas, daño hepático inducido por fármacos o descompensación de una hepatopatía preexistente (25).

Las manifestaciones renales han sido ampliamente estudiadas y su origen se explica por citotoxicidad directa, un desequilibrio en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lesión microvascular asociada al estado hiperinflamatorio inducido por citocinas y el estado protrombótico previamente explicado (26); algunos otros factores reconocidos son la hipovolemia, agentes nefrotóxicos empleados durante la hospitalización y la sepsis por microorganismos hospitalarios (8). En general, todas estos efectos virales sobre otros órganos fundamentan la gravedad del cuadro clínico y otorgan un peor pronóstico en pacientes con COVID-19 grave o crítico.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de COVID-19 varía desde una forma asintomática o paucisintomática hasta una enfermedad grave o crítica caracterizada por insuficiencia respiratoria aguda y falla orgánica múltiple por choque séptico, informándose tasas de letalidad que oscilan entre 2.3% hasta 7.5% (27). El periodo de incubación es de aproximadamente 14 días posteriores a la exposición, siendo la mayoría a los 4-5 días (28). Aunque se han observado casos en los que, hasta un 5-10% pueden desarrollar síntomas a los 14 o más días pos exposición (29). Se ha estimado que entre el 17.9% al 33.3% de los pacientes infectados permanecerán asintomáticos (30), aunque el porcentaje puede variar dependiendo de las series estudiadas, ya que algunos casos asintomáticos al diagnóstico podrán desarrollar síntomas en una mediana de cuatro días (3-7 días) (31), por lo que realmente deberían considerarse pre-sintomáticos.

Tal como lo establecen Giacomelli y colaboradores (2020), los trastornos del olfato (hiposmia o anosmia) y las alteraciones gustativas (disgeusia o ageusia) pueden ser reportados hasta en un 33.9% de los pacientes infectados a su ingreso hospitalario (32), sin que esto tenga relación con la gravedad del cuadro clínico. En

pacientes con COVID-19 grave o crítico, se han reportado signos y síntomas que confieren peor pronóstico, por ejemplo, en Italia, se documentaron cinco casos que desarrollaron síndrome de Guillain-Barré asociado a SARS-CoV2 (33). Además existen reportes de crisis convulsivas, encefalopatía metabólica-tóxica, alteraciones de la conciencia y mayor riesgo de eventos vasculares cerebrales (24).

Existe documentación sobre las manifestaciones dermatológicas cuyo porcentaje de aparición oscila entre el 0.2% al 20.4%, siendo las más comunes la erupción maculopapular en 22%, lesiones nodulares purpúreas o rojizas en regiones distales de las extremidades y urticaria en un 18% y 16%, respectivamente. También se han descrito erupciones vesiculares o *livedo reticularis* transitorio (5).

Otras disfunciones orgánicas documentadas en pacientes hospitalizados por COVID-19 grave o crítico son de origen cardíaco o renal. Los pacientes con COVID-19 grave tienen mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda, tal como lo documentan Martínez-Rojas y colaboradores (2020). Encontrándose anomalías que incluyen, además, proteinuria y hematuria (34). La presencia de lesión miocárdica también es frecuente e incluye isquemia o infarto agudo al miocardio, además de miocarditis (20). Otras manifestaciones documentadas son arritmias y shock cardiogénico, lo que a su vez se asocia a mayor mortalidad y riesgo de necesidad de ingreso a una unidad de cuidados intensivos (35). En la serie de casos de Huang y colaboradores (2020), se reportó que la troponina I hipersensible aumenta sustancialmente en pacientes con lesión cardíaca asociada al virus (36) y por ende, se relaciona a mayor mortalidad.

Las manifestaciones gastrointestinales forman parte del cuadro clínico en pacientes sintomáticos y en general, pueden encontrarse hasta en 1 de cada 5 pacientes con infección confirmada, en donde la hiporexia, diarrea, náusea o vómito y dolor abdominal fueron los síntomas más frecuentes, hasta en un 22.3%, 12.4%, 9% y 6.2%, respectivamente (37); sin documentarse mayor mortalidad en los pacientes con síntomas gastrointestinales.

#### HALLAZGOS BIOQUÍMICOS

La linfopenia es el hallazgo hematológico más común, aunque también existe trombocitopenia, leucopenia y elevación en niveles de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica y leucocitosis (8). En el ensayo de Guan y colaboradores (2020), se encontró un recuento linfocitario menor a 1500 por  $\text{mm}^3$  en un 83.2% de los casos, con una mediana de 1000 linfocitos por  $\text{mm}^3$  además de un recuento plaquetario menor a 150 000 por  $\text{mm}^3$  en un 36.2% de los casos y leucocitos en más de 10 000 por  $\text{mm}^3$  en el 5.9% (28). Aunque la proporción plasmática de linfocitos T CD4+, T CD8+ y B generalmente se encontró dentro de rangos de normalidad (27). Por su parte, Rodríguez-Morales y colaboradores (2020) reportaron concentraciones disminuidas de albúmina en un 75.8%, con concentraciones elevadas de proteína C reactiva

en un 58.3% y deshidrogenasa láctica en 57%, con aumento en la velocidad de sedimentación globular en un 41.8% (38). Al ingreso, la mayoría de los pacientes tienen niveles de procalcitonina sérica normales, tal como lo documentan Wei Xu y colaboradores (2020) en una serie de casos, en donde el 89% de los sujetos presentaron una concentración de procalcitonina menor a 0.1ng/ml (39); sin embargo, aquellos pacientes que ameritan estancia en la unidad de cuidados intensivos pueden presentar cifras más elevadas (36).

Se han encontrado concentraciones de dímero D altas, niveles de fibrinógeno elevados, con tiempos de protrombina y tromboplastina parcial prolongados en diversas series de casos (8). El tiempo de protrombina y dímero D tuvieron valores más elevados en pacientes que ameritaron estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos que los pacientes de sala general, con una mediana de 12.2 segundos y 2.4 mg/L, respectivamente (36). Otros hallazgos por laboratorio corresponden a la elevación de transaminasas, que puede aparecer del 14% al 53% de pacientes con infección por COVID-19, independientemente de la gravedad, aunque la falla hepática se ha documentado en pacientes con enfermedad grave (40). En la mayoría de los pacientes con elevación de transaminasas, el recuento fue menor a 100 U/L. En términos de inflamación, los pacientes pueden presentar elevación en la concentración de deshidrogenasa láctica hasta en un 41%, con aumento en proteína C reactiva hasta en el 67% y aumento en la velocidad de sedimentación globular en el 52%, con una proporción más elevada en pacientes con saturación periférica de oxígeno menor a 90% (27). Por su parte, se hallan niveles elevados de IL-6 e IL10 en los pacientes con COVID-19, independientemente de la gravedad, aunque la concentración supera los 20 pg/ml en aquellos pacientes con saturación periférica de oxígeno menor a 90% al ingreso (27). En general, las concentraciones plasmáticas iniciales de IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor estimulante de colonias de granulocitos y granulocitos-monocitos (G-CSF y GM-CSF), TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , proteína quimio atrayente de monocitos 1(MCP-1) y factor de crecimiento endotelial (VEGF) se encontraron elevadas en pacientes hospitalizados en sala general y en la Unidad de Cuidados Intensivos (36). Otros hallazgos bioquímicos en pacientes con COVID-19 grave o crítico son la elevación de creatina quinasa sobre 185 U/L, hiperbilirrubinemia y elevación en troponina I hipersensible sobre el percentil 99, especialmente en pacientes con alteraciones cardíacas (36).

## HALLAZGOS POR IMAGEN

Las pruebas de imagen cumplen un papel fundamental en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con COVID-19, dentro de las modalidades disponibles a nivel global, la radiografía de tórax, ecografía pulmonar y la tomografía computarizada de tórax son las más empleadas. Es de destacar que ante la variabilidad en los hallazgos por imagen, las guías nacionales e internacionales, así como el Colegio Americano de Radiología no



recomiendan el uso de tomografía de tórax como método único o prueba de primera línea para diagnóstico de COVID-19 (41).

Respecto a la radiografía de tórax, esta tiene la sensibilidad más baja para identificar casos leves o cambios pulmonares tempranos, siendo normal en las etapas iniciales de la enfermedad. Se ha reportado una sensibilidad de 69% para el diagnóstico COVID-19, estableciendo que hasta en el 20% de los pacientes puede encontrarse normal, a pesar de contar un resultado positivo por RT-PCR para SARS-CoV2 (42). Los hallazgos más comunes fueron consolidaciones u opacidades alveolares multifocales, bilaterales, periféricas y de predominio en regiones inferiores, con aumento en el porcentaje de afectación a los 10 – 12 días después del inicio de la sintomatología con el consiguiente empeoramiento clínico (8). Se han reportado casos de neumotórax espontáneo en pacientes infectados por SARS-CoV2; sin embargo es un hallazgo radiográfico infrecuente (43).

Por su parte, la tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TCAR) tiene una sensibilidad del 97% para el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2, aunque con una especificidad del 25% (44). Las imágenes típicas son consolidaciones múltiples lobulillares y subsegmentarias de forma bilateral, especialmente en pacientes críticos. Por su parte, aquellos pacientes hospitalizados en sala general mostraron opacidades bilaterales en vidrio deslustrado con áreas subsegmentarias de consolidación (36). Otros hallazgos incluyen el engrosamiento pleural o interlobulillar, junto a broncograma aéreo en un 52%, 48% y 46%, respectivamente

## CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La neumonía es la manifestación grave más frecuente y se caracteriza por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes pulmonares; sin embargo, existen diferentes categorías de gravedad de la enfermedad con criterios que pueden superponerse o variar entre las diferentes guías o ensayos clínicos, sobretudo por el estado clínico cambiante y progresivo diferente en cada paciente. El espectro clínico es amplio, por lo que el Instituto Nacional de Salud en Estados Unidos y la OMS emitieron los criterios para clasificar a COVID-19 en cinco grupos (5): infección asintomática o presintomática, enfermedad leve, enfermedad moderada o neumonía, enfermedad grave o neumonía grave y enfermedad crítica. Para fines del presente ensayo, se incluyeron a pacientes con definición operacional de COVID-19 grave o crítico, es decir, bajo las siguientes condiciones:

- Enfermedad grave o neumonía grave: Incluye adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea o taquipnea) o radiográficos, además de alguno de los siguientes datos: frecuencia respiratoria

mayor a 30 respiraciones por minuto, dificultad respiratoria grave o una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg,  $\text{SpO}_2 \leq 94\%$  al aire ambiente o infiltrados pulmonares en más del 50% (5).

- Enfermedad crítica: Se caracteriza por insuficiencia respiratoria aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) por definición, choque séptico o disfunción orgánica múltiple, que puede ocurrir aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas (5).

La OMS en su documento para el manejo clínico de la COVID-19, publicado en mayo de 2020 estableció las definiciones para el síndrome de dificultad respiratoria aguda o SIRA por sus siglas, destacando que se caracteriza por una insuficiencia respiratoria grave que no se explica por insuficiencia cardíaca o sobrecarga hídrica, de inicio reciente o en la semana siguiente a una lesión clínica conocida, con opacidades bilaterales por radiología de tórax que no puede explicarse por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar y con oxigenación deficiente, es decir, un índice  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg. Sub-clasificándose a su vez, según Berlín, en SIRA leve, moderado o grave, dependiendo del índice  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  con presión positiva al final de la espiración (PEEP) o presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP)  $\geq 5$  mmH<sub>2</sub>O (5):

- SIRA leve:  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg.
- SIRA moderado:  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg.
- SIRA grave:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg.

En países con recursos limitados en donde una  $\text{PaO}_2$  no esté disponible, puede obtenerse una relación  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ , sugiriendo SIRA cuando resulte  $\leq 315$  (45).

En tal documento también se establece la definición de sepsis o septicemia como la presencia de una disfunción orgánica aguda secundaria a una desregulación de la respuesta inmune del huésped a una infección sospechada o confirmada; mientras que choque séptico se puntualiza como la presencia de lactato sérico mayor a 2 mmol/L e hipotensión persistente que amerita vasopresores para mantener una presión arterial media  $\geq 65$  mmHg, a pesar de una reposición óptima del volumen intravascular (45).

## FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD GRAVE

Aunque la enfermedad puede tornarse hacia grave en cualquier individuo o cualquier edad, se ha demostrado que ocurre con mayor frecuencia en adultos de mayor edad y con enfermedades subyacentes, además algunas características epidemiológicas y de laboratorio también se ha clasificado como predictores de gravedad; sin embargo, la mayoría de herramientas pronósticas que se han propuesto hasta hoy en día no han sido validadas para toda la población (46).

La edad es un factor de riesgo para enfermedad grave y mortalidad. Según la CDC, la mortalidad en personas mayores de 85 años osciló entre el 10 al 27%, seguida de 3 al 11% en la población de 65 a 84 años, mientras que las personas entre 55 y 64 años tuvieron un porcentaje entre 1-3% (47). Mientras tanto, en China la tasa de letalidad fue de 14.8% en los pacientes mayores de 80 años y 8% en aquellos individuos de 70 a 79 años (48). Según el boletín estadístico publicado en septiembre 2020 por el Grupo Interinstitucional para la estimación del exceso de mortalidad, en México el grupo de edad más afectado correspondió al de 45 a 64 años, seguido por el grupo de mayores de 65 años, con un exceso de mortalidad del 62.6% y 33%, respectivamente (49).

La presencia de comorbilidades al ingreso también se ha asociado a mayor gravedad y mortalidad. La CDC en Estados Unidos publicó una lista con las comorbilidades que se han asociado a hospitalización, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, riesgo de intubación o ventilación mecánica y muerte, dentro de las que destacan cáncer, enfermedad renal crónica, neumopatía crónica, diabetes mellitus, cardiopatías (insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, cardiomiopatía o hipertensión arterial), estado de inmunocompromiso, hepatopatías, sobrepeso u obesidad, enfermedad vascular cerebral e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (50). En China, la tasa de letalidad aumentó hasta 10.5% en individuos con enfermedades cardiovasculares, 7.3% en pacientes con diabetes mellitus, 6.3% en neumopatías, 6% en hipertensión arterial y 5.6% en pacientes con diagnóstico de cáncer antes de la infección (48). En los pacientes con enfermedad renal terminal ya conocida que contraen la infección por SARS-CoV2 se ha documentado mayor mortalidad por complicaciones cardiovasculares asociadas a la infección, además de ser esta patología un factor de riesgo independiente ya conocido para desarrollar lesión renal aguda, lo que empeora el pronóstico (34).

Existen características socioeconómicas y demográficas que se han asociado también a mortalidad. En algunas cohortes se ha reportado que en hombres existe mayor riesgo de COVID-19 crítico y muerte, sobretodo en Estados Unidos (51). En Inglaterra, se documentó un índice de riesgo de muerte de 1.59 asociada a ser hombre, además se estableció también mayor riesgo de muerte en las personas afroamericanas y del sur de Asia, con un índice de riesgo de 1.48 y 1.45, respectivamente (52).

Algunos hallazgos bioquímicos han sido predictores de peores resultados. En la cohorte publicada por Wang y colaboradores (2020) en China, una disminución progresiva del recuento de linfocitos y un aumento del dímero D respecto a las cifras basales se observó en los individuos que no sobrevivieron a la infección (53). En un estudio de cohorte retrospectivo en China, se documentó mayor incidencia de trombocitopenia menor a 100 000 en pacientes con enfermedad crítica, observándose también que el aumento en el tiempo de protrombina, dímero D y productos de degradación de la fibrina se relacionaron a enfermedad crítica, con una diferencia

estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) (54). Una proporción elevada de neutrófilos sobre linfocitos (recuento de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos) y una proporción de plaquetas a linfocitos pueden fungir como indicativos de una liberación de Citocinas inflamatorias, que confiere mayor riesgo de resultados desfavorables y peor pronóstico en pacientes hospitalizados (55). Liao y colaboradores (2020), encontraron que una proporción de neutrófilos/linfocitos mayor o igual a 9 se asoció a mayor mortalidad en un análisis multivariado (54).

En otro estudio de cohorte retrospectivo, se estableció que los factores de riesgo asociados con el desarrollo de SIRA y muerte incluyen un recuento elevado de neutrófilos al ingreso, mayor concentración de deshidrogenasa láctica y dímero D (56). La CDC puntualiza que otros hallazgos bioquímicos como niveles altos de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa en suero, marcadores inflamatorios, como niveles altos de proteína C reactiva, TNF- $\alpha$  y ferritina, además de troponina, creatinina y creatina quinasa pueden estar asociados a mayor gravedad de la enfermedad (47).

Algunos factores como los niveles de ARN viral en las muestras respiratorias no han demostrado asociación estadísticamente significativa con la gravedad de la enfermedad (57). Algunas características genéticas también se han evaluado; los grupos sanguíneos O y Rh negativo pueden estar asociados a un riesgo menor de infección por SARS-CoV2 pero de enfermedad grave (58). En un estudio de asociación del genoma con enfermedad grave, se documentó que el grupo sanguíneo A mostró riesgo mayor de insuficiencia respiratoria que el resto de los grupos sanguíneos (59).

#### TASA DE LETALIDAD (NÚMERO DE DEFUNCIONES POR CADA 100 CASOS CONFIRMADOS).

Según la mayoría de los estudios observacionales realizados en China, aproximadamente el 80% de los pacientes infectados desarrollan una enfermedad leve, con una consiguiente recuperación espontánea; sin embargo, el 14% de los pacientes podrán documentar una enfermedad grave y un 6% enfermedad crítica, con una tasa de letalidad del 2.3% (28). Aunque los porcentajes pueden variar según la ubicación; en México hasta mayo 2021, según el CONACYT, el 18.74% de los casos ameritó hospitalización, mientras que el 81.26% se clasificó como enfermedad leve y requirió solamente manejo ambulatorio (7). Según la OMS, en China la tasa de letalidad osciló de 0.7 a 5.8 %, siendo mayor en Wuhan al inicio de la pandemia (60); sin embargo, en Italia se reportó una tasa de letalidad de hasta 7.2% en marzo de 2020 (61).

Hasta octubre 2020, la Organización de las Naciones Unidas documentó en la publicación del observatorio demográfico que México se encontraba en la lista de los 10 países con mayor número de defunciones por

COVID-19, con un rango de 36.1 – 104.2 defunciones por cada 100 000 habitantes (62). Por su parte, la Universidad Autónoma de México reportó en marzo de 2021 una tasa de letalidad que osciló del 5 al 17%, siendo menor en la Ciudad de México, aunque con una mortalidad de 364.1 defunciones por cada 100 000 habitantes en dicha ciudad (63).

Es de importancia destacar que en los pacientes que ameritan hospitalización por COVID-19, la proporción de enfermedad grave o crítica es mayor, con una probabilidad de morir hasta del 21% durante la hospitalización, siendo proporcionalmente mayor que los pacientes infectados por influenza (64). En un estudio de cohorte prospectivo realizado en Nueva York, se estableció que de 5278 pacientes ameritaron hospitalización, el 24.3% falleció durante la hospitalización o fue dado de alta para cuidados paliativos, así mismo, se reportó que del 23.6% de pacientes que ameritaron ventilación mecánica invasiva, el 60.4% falleció (51). Por lo tanto, establecer una tasa de mortalidad global es una tarea difícil y depende de las características individuales, así como de las demográficas y sociales de cada región.

## DIAGNÓSTICO

En la actualidad, el diagnóstico de COVID-19 debe tener un contexto clínico de sospecha y, por consiguiente, confirmación microbiológica o bien, correlación por imagen. El diagnóstico confirmatorio amerita la detección de ARN viral o antígeno de SARS-CoV2 en muestras respiratorias, siendo mejor el exudado nasofaríngeo que el faríngeo (41), aunque en general, las muestras del tracto respiratorio inferior han demostrado mejor rendimiento diagnóstico que las pruebas de la vía aérea superior, a pesar de no encontrarse ampliamente disponibles (65). Hasta ahora la prueba de diagnóstico inicial recomendada por la OMS y CDC, es la prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT, por sus siglas en Inglés: nucleic acid amplification test), comúnmente realizada por ensayo de reacción en cadena de polimerasa de transcripción reversa (RT-PCR) que detecta ARN de SARS-CoV2 en muestras del tracto respiratorio superior (66). En las recomendaciones publicadas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés), se sugiere usar RT-PCR rápida o NAAT estándar como amplificación mediada por transcripción, en lugar de NAAT isotérmica rápida (Abbott ID NOW), aunque ésta última puede ser una opción aceptable cuando no se dispone de las primeras (67). Según la CDC, pueden recolectarse muestras de hisopado nasofaríngeo, hisopo nasal de ambas fosas, hisopo nasal de cornete medio, lavado o aspirado nasal o nasofaríngeo y muestra de 1 a 5 ml de saliva (41), aunque cada una difiere en cuanto sensibilidad y especificidad. Es de relevancia destacar que a pesar de detectarse ARN viral en muestras no respiratorias, como heces o sangre, éstas tienen un papel limitado para el diagnóstico confirmatorio de COVID-19 (25,68).

Se concluye entonces que una prueba por NAAT, especialmente por RT-PCR para SARS-CoV positiva, es confirmatoria de COVID-19 y no se requieren otras pruebas diagnósticas adicionales. En general, la mayoría de las pruebas de RT-PCR gozan de una especificidad del 100%, aunque la sensibilidad puede verse afectada por el momento de la toma de la muestra y una mala técnica de muestreo (69). Usualmente puede detectarse ARN viral desde el día 1 de los síntomas y un punto máximo a los 7 días del inicio de los síntomas, tal positividad disminuye a lo largo del tiempo, aunque puede persistir más allá de 2 semanas en casos de mayor gravedad (69,70). El tiempo de positividad también depende del tipo de muestra, se ha demostrado que el aclaramiento viral puede ser más lento en muestras del tracto respiratorio inferior y en heces, siendo éstas últimas positivas de 4 a 11 días después de encontrar negatividad en las muestras nasofaríngeas, sin que esto tenga relación con la gravedad del cuadro clínico (70). En otro estudio multicéntrico se demostró la mayor positividad en pruebas de RT-PCR en muestras de lavado bronco alveolar, esputo, frotis nasal y faríngeo, con un porcentaje de positividad del 93%, 72%, 63% y 32 %, respectivamente (71).

Las pruebas que detectan algún antígeno de SARS-CoV2 pueden emplearse como alternativa a NAAT, dentro de sus ventajas se encuentra una ejecución rápida y sencilla, siendo más accesibles que las pruebas moleculares. En general se conocen menos sensibles, pero pueden ser útiles en circunstancias especiales y con una alta sospecha diagnóstica, especialmente durante los primeros cinco a siete días del inicio del cuadro clínico; sin embargo, debe tomarse en cuenta que existe la posibilidad de falsos negativos, por lo que una prueba negativa debe confirmarse mediante pruebas moleculares (41). La OMS reporta una sensibilidad del 80% y especificidad del 97%, dependiendo del tipo de prueba empleada, especificando que pueden ser más útiles en el contexto de brotes de infección por SARS-CoV2 (72).

## TRATAMIENTOS EN LA ACTUALIDAD

Al ser una enfermedad emergente, la comprensión de COVID-19 y su manejo terapéutico al principio de la pandemia era muy limitado por lo que a nivel global se inició una exhaustiva búsqueda de terapias farmacológicas y no farmacológicas para mitigar la gravedad del cuadro clínico.

### TRATAMIENTO ESTÁNDAR O CONVENCIONAL

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) y la IDSA, así como la OMS, han publicado una serie de recomendaciones para el tratamiento de pacientes con COVID-19, dependiendo de la gravedad de cuadro clínico. Por lo que en este apartado se resumirán las pautas generales de tratamiento que involucra la terapia estándar o convencional; sin embargo, debe tomarse en cuenta que cada región, incluso cada institución, norma el tratamiento general en pacientes hospitalizados.

En general, el manejo de COVID-19 incluye medidas de prevención y control de infecciones concomitantes, así como medidas de soporte, que incluye oxígeno suplementario y soporte ventilatorio cuando esté indicado, además de el tratamiento de las complicaciones más comunes de la enfermedad grave o crítica, como neumonía, insuficiencia respiratoria, sepsis y choque séptico, arritmias o miocardiopatía, lesión renal aguda, infecciones bacterianas o fúngicas sobre agregadas, tromboembolismo, entre otros (41). De acuerdo con el Panel del NIH, la terapia convencional puede incluir el tratamiento para influenza para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave o crítico (sospechado o confirmado), pues su diferenciación por clínica o imagen es difícil e imprecisa, especialmente en regiones donde prevalece en la comunidad y en el periodo de mayor incidencia, aunque se especifica que debe suspenderse la terapia antiviral si las pruebas moleculares para influenza son negativas en muestras del tracto respiratorio (73). Asimismo, se incluye la terapia farmacológica para profilaxis de tromboembolismo venoso en todos los pacientes hospitalizados, especialmente en pacientes críticamente enfermos, pues se ha documentado que existe mayor tasa de complicaciones tromboembólicas en esta población (22,74–76). Para el manejo analgésico y antipirético, se prefiere el uso de paracetamol/acetaminofén como agente antipirético y si existen indicaciones clínicas, pueden agregarse antiinflamatorios no esteroideos (AINE) al manejo médico (73).

Por su parte, para pacientes hospitalizados por COVID-19 grave o crítico, el panel de IDSA también recomienda fuertemente el uso de dexametasona (6 mg intravenoso o vía oral durante 10 días o hasta el alta) o una dosis equivalente de glucocorticoides, como 32 mg de metilprednisolona o 40 mg de prednisona (77). La OMS detalla en su guía para el manejo de COVID-19 que debe iniciarse oxigenoterapia complementaria a cualquier individuo con signos de emergencia durante la reanimación para lograr una SpO<sub>2</sub> mayor o igual a 94%, definiéndose como signos de emergencia la presencia de obstrucción de la vía aérea, respiración ausente, cianosis central, estado de choque, coma o convulsiones. Por otro lado, se describe que, en los pacientes sin datos de alarma, debe iniciarse oxígeno suplementario para alcanzar una SpO<sub>2</sub> mayor a 90%, o mayor o igual a 92-95% en mujeres embarazadas (45). En este mismo documento se pauta que deben administrarse tasas de flujo de oxígeno de acuerdo con el dispositivo empleado, es decir, debe emplearse una cánula nasal para tasas de hasta 5L/min, mascarilla tipo Venturi para tasas de flujo de 6 a 10 L/min, mascarilla con bolsa reservorio para tasas de flujo de 10 a 15 L/min. El uso de cánula nasal de alto flujo y ventilación no invasiva es controvertido pues puede aumentar el riesgo de aerosolización; sin embargo, la OMS recomienda su uso según el enfoque y política de cada institución, definiendo que debe reevaluarse a los pacientes cada 1 o 2 horas para valorar la necesidad de ventilación mecánica invasiva, asimismo se sugiere la posición decúbito prono despierto a los pacientes con COVID-19 grave que requieren oxígeno suplementario, aunque la evidencia es baja.

La OMS también establece en su documento de lineamientos generales, que los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica (signos de dificultad respiratoria, progresión rápida de la enfermedad, SpO<sub>2</sub> menor a 90% a pesar de oxígeno suplementario, pH arterial menor a 7.3, con PaCO<sub>2</sub> mayor a 50 mmHg), inestabilidad hemodinámica, fallo multiorgánico o estado mental alterado deben recibir ventilación invasiva; estableciendo que la intubación debe realizarse por personal altamente capacitado. Dentro de las recomendaciones generales descritas en este documento se establece el uso de volumen corriente bajo (4-8 ml/kg de peso predicho) con presiones inspiratorias más bajas, sugiriendo una presión meseta menor a 30 cmH<sub>2</sub>O (78). En pacientes con SIRA grave, se recomienda la aplicación de ventilación en decúbito prono, preferiblemente durante 16 horas por día (79). En entornos con acceso y amplia experiencia en la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés), la OMS considera su empleo en pacientes con hipoxemia refractaria (45).

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y la Secretaría de Salud en México publicaron el 14 de febrero de 2020, los lineamientos generales para la atención de pacientes con COVID-19; en dicho documento se establece que no se recomienda iniciar tratamientos antivirales específicos en pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV2, enfatizando que su administración debe realizarse estrictamente bajo un protocolo de investigación evaluado y aceptado por un Comité de Ética en Investigación (80). Dentro de los algoritmos internos se establece que la atención integral en pacientes hospitalizados incluye investigar sobreinfección concomitante y evaluar opciones de tratamiento según el estado de gravedad del cuadro; en caso de sospecha de co-infección bacteriana se recomienda el uso de azitromicina como primera opción de tratamiento y si se corrobora enfermedad grave, se aconseja el uso de tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular, así como inicio de corticosteroides, de preferencia dexametasona a una dosis de 6 mg al día hasta por 10 días y en caso de deterioro respiratorio, empleo de ventilación mecánica invasiva (80). Para la población estudiada para este ensayo, se siguieron los lineamientos establecidos por la institución en cuestión.

En la mayoría de los estudios clínicos, la terapia estándar o convencional ha consistido en agentes como lopinavir, corticosteroides como metilprednisolona o equivalentes, analgésicos y oxigenoterapia según lo recomendado por cada institución (81). En el Hospital de General de Massachusetts se estableció un algoritmo de tratamiento en donde se determina que en pacientes con COVID-19 grave o crítico se recomienda el uso de Remdesivir (200 mg intravenoso como dosis de carga, seguido de 100 mg intravenosos cada 24 horas, por un máximo de 5 días), además de dexametasona 6 mg intravenoso o vía oral cada 24 horas por 10 días; mientras que se sugiere el uso de tocilizumab en dosis única en pacientes con progresión clínica rápida y una concentración de proteína C reactiva mayor o igual al 75 mg/L, a pesar del uso de esteroides (82). Por otro lado,



la IDSA aconseja en sus recomendaciones generales el empleo de tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave o crítico que tienen marcadores de inflamación elevados, especialmente en el contexto de atención en la unidad de cuidados intensivos; mientras que se recomienda Remdesivir solamente en pacientes con COVID-19 grave, pero que no ameritan ventilación invasiva o ECMO (83).

### USO DE TOCILIZUMAB EN COVID-19 GRAVE O CRÍTICO.

Como se determinó anteriormente, la infección por SARS-CoV2 grave o crítica se asocia a la activación exagerada de procesos inflamatorios con la consiguiente liberación exagerada de citosinas inflamatorias, por lo que, sobre la base de tal consideración, se evaluaron una gran variedad de fármacos con propiedades inmunomoduladores, dentro de los que se incluyen fármacos sintéticos como biológicos que modulan vías inflamatorias específicas como la inhibición del receptor de IL-6 (IL-6R), del metabolismo o quimiotaxis de polímeros nucleares o la producción de JAK o TNF- $\alpha$  (3).

Dentro de la evidencia rescatada y descrita previamente, se establece que la vía de la IL-6 media una respuesta inflamatoria importante a nivel alveolar en pacientes con COVID-19, causando un daño directo al parénquima y afecta directamente la función respiratoria, por lo que, dentro de los primeros fármacos evaluados fue el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión del ligando al receptor alfa de IL-6 (4), actualmente autorizado para el tratamiento de artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil sistémica (3,84). El tocilizumab también ha demostrado su eficacia en el síndrome de liberación de citocinas inducido por linfocitos T (CAR-T), donde la IL-6 se asocia a mayor gravedad en el contexto de cáncer (16). Además de tocilizumab, existen otros inhibidores de IL-6R, como sarilumab y siltuximab, que también han sido empleados y estudiados para COVID-19, aunque con resultados poco alentadores para mejorar el estado clínico o la tasa de mortalidad (85).

Los registros iniciales de su uso en el contexto de la pandemia por COVID-19 sugieren que se probó en China, a inicios de la pandemia, con el objetivo de reducir las complicaciones pulmonares en 20 pacientes con COVID-19 grave, en este reporte, llevado a cabo por X. Xu y colaboradores (2020), su empleo se asoció a una reducción del requerimiento de oxígeno, mejoría en las lesiones por tomografía pulmonar y reducción de los niveles de proteína C reactiva; sin embargo, dentro de las deficiencias o limitaciones más importantes para este estudio destacan el número limitado de pacientes y su carácter observacional (15). En marzo de 2020, también se publicó el reporte de un caso por Cellina y colaboradores que se trató de un hombre de 64 años con COVID-19 crítico, quien recibió dos dosis de tocilizumab y se encontró reducción en parámetros de proteína C reactiva y mejoría en las imágenes por tomografía, con el consiguiente retiro de la ventilación mecánica (86).

En un metanálisis que incluyó 18 ensayos observacionales con riesgo de sesgo bajo o moderado, se rescató que tocilizumab puede tener una eficacia sobre la mortalidad, con un riesgo relativo (RR) de 0.58 (IC de 95%: 0.51-0.66;  $I^2= 2.5\%$ ), independientemente de la gravedad del cuadro clínico, aunque esto finalmente no se corroboró en los estudios controlados-aleatorizados incluidos (87). En un estudio de cohorte observacional, retrospectivo realizado en Italia y publicado por Guaraldi y colaboradores (2020), que incluyó a 1351 individuos con COVID-19 grave, se determinó que después del ajuste por sexo, edad y puntuación SOFA, el tratamiento con tocilizumab puede reducir el riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte, con un HR ajustado de 0.61 (IC 95%, 0.40 – 0.92, p: 0.020) (88). Por su parte, en la cohorte de pacientes hospitalizados con COVID-19 en España de Martínez-Sanz y colaboradores, se evidenció que el tratamiento con tocilizumab se asoció a una disminución en el riesgo de muerte e ingreso a la unidad de terapia intensiva, aunque solamente en el grupo con concentraciones de proteína C reactiva sobre 150 mg/L, sin documentarse esta asociación en pacientes con niveles inferiores al ingreso (89).

En cuanto a su uso en el contexto de COVID-19 crítico, la cohorte observacional y retrospectiva, de origen multicéntrico, publicada por Brian y colaboradores (2020), destacó una asociación entre recibir tocilizumab y una disminución en la mortalidad con un HR 0.64 (IC 95%: 0.47-0.87,  $p=0.004$ ), esto después de un análisis de regresión de Cox (90); por su parte, en otro estudio de cohorte, multicéntrico, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos, se halló que el riesgo de mortalidad hospitalaria fue menor en pacientes tratados con tocilizumab en los primeros dos días del ingreso a la unidad de cuidados intensivos, en comparación con los pacientes no tratados con tocilizumab, con un HR 0.71 (IC 95%, 0.56-0.92) (91).

Desafortunadamente no en todos los estudios aleatorizados hay resultados alentadores para el uso de tocilizumab y esto puede deberse a factores que van desde los criterios de selección para el paciente ideal, su estratificación, el estado de gravedad del cuadro clínico y el momento de la aplicación.

Dentro del ensayo fase 3 denominado COVACTA, Rosas y colaboradores (2021) incluyeron a 438 sujetos hospitalizados con COVID-19 grave, de los cuales 294 recibieron tocilizumab y 144 placebo; en este ensayo no pudo encontrarse una mejoría significativa en el estado clínico o la mortalidad a 28 días tras el uso de tocilizumab en comparación con placebo (81); asimismo, en otro ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego que incluyó 243 pacientes, se comparó tocilizumab contra placebo para prevenir necesidad de intubación o mejorar la tasa de mortalidad, sin demostrar resultados alentadores (92); sin embargo, en un metanálisis que incluyó 4 ensayos controlados y aleatorizados, se encontró una disminución potencial en el riesgo de ventilación mecánica en pacientes tratados con tocilizumab, con un RR de 0.71 (IC 95%: 0.52-0.96) (87). Este resultado también se

reprodujo en el estudio francés CORIMUNO-19 que incluyó a 131 pacientes con COVID-19 moderado o grave, en donde se encontró una reducción en el riesgo de ventilación invasiva/no invasiva en el grupo tratado con tocilizumab, aunque sin encontrar diferencia significativa en la tasa de mortalidad a 28 días (93). Por su parte, en el estudio EMPACTA, un ensayo clínico de fase 3, que incluyó a 389 pacientes que no recibían ventilación mecánica (249 en el grupo de tocilizumab y 128 en el grupo placebo), se encontró que tocilizumab puede reducir el riesgo de progresión al resultado combinado de ventilación mecánica o muerte, sin encontrar diferencia significativa en la supervivencia (94).

Por otro lado, en el ensayo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy), que incluye una gran población, se demostró que para los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, el tratamiento con tocilizumab reduce la mortalidad (mortalidad a 28 días, 31% en el grupo de tocilizumab contra 35% del grupo de terapia estándar, RR 0.85; CI 95%, 0.76-0.94;  $p=0.0028$ ), aumenta las posibilidades de un alta hospitalaria exitosa (57%, contra 50%, respectivamente; con RR 1.22; 1.12 -1.33;  $p <0.0001$ ) y reduce la posibilidad de requerir ventilación mecánica invasiva (35% contra 42%), independientemente del uso de corticosteroides (95). Fundamento sobre el cual la IDSA plantea la recomendación de emplear tocilizumab en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave o crítico con marcadores elevados de inflamación (es decir, proteína C reactiva mayor o igual a 75mg/L) a una dosis de 8mg/kg (77). Otro de los ensayos aleatorizados y controlados con resultados alentadores es el ensayo REMAP-CAP, un ensayo en curso que evalúa el resultado de tocilizumab y sarilumab en pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos, durante las primeras 24 horas; hasta ahora de los 353 pacientes asignados al grupo de tocilizumab y 48 al grupo de sarilumab, se encontró que la mediana del número de días sin soporte orgánico fue de 10 y 11 en el grupo de tocilizumab y sarilumab, respectivamente, frente a 0 en el grupo control, con una media de odds ratios acumulados ajustados de 1.64 y 1.76, respectivamente; así mismo, se encontró una mejor supervivencia a 90 días en los grupos de tocilizumab y sarilumab, arrojando una razón de riesgo de 1.61 (IC 95%, 1.25-2.008), por lo que se concluyó que en los pacientes que ameritan soporte orgánico en la unidad de cuidados intensivos, el tratamiento con antagonistas del receptor de IL-6 dentro de las primeras 24 horas de estancia, puede mejorar los resultados, incluyendo la supervivencia (96).

El momento de la aplicación es un factor importante a tomar en cuenta para los resultados; Salvarani y colaboradores (2021) realizaron un ensayo clínico prospectivo, abierto, multicéntrico y aleatorizado en Italia que incluyó a pacientes con un COVID-19 confirmado y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 200-300 mmHg, además de un fenotipo inflamatorio (fiebre y proteína C reactiva elevada), en donde no se halló beneficio alguno en la progresión de la

enfermedad en comparación con la atención estándar, aunque dentro de las debilidades principales de este ensayo se encuentra una población baja (97). Tanto el ensayo RECOVERY como REMAP-CAP demostraron eficacia en el tratamiento tras la aplicación temprana, con una mediana de dos días de hospitalización en el primero y menos de 24 horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos para el segundo, por lo que puede traducirse que el uso de tocilizumab puede ser más beneficioso tras su uso temprano (95,96).

El riesgo de infecciones secundarias había sido una de las principales preocupaciones que limitaron el uso de tocilizumab al inicio de la pandemia; sin embargo, en el metanálisis realizado por Tleyjeh y colaboradores (2020), no se determinó diferencia significativa en término de infecciones o efectos secundarios con el uso de tocilizumab en comparación con terapia estándar, aunque es de destacar que la seguridad no fue uno de los objetivos primarios a determinar en los ensayos incluidos (87). En otro metanálisis publicado por Kotak y colaboradores (2020), que incluyó 13 estudios (7 casos-controles y 6 estudios de un solo brazo), tampoco se observó diferencia significativa en el riesgo de infección secundaria entre el grupo de tocilizumab y el grupo control o de atención estándar (RR:1.29, [0.41-4.04],  $p=0.66$ ) (98). En el ensayo COVACTA se encontraron porcentajes similares de infecciones graves y efectos adversos graves en el grupo de tocilizumab y el grupo placebo (81), hallazgos compatibles también con el ensayo EMPACTA (94). Otra de las preocupaciones recientes consiste en el riesgo de perforaciones gastrointestinales que ha surgido a raíz de la publicación de reportes de casos de perforación intestinal tras el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 (99–101), eventos no reportados en estudios aleatorizados y controlados.

Tomando en cuenta todos los resultados, se han propuesto criterios de estratificación de pacientes que incluyen marcadores clínicos y bioquímicos y que a su vez permiten discriminar a los pacientes elegibles para el uso de antagonistas de IL-6 (102). En el ensayo de Martínez-Sanz y colaboradores (2020), los pacientes que se beneficiaron del uso de tocilizumab fueron aquellos con concentraciones de proteína C reactiva  $>150$  mg/dl y en el ensayo publicado por Guaraldi y colaboradores (2020), el efecto fue mayor en pacientes con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <150$  mmHg (88,89). Guillén y colaboradores (2020), encontraron que los predictores de respuesta a tocilizumab fueron sexo, puntuación SOFA, relación neutrófilos/linfocitos, índice de comorbilidad de Charlson y presión arterial sistólica, estableciendo que una puntuación más alta de SOFA y de Charlson, así como una presión arterial sistólica elevada al ingreso se relacionaron a una falta de respuesta a tocilizumab (103); sin embargo, debido a la ausencia de un grupo control comparable y la posibilidad de sesgo de selección en los pacientes tratados con tocilizumab, no puede generalizarse su uso y amerita un respaldo con ensayos clínicos aleatorizados.

Hasta ahora, aunque la mayoría de los estudios observacionales demuestran resultados optimistas respecto al uso de tocilizumab, deben reconocerse sus limitaciones inherentes; por su parte, los ensayos aleatorizados recientemente publicados sugieren un papel potencial de tocilizumab, sin embargo, no se ha demostrado una eficacia clara. El ensayo RECOVERY, como se mencionó anteriormente, es uno de los ensayos que ha informado un beneficio en el uso de tocilizumab y aunque si bien no hubo cegamiento en el paciente o el personal sanitario, la asignación al brazo de tratamiento sí fue aleatorizada; por lo tanto, puede que no exista un sesgo en la medición objetiva de la mortalidad, pero sí existe un riesgo de sesgo para los resultados subjetivos, como el deterioro clínico, por lo que los resultados deben ser tomados con cautela.

Por lo tanto, evaluar los desenlaces en pacientes con COVID-19 grave o crítico tratados con tocilizumab, en un hospital de tercer nivel de atención en México, servirá para generar conocimiento que permita optimizar la gestión y manejo de esta enfermedad emergente. Además, permitirá identificar las características clínicas basales que podrían considerarse factores predictores de respuesta favorable o desfavorable para dicho tratamiento y sus efectos a 28 días en esta población.

## JUSTIFICACIÓN

La pandemia por SARS-CoV2 aún es altamente incidente en algunas regiones del mundo, después de resultados devastadores en sus inicios ha representado una carga importante para los sistemas de salud a nivel mundial, además de que la tasa de mortalidad es elevada en los casos de enfermedad grave o crítica, especialmente en nuestro país.

A pesar de un mejor entendimiento de la enfermedad y su patogenia a lo largo del tiempo, no se ha encontrado un tratamiento efectivo y específico para pacientes con COVID-19 grave o crítico ya que los resultados obtenidos de estudios observacionales y experimentales realizados en múltiples centros han sido controversiales respecto a diversos desenlaces incluyendo los que involucran el uso de tocilizumab, de forma que actualmente no es posible su inclusión dentro de los lineamientos que guían nuestra práctica clínica diaria.

Esta patología continúa generando costos directos e indirectos elevados relacionados con su atención, de forma que es necesario contar con intervenciones eficaces y efectivas que puedan impactar en el pronóstico de los pacientes y de forma secundaria en el ámbito económico a nivel de micro y macroentorno y que pueden servir de base para modificar las políticas de salud locales e institucionales.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por SARS-CoV2 ha sido uno de los retos más grandes para la salud pública del siglo XXI; además de ser una enfermedad predominantemente respiratoria, se ha catalogado como una patología sistémica.

Según la mayoría de los estudios observacionales realizados en China, aproximadamente el 80% de los pacientes infectados desarrollan una enfermedad leve, con una consiguiente recuperación espontánea; sin embargo, el 14% de los pacientes podrán documentar una enfermedad grave y un 6% enfermedad crítica, con una tasa de letalidad del 2.3% (31). Es de importancia destacar que en los pacientes que ameritan hospitalización por COVID-19, la proporción de enfermedad grave o crítica es mayor, con una probabilidad de morir hasta del 21% durante la hospitalización (64). Dentro de la patogenia de COVID-19 grave o crítico, el síndrome de liberación de citocinas conlleva un papel importante, al ser una manifestación grave y potencialmente mortal de una enfermedad sistémica aguda que se caracteriza por daño multiorgánico y fiebre, en donde algunas citocinas, como IL-6, indican su presencia (11). Bajo esos hallazgos, los tratamientos con anticuerpos monoclonales inhibidores de IL-6, como tocilizumab, sarilumab y siltuximab, han sido propuestos como tratamientos prometedores y se han sometido a evaluación en múltiples ensayos controlados y aleatorizados; sin embargo, la evidencia actual con respecto a la seguridad y efectividad de su uso en pacientes con COVID-19 grave o crítico no es contundente (3).

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre el uso de tocilizumab comparado con tratamiento convencional y la mortalidad a 28 días en pacientes con COVID-19 grave o crítico atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## HIPÓTESIS

El uso de tocilizumab se asocia con un HR menor de 0.7 para mortalidad a 28 días comparado con tratamiento convencional en pacientes con COVID-19 grave o crítico atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar la asociación del uso de tocilizumab comparado con tratamiento convencional y la mortalidad a 28 días en pacientes con COVID-19 grave o crítico que fueron atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del periodo comprendido entre diciembre de 2020 a marzo 2021.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

Describir y comparar las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del periodo comprendido entre diciembre de 2020 a marzo 2021 que recibieron tratamiento con tocilizumab vs tratamiento convencional.

Determinar la frecuencia sobreinfección, estado de choque, lesión renal aguda e ingreso a una unidad de cuidados intensivos/ventilación mecánica invasiva, posterior a la aplicación de tocilizumab como tratamiento para COVID-19 grave o crítico.

Definir los días de estancia intrahospitalaria en pacientes tratados con tocilizumab como tratamiento para COVID-19 grave o crítico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un análisis secundario de un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo de cohorte de pacientes hospitalizados con COVID-19 grave o crítico atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI de diciembre 2020 a marzo 2021.

Por el control de la maniobra por el investigador: observacional.

Por la direccionalidad en la obtención de la información: retrolectivo.

Por la medición del fenómeno en el tiempo: longitudinal.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Objetivo: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de COVID-19 grave o crítico, con diagnóstico etiológico confirmado por RT-PCR para SARS CoV-2 obtenido de una muestra de exudado naso/orofaríngeo
  
- Elegible: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de COVID-19 grave o crítico, con diagnóstico etiológico confirmado por RT-PCR para SARS CoV-2 obtenido de una muestra de exudado naso/orofaríngeo tratados con tocilizumab y pacientes que recibieron tratamiento convencional en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI de diciembre de 2020 a marzo de 2021.
  - Grupo de tocilizumab: que hubieran recibido cualquier dosis de tocilizumab en cualquier momento de su estancia hospitalaria, además de la terapia convencional.
  - Grupo de tratamiento convencional: que hayan recibido cualquier tratamiento de soporte incluyendo oxigenoterapia, esteroides, anticoagulación, antibióticos, tromboprolifaxis u otros, excepto tocilizumab.

#### LUGAR DE REALIZACIÓN:

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

### *Criterios de inclusión*

- a) Edad igual o mayor a 18 años.
- b) Diagnóstico etiológico confirmado por RT-PCR para SARS CoV-2 obtenido de muestra de exudado naso/orofaríngeo.
- c) Casos de COVID-19 grave o crítico: signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea o taquipnea) o radiográficos, además de alguno de los siguientes datos: frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto, dificultad respiratoria grave o una  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg,  $SpO_2 \leq 94\%$  al aire ambiente o infiltrados pulmonares en más del 50%, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), choque séptico o disfunción orgánica múltiple, requerimiento de ventilación mecánica asistida

### *Criterios de exclusión*

- a) Mujeres embarazadas o durante lactancia.



- b) Pacientes con COVID-19 crítico con intubación mayor de 3 días al reclutamiento.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida
<b>Género</b>	Cualitativa dicotómica.	Conjunto de características biológicas, físicas, anatómicas, convenciones y normas sociales del comportamiento sexual del individuo(104).	Determinado por las características fenotípicas del individuo.	Femenino/masculino.
<b>Edad</b>	Cuantitativa discreta.	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la inclusión.	Registro en años según la fecha de nacimiento del individuo.	Número de años.
<b>Días de estancia intrahospitalaria</b>	Cuantitativa discreta.	Número de días efectivos que el sujeto permaneció hospitalizado.	Número de días transcurridos desde la fecha de ingreso hospitalario hasta la fecha de egreso (por cualquier razón).	Número en días.
<b>Índice tabáquico</b>	Cuantitativa discreta.	Unidad de medida por paquetes al año, que determina el consumo de tabaco del individuo.	Se determinará según la información obtenida por el médico al ingreso. Se calculará bajo la siguiente fórmula: $\frac{(a)(b)}{c}$ Donde: a) Cigarros al día b) Años fumando c)20	Número de paquetes/año.
<b>Consumo de alcohol</b>	Cualitativa dicotómica.	Antecedente de consumo de bebidas alcohólicas en cantidades que se consideran un riesgo para la salud(105).	Ausencia o presencia de consumo de alcohol a razón de $\geq 14$ bebidas estándar por semana o $\geq 196$ gramos de alcohol por semana, reportado por el sujeto o establecido en el expediente clínico.	Sí / no.
<b>Diabetes Mellitus</b>	Cualitativa dicotómica.	Enfermedad metabólica que se caracteriza por una concentración persistentemente elevada de glucosa en sangre que resulta de un defecto en la producción de insulina o resistencia a su acción(104).	Se registra según lo informado por el sujeto a su ingreso o establecido en el expediente clínico; ya sea con diagnóstico conocido y/o tratamiento establecido para Diabetes Mellitus.	Sí / no.
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Cualitativa dicotómica.	Elevación de tensión arterial sistólica $\geq 130$ mmHg y/o diastólica $\geq 80$ mmHg.	Se registra según lo informado por el sujeto a su ingreso o establecido en el expediente clínico; ya sea con diagnóstico conocido y/o tratamiento establecido con antihipertensivos de cualquier clase.	Sí / no.
<b>Cardiopatía isquémica</b>	Cualitativa dicotómica.	Enfermedad que se caracteriza por un suministro sanguíneo	Se registra según lo informado por el sujeto a su ingreso o	Sí / no.

		inadecuado al miocardio por aterosclerosis, generalmente, de las arterias coronarias epicárdicas.	establecido en el expediente clínico; ya sea con diagnóstico conocido y/o tratamiento establecido.	
<b>Enfermedad renal crónica</b>	Cualitativa dicotómica.	Enfermedad que se define como la presencia de daño renal (albuminuria $\geq 30$ mg/día o equivalente) o función renal disminuida con una tasa de filtración glomerular estimada $< 60$ ml/min/1.73m <sup>2</sup> por 3 o más meses, independientemente de la causa.	Se registra según lo informado por el sujeto a su ingreso o establecido en el expediente clínico; ya sea con diagnóstico conocido y/o tratamiento establecido.	Sí / no.
<b>Cirrosis hepática</b>	Cualitativa dicotómica.	Etapa tardía de la fibrosis hepática que se caracteriza por alteración de la anatomía hepática y formación de nódulos regenerativos. Puede encontrarse compensada o descompensada.	Se registra según lo informado por el sujeto a su ingreso o establecido en el expediente clínico; ya sea con diagnóstico conocido y/o tratamiento establecido.	Sí / no.
<b>Neumopatía crónica</b>	Cualitativa dicotómica.	Enfermedades que se caracterizan por una limitación al flujo aéreo pulmonar, de entrada, o salida. Independientemente de la causa.	Se registra según lo informado por el sujeto a su ingreso o establecido en el expediente clínico; ya sea con diagnóstico conocido y/o tratamiento establecido.	Sí / no.
<b>Muerte</b>	Cualitativa dicotómica.	Cese irreversible de la vida con el fin biológico de las capacidades del organismo(104).	Pérdida de la vida establecida en un certificado de defunción expedido por la institución en cuestión o en una nota médica que determine la fecha y hora de la defunción.	Sí / no.
<b>Índice de masa corporal</b>	Cuantitativa continua.	Relación del peso con la estatura.	Producto de peso en kilogramos/talla en metros al cuadrado, tras pesar y medir al sujeto desde su ingreso.	Número en kilogramos por metro al cuadrado (kg/m <sup>2</sup> ).
<b>Saturación periférica de oxígeno</b>	Cuantitativa discreta.	Porcentaje de oxihemoglobina.	Se determinará el porcentaje de saturación periférica de oxígeno por medio de un oxímetro digital en el dedo medio derecho o izquierdo, al ingreso hospitalario.	Número 0 – 100 %.
<b>Índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inicial</b>	Cuantitativa continua.	Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.	Se calculará el producto de la presión arterial de oxígeno sobre la fracción inspirada de oxígeno, según los datos obtenidos por la primera gasometría arterial al ingreso hospitalario del sujeto.	Número en milímetros de Mercurio (mmHg).
<b>Índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> a los 7 días</b>	Cuantitativa continua.	Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno a los 7 días de la aplicación de tocilizumab al sujeto.	Se calculará el producto de la presión arterial de oxígeno sobre la fracción inspirada de oxígeno, según los datos obtenidos por gasometría arterial a los 7 días después de la primera aplicación de tocilizumab.	Número en milímetros de Mercurio (mmHg).

<b>Dispositivo de aporte de oxígeno</b>	Cualitativa nominal.	Dispositivo que se utiliza para lograr una saturación arterial periférica de oxígeno superior a 92%.	Se determinará según lo establecido en la nota de ingreso hospitalario. Dentro las opciones del centro hospitalario se encuentran cánula nasal simple, mascarilla reservorio, tienda facial, cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica invasiva.	Cánula nasal simple. Mascarilla reservorio. Tienda facial. Cánula nasal de alto flujo. Ventilación mecánica invasiva.
<b>Ventilación mecánica invasiva</b>	Cualitativa dicotómica.	Soporte mecánico ventilatorio que se otorga por medio de un tubo orotraqueal o mediante cánula de traqueostomía.	Se determinará según lo establecido en la nota de ingreso hospitalario.	Sí / no.
<b>Sobreinfección</b>	Cualitativa dicotómica.	Infección documentada por medio de métodos clínicos, microbiológicos o por imagen, en un sujeto con diagnóstico de infección previamente establecido. Independientemente de tratarse de virus, bacterias u hongos.	Se obtendrá la información según lo establecido en el expediente clínico electrónico, por resultados del laboratorio de microbiología o hallazgos por imagen durante los primeros 28 días posteriores a la primera aplicación de tocilizumab.	Sí / no.
<b>Choque séptico</b>	Cualitativa dicotómica.	Estado de choque distributivo que se caracteriza por hipoxia celular y tisular por disminución en la entrega de oxígeno, mayor consumo, anomalías en su utilización o la combinación de ellas, condicionado por una respuesta del huésped inadecuada a una infección sospechada o documentada. Definiéndose como el uso de vasopresores, para mantener una cifra arterial media $\geq 65$ mmHg, y lactato mayor a 2 mmol/L.	Se obtendrá la información según lo establecido en el expediente clínico electrónico por el/los médicos del centro hospitalario en los primeros 28 días posteriores a la primera aplicación de tocilizumab. Definiéndose como el uso de vasopresores, para mantener una cifra arterial media $\geq 65$ mmHg, y lactato mayor a 2 mmol/L en el contexto de una infección sospechada o documentada.	Sí / no.
<b>Bacteriemia</b>	Cualitativa dicotómica.	Presencia de bacterias patógenas en el torrente sanguíneo, independientemente del origen(104).	Se obtendrá la información según lo establecido en el expediente clínico electrónico o por resultados del laboratorio de microbiología (hemocultivos centrales y/o periféricos) durante los primeros 28 días posteriores a la primera aplicación de tocilizumab.	Sí / no.
<b>Meningitis/encefalitis</b>	Cualitativa dicotómica.	Proceso infeccioso del sistema nervioso central por un agente/agentes patógenos(104) (virus, hongos, bacterias) documentada por aislamiento microbiológico, sospecha clínica o radiológica.	Se obtendrá la información según lo establecido en el expediente clínico electrónico o por resultados del laboratorio de microbiología (aislamientos o evidencia de infección en líquido cefalorraquídeo) durante los primeros 28 días posteriores a la primera aplicación de tocilizumab.	Sí / no.

<b>Endocarditis aguda infecciosa</b>	Cualitativa dicotómica.	Inflamación aguda del endocardio de etiología infecciosa(104).	Se obtendrá la información según lo establecido en el expediente clínico electrónico o por resultados del laboratorio de microbiología, definiéndose por criterios de Duke modificados, durante los primeros 28 días posteriores a la primera aplicación de tocilizumab.	Sí / no.
<b>Neumonía sobreagregada.</b>	Cualitativa dicotómica.	Inflamación pulmonar causada por alguna infección por bacterias u hongos en un paciente con diagnóstico confirmado de COVID-19.	Se extraerá la información según lo establecido en el expediente clínico electrónico o por resultados del laboratorio de microbiología (cultivos de esputo o aspirado traqueal) durante los primeros 28 días posteriores a la primera aplicación de tocilizumab. Se sospechará en los pacientes con un síndrome clínicamente compatible y demostración por imagen, además de aislamiento microbiológico.	Sí / no.
<b>Infección nosocomial</b>	Cualitativa dicotómica.	Infecciones relacionadas con el sistema sanitario y la asistencia de pacientes durante la hospitalización o ambulatorios. Deben ser adquiridas durante la estancia hospitalaria, descartándose su presencia o incubación al ingreso hospitalario(106).	Se definen como las infecciones de cualquier sitio que ocurren más de 48 horas posteriores al ingreso hospitalario. Se buscará la información en el expediente clínico electrónico o por resultados del laboratorio de microbiología durante los primeros 28 días posteriores a la primera aplicación de tocilizumab.	Sí / no.
<b>Agente etiológico</b>	Cualitativa nominal.	Agente infeccioso aislado en cualquier muestra disponible que sea el causal de la infección correspondiente.	Determinado según el reporte oficial de los cultivos realizados desde cualquier muestra.	Sin aislamiento. <i>Staphylococcus aureus.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Escherichia coli.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii.</i>

				<i>Cándida albicans.</i> <i>Cándida auris.</i> <i>Cándida glabrata.</i> Otros.
<b>Dosis acumulada de tocilizumab</b>	Cuantitativa discreta.	Dosis total de tocilizumab, en miligramos, aplicada al paciente durante su estancia intrahospitalaria.	Se obtendrá información del reporte médico u hojas de enfermería para establecer la dosis total de tocilizumab aplicada al sujeto durante la hospitalización.	Número en miligramos (mg).
<b>RT-PCR SARS-CoV2</b>	Cualitativa dicotómica.	Prueba para detección directa de ARN de SARS CoV2 mediante una prueba de amplificación de ácido nucleico. Se abrevia por sus siglas en inglés que traducen prueba de reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa. Debe ser analizado en muestras de tracto respiratorio superior, es decir, exudado naso/orofaríngeo o aspirado traqueal.	Resultado de la prueba RT-PCR para SARS CoV2 obtenido por exudado naso/orofaríngeo, disponible en la base de datos Nacional.	Positivo/negativo.
<b>Hemoglobina basal</b>	Cuantitativa continua.	Proteína transportadora de oxígeno y dióxido de carbono a nivel sanguíneo(104).	Cuantificación de hemoglobina en el reporte de citometría hemática basal, es decir, previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en gramos por decilitro (g/dL).
<b>Leucocitos basales</b>	Cuantitativa continua.	Células que conforman el sistema inmunitario y que se encuentran en el torrente sanguíneo (linfocitos B, linfocitos T, monocitos y macrófagos, granulocitos)(104).	Cuantificación de leucocitos en el reporte de citometría hemática basal, es decir, previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número por $10^3$ células por microlitro ( $10^3/\mu\text{L}$ ).
<b>Neutrófilos absolutos basales</b>	Cuantitativa continua.	Tipo de leucocitos que intervienen en la respuesta del organismo a las infecciones y que presentan granulaciones citoplasmáticas que se tiñen por colorantes neutros.	Número total de neutrófilos en el reporte de citometría hemática basal, es decir, previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número por $10^3$ células por microlitro ( $10^3/\mu\text{L}$ ).
<b>Linfocitos absolutos basales</b>	Cuantitativa continua.	Variación de leucocito que se origina en el tejido linfoide o médula ósea y que se conforma por un único núcleo, grande y con escaso citoplasma(104). Generalmente se subdividen en linfocitos B y T.	Cuantificación de linfocitos B y T en el reporte de citometría hemática basal, es decir, previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número por $10^3$ células por microlitro ( $10^3/\mu\text{L}$ ).
<b>Plaquetas basales</b>	Cuantitativa continua.	Células de características ovales y sin núcleo que se encuentran en el torrente sanguíneo y tiene actividad importante en el proceso de la coagulación (104).	Número total de plaquetas en el reporte de citometría hemática basal, es decir, previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número por $10^3$ células por microlitro ( $10^3/\mu\text{L}$ ).
<b>Fibrinógeno basal</b>	Cuantitativa continua.	Glicoproteína de síntesis hepática, adhesiva y fibrosa, que se encuentra en el plasma (107). Es la proteína que origina, a su	Cantidad total de fibrinógeno en el estudio de plasma, reportado previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en miligramos por

		vez, a la fibrina y tiene su actividad en el proceso de hemostasia.		decilitro (mg/dL).
<b>Dímero D basal</b>	Cuantitativa continua.	Producto de la degradación de la fibrina cuya concentración se eleva posterior a la destrucción de un coágulo por el proceso de fibrinólisis (108).	Concentración de dímero-D en el estudio bioquímico basal, reportado previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en nanogramos por mililitro (ng/mL).
<b>Ferritina basal</b>	Cuantitativa continua.	Proteína intracelular que traduce la principal forma de hierro almacenado en las células. Es un marcador indirecto de la cantidad total de hierro en el organismo (108). Además de ser un reactante de fase aguda.	Cantidad de ferritina en el estudio bioquímico basal, reportado previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en nanogramos por mililitro (ng/mL).
<b>Deshidrogenasa láctica basal</b>	Cuantitativa continua.	Enzima intracelular que se localiza en células renales, musculares, en el corazón, hígado, eritrocitos, cerebro y a nivel pulmonar (108). No es un indicador específico de daño a un órgano específico.	Cantidad de deshidrogenasa láctica en el estudio bioquímico basal, reportado previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en unidades internacionales por litro (UI/L)
<b>Proteína C reactiva basal</b>	Cuantitativa continua.	Proteína de fase aguda en el plasma que se produce a nivel hepático y es inducida por algunos mediadores inflamatorios, como la interleucina-6 (108).	Concentración de proteína C reactiva en el estudio bioquímico basal, reportado previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en miligramos por decilitro (mg/dL).
<b>Urea basal</b>	Cuantitativa continua.	Producto nitrogenado que forma parte de la mayor parte de la materia orgánica que contiene la orina (104).	Cantidad de urea reportada en el estudio de química sanguínea basal, es decir, previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en miligramos por decilitro (mg/dL).
<b>Creatinina basal</b>	Cuantitativa continua.	Producto del metabolismo muscular que puede traducir trastornos renales cuando se encuentran niveles elevados en sangre (104).	Cantidad de creatinina reportada en el estudio de química sanguínea basal, es decir, previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en miligramos por decilitro (mg/dL).
<b>Glucosa basal</b>	Cuantitativa continua.	Aldohexosa de seis átomos de carbono presente en el torrente sanguíneo (104).	Concentración de glucosa reportada en el estudio de química sanguínea basal, es decir, previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en miligramos por decilitro (mg/dL).
<b>Creatinina quinasa basal</b>	Cuantitativa continua.	Enzima presente en diferentes tipos celulares que se conforma por dos subunidades (M y B) para formar tres isoenzimas (109).	Cantidad de creatina quinasa reportada en el estudio bioquímico basal, es decir, previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en miligramos por decilitro (mg/dL).
<b>Interleucina-6 basal</b>	Cuantitativa continua.	Citocina más comúnmente secretada por macrófagos activos (108).	Concentración de Interleucina-6 en el estudio bioquímico basal, reportado previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en picogramos por mililitro (pg/mL).
<b>pH basal</b>	Cuantitativa continua.	Medida que traduce la concentración de iones de hidrógeno presentes en una disolución.	pH basal por gasometría arterial, reportado previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número.
<b>PaO<sub>2</sub> basal</b>	Cuantitativa continua.	Presión parcial de oxígeno por gasometría arterial.	Presión arterial de oxígeno basal por gasometría arterial, reportado	Número en milímetros de

			previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	mercurio (mmHg).
<b>PaCO<sub>2</sub> basal</b>	Cuantitativa continua.	Presión parcial de dióxido de carbono por gasometría arterial.	Presión arterial de dióxido de carbono por gasometría arterial, reportado previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio	Número en milímetros de mercurio (mmHg).
<b>FiO<sub>2</sub> basal</b>	Cuantitativa discreta.	Fracción inspirada de oxígeno que traduce el porcentaje de oxígeno que es inhalada por el sujeto en estudio.	Fracción inspirada de oxígeno que se empleó para la toma de gasometría basal.	Número en 21-100%.
<b>HCO<sub>3</sub> basal</b>	Cuantitativa continua.	Sal derivada del ácido carbónico que contienen el anión bicarbonato (104).	Concentración de bicarbonato basal por gasometría arterial, reportado previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en miliequivalentes por litro (mEq/L)
<b>Lactato basal</b>	Cuantitativa continua.	Forma ionizada del ácido láctico (104).	Concentración de lactato basal por gasometría arterial, reportado previo a la aplicación de tocilizumab al sujeto en estudio.	Número en milimoles por litro (mmol/L).
<b>Porcentaje de extensión de lesiones por imágenes de tórax al ingreso</b>	Cuantitativa discreta.	Porcentaje de extensión de las lesiones que puede observarse en la radiografía de tórax o estudio tomográfico inicial, es decir, tomado al ingreso del sujeto o previamente a la aplicación de la primera dosis de tocilizumab.	Porcentaje de extensión de las lesiones que puede observarse en la radiografía de tórax o estudio tomográfico inicial reportado en la conclusión oficial del estudio por un médico radiólogo de la unidad correspondiente.	0-100 %.

## RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

### *Recursos humanos:*

Tutor principal y adjunto de la investigación: Se encargó de verificar el diseño del estudio y la metodología de la investigación, supervisar la obtención y captura de información en la base de datos, revisar el análisis estadístico y la presentación final de resultados.

Alumno de la especialidad en Medicina Interna: Llevó a cabo la revisión sistemática de la bibliografía actualizada y disponible sobre el tema de investigación, redactó el protocolo de investigación, elaboró y completó la base de datos con la información disponible, realizó el análisis estadístico y plasmó los resultados en una presentación final de tesis.

### *Recursos materiales:*

Se emplearon los equipos de cómputo conectados a la red intrahospitalaria del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI para buscar y recolectar datos clínicos y/o bioquímicos correspondientes de cada paciente desde el expediente médico electrónico, base de datos del laboratorio clínico y del servicio de imagen diagnóstica.

## MÉTODOS

- Se realizó la revisión de los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes incluidos en la cohorte de COVID-19 atendidos en el servicio de Medicina Interna de diciembre 2020 a marzo 2021. Se incluyeron a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección previamente establecidos.
- Una vez identificados los participantes del estudio se corroboraron los datos bioquímicos y de imagen en el sistema electrónico de la Unidad y se completaron los datos en una base de datos en Excel versión 2016.
- Se realizó el análisis de la información obtenida utilizando el software estadístico SPSS versión 22.
- Se resumieron los resultados en tablas y prosa según se consideró.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### *Selección de la muestra*

- Tipo de muestreo: no probabilístico de casos incidentes
- Tamaño de muestra: a conveniencia del investigador

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se utilizó estadística descriptiva para representar los resultados obtenidos, con cuadros y gráficos donde se muestran valores totales, medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizaron frecuencias y proporciones para las variables cualitativas.

Para los datos cuantitativos se analizó la distribución con prueba de Shapiro-Wilk, y ante la distribución no normal de los datos, se resumieron con mediana y rangos intercuartílicos.

Para el análisis bivariado de cada factor con el desenlace se usó prueba de Chi cuadrada para variables categóricas y para variables cuantitativas se realizó U de Mann Whitney.

Se realizó un análisis de sobrevida con curvas de Kaplan-Meier y análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox incluyendo las variables edad, sexo, comorbilidades (hipertensión, diabetes), uso de tocilizumab, proteína C reactiva >10mg/L, dímero D >1000ng/ml, faringodinia y requerimiento de ventilación mecánica al ingreso.

Se definió significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación está basado en los tres principios universales que fundamentan a toda investigación realizada con seres humanos descritos en el Informe de Belmont de 1979: 1) El respeto por las



personas; 2) Beneficencia y 3) Justicia, de forma que se garantiza el bienestar de los participantes por sobre todas las cosas. Se respetan, además las normas básicas del Código de Nuremberg publicado en 1948 que indican que el experimento debe conducir a resultados positivos para el bien de la sociedad y debe ser conducido de tal manera que evite toda lesión o sufrimiento mental o físico innecesario de forma que el grado de riesgo de un experimento nunca debe exceder la importancia de lo que pretende demostrarse. En 1964, la Asociación Médica Mundial estableció las primeras recomendaciones para la realización de la investigación que involucra seres humanos en la Declaración de Helsinki. Dicha Declaración rige la ética a nivel internacional y se ha revisado periódicamente: en 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008 y 2013 destacando que “el médico debe actuar en el mejor interés del paciente cuando brinde la atención médica” y “es deber del médico promover y salvaguardar la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluyendo aquellos que se incluyen en la investigación médica. El conocimiento del médico y su conciencia deben estar dedicados al cumplimiento de este deber”. En la Declaración, además, se menciona que todos los protocolos de investigación deben ser evaluados por un comité independiente antes de iniciarse y que deben ser llevados a cabo por personal calificado, tanto en el área médica como en el área de investigación. El presente protocolo se fundamenta además en los principios de las buenas prácticas clínicas según la OMS y la International Conference on Harmonisation (ICH) exceptuando el punto 7 y 13 relacionados con la obtención del consentimiento informado y la manufactura. En cuanto a la normativa nacional el documento que rige la investigación en seres humanos es el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, que entró en vigor en 1984 y ha tenido varias reformas, la última en 2014. La Comisión Nacional de Bioética se creó en 2005, en diciembre de 2011 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Decreto de Reforma a la Ley General de Salud, por lo que se adicionó el artículo 41 bis y se reformó el 98 de la citada ley, así se obliga a todos los establecimientos de salud del sector público, privado y social a contar con comités hospitalarios de bioética y comités de ética en investigación, bajo los lineamientos de la Comisión Nacional de Bioética. El diseño de este protocolo se apegó también a las normas pactadas en el Instructivo de Investigación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), las cuales se encuentran en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996. Se declara que este protocolo fue aprobado previamente por el Comité local de Ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI para su presentación final.

La validez científica de la investigación se asegura a través del desarrollo del protocolo con una metodología que permite contestar la pregunta de investigación, esto es a través de la información recabada en la cohorte

histórica de pacientes con COVID-19 atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y considerando justificado el uso de los recursos necesarios para llevarla a cabo.

El valor social del estudio radica en obtener información acerca de una enfermedad que ha sido el principal problema de salud en nuestro país en el último año, generando costos elevados en su atención y que, al contar con alguna terapéutica potencialmente benéfica en cuanto morbilidad, pueda mejorar el pronóstico de una gran proporción de individuos que forman parte de la comunidad.

La selección de los participantes se realizó en forma justa evitando incluir grupos vulnerables, los participantes incluidos en la cohorte histórica se eligieron independientemente de su situación social, sin coacción ni coerción.

La proporcionalidad riesgo/beneficio es favorable en este protocolo al considerar que se trata de un estudio sin riesgo, ya que consta sólo de un análisis secundario de una cohorte histórica de pacientes con COVID-19, por lo que el beneficio es mayor al obtener información que puede favorecer el desenlace de pacientes con la patología que ameritan manejo intrahospitalario.

El respeto a los sujetos de investigación se mantuvo al garantizar la confidencialidad para la información personal de los participantes con fundamento en el artículo 21, fracción VIII de la Ley General de Salud. Como medida para mantener la confidencialidad, los sujetos estudiados fueron catalogados con un código alfanumérico único para su identificación en la base de datos, la cual quedó bajo el resguardo de los investigadores en cuestión. Tal base de datos no especifica nombres o datos de identificación personal de los sujetos estudiados, estando únicamente disponible para los investigadores y con los fines propuestos para este proyecto. Así mismo, se prohíbe la divulgación de los datos clínicos, bioquímicos o antecedentes médicos de los individuos involucrados.

Al tratarse de un análisis secundario de una cohorte histórica de pacientes con COVID-19 en el que sólo se emplearon métodos de investigación documental, retrospectivos, representando una Investigación sin riesgo, se optó por prescindir de Carta de Consentimiento Informado, tomando en consideración a su vez la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, en su fracción 11.3, que cita "En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación".

Riesgo de la investigación: Al tratarse de un análisis secundario de una cohorte histórica, se emplearon métodos de investigación documental retrospectivos, en los que no se realizó intervención alguna o modificación

intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos, por lo que representa una investigación sin riesgo para los individuos estudiados, según lo establecido en la Ley General de Salud en el artículo 17 fracción I en materia de investigación para la salud en seres humanos, contenida a su vez en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y publicada en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987 y con última reforma el 02 de abril de 2014, por lo que se optó por prescindir de consentimiento informado.

Contribuciones y potenciales beneficios: Los participantes no obtendrán ningún beneficio de la presente investigación, la principal contribución y beneficio será de carácter científico al enriquecer la información actual referente a la COVID-19, especialmente en el pronóstico y potencial tratamiento que pueda posteriormente mejorar la sobrevivencia de pacientes con enfermedad grave y que impacte en los costos generados por la atención de dicha patología.

## RESULTADOS

Tras un total de 32 pacientes enrolados a este estudio descriptivo, se incluyeron 16 sujetos en el grupo de tratamiento convencional y 16 sujetos en el grupo de tocilizumab; todos los seleccionados cumplieron los criterios de inclusión descritos previamente.

Al evaluar las características basales de ambos grupos de estudio, se encontró diferencia estadísticamente significativa en edad, recuento de plaquetas, concentración de sodio y en el índice  $PaO_2/FiO_2$ . Se halló una mediana de edad de 60 años en el grupo de terapia convencional (TC) y 45.5 años en el grupo Tocilizumab (TCZ) (RIC 17.5 y 20.5, respectivamente;  $p=0.039$ ) (Ver *tabla 1*). En forma global, el 65.6% de los sujetos (N=21) correspondieron al sexo masculino y el 34.4% al femenino, al analizar ambos grupos no se evidenció diferencia entre ellos (Ver *figura 1*). Por su parte, el índice de masa corporal fue semejante en ambos grupos, con una mediana de 28.85 kg/m<sup>2</sup> en el grupo TC y de 31.17 kg/m<sup>2</sup> en el grupo TCZ ( $p=0.196$ ). En los resultados bioquímicos sólo destacó diferencia significativa en el recuento de plaquetas entre ambos grupos, con una mediana de 238 x 10<sup>3</sup>/μL en el grupo TC y 349 x 10<sup>3</sup>/μL en el grupo TCZ ( $p=0.001$ ), el resto de los resultados se muestran en la *tabla 2*.

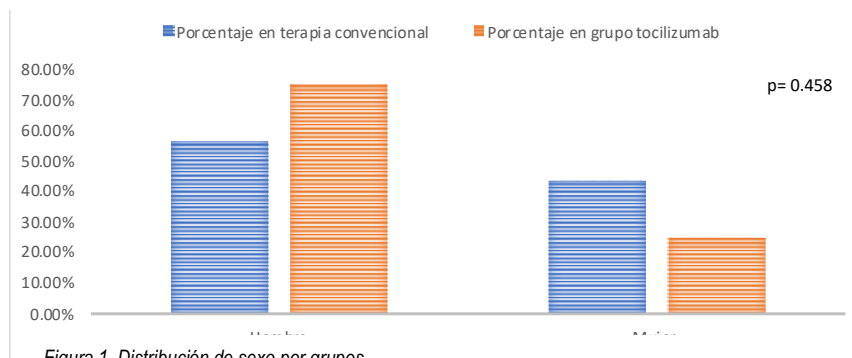


Figura 1. Distribución de sexo por grupos.

En el estudio actual, la mediana del porcentaje afectado por infiltrados en la radiografía de tórax inicial del grupo TC fue de 50%, por su parte, el grupo TCZ tuvo una mediana de 60%, con un valor de  $p=0.094$ .

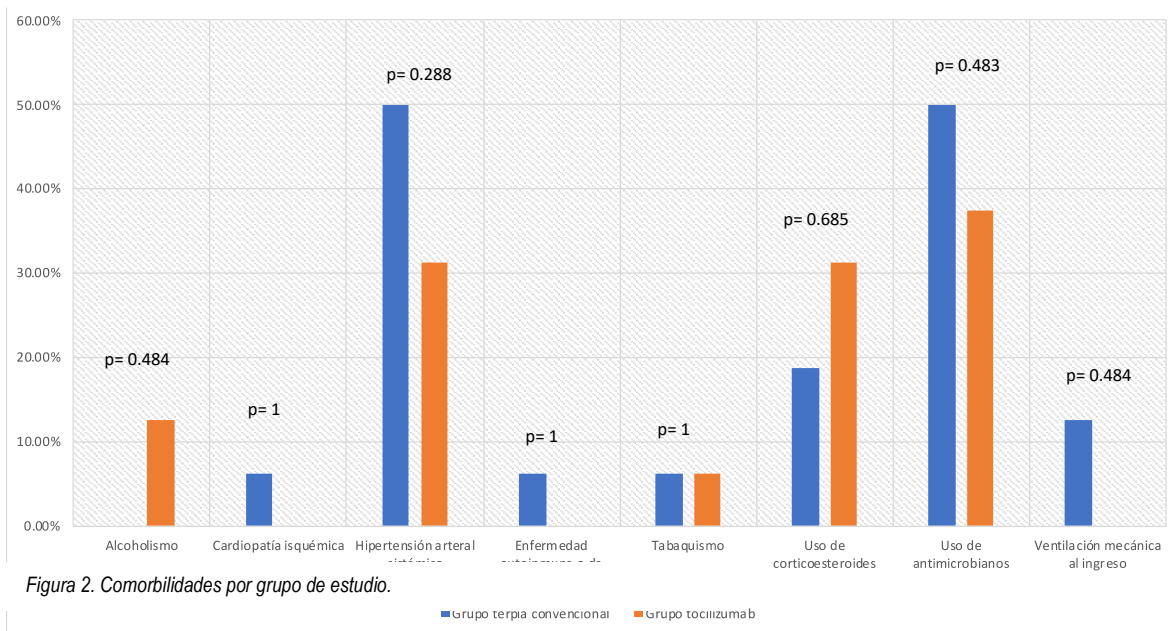
Tabla 1. Características basales variables cuantitativas.

Variable	Tratamiento convencional Mediana (RIC) N=16	Tocilizumab Mediana (RIC) N=16	$p^*$
Gráfico 1. Distribución de pacientes según sexo.		45.5 (20.5)	0.039
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.85111 (5.216854)	31.17222 (5.170237)	0.196
Hemoglobina (g/dL)	15.8 (1.5)	15.9 (2.3)	0.892
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /μL)	9.75 (7.18)	9.405 (4.33)	0.926
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	238 (73.5)	349 (112)	0.001
Linfocitos (cel/μL)	685 (485)	755 (530)	0.423
Neutrófilos (cel/μL)	8365 (7415)	9075 (3380)	0.838
Fibrinógeno (mg/dL)	680 (93)	752 (172)	0.23
Dímero D (ng/mL)	1 (0.53)	1.25 (1.27)	0.445
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	393.5 (139)	387.5 (159.5)	0.809
Bilirrubina total (mg/dL)	0.93 (0.625)	0.79 (0.39)	0.432
Alanino aminotransferasa (UI/L)	46 (33.5)	50 (24)	0.468
Aspartato aminotransferasa (UI/L)	36.5 (20)	44.5 (27.5)	0.724
Proteína C reactiva (mg/dL)	6.75 (5.34)	13.315 (10.35)	0.61
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	29 (15)	30 (11)	0.424
Ferritina sérica (ng/mL)	942 (327.5)	979.55 (885.95)	0.361
Creatinina (mg/dL)	0.88 (0.30)	0.71 (0.135)	0.14
Urea (mg/dL)	41.75 (23.85)	36.4 (15)	0.564
Glucosa (mg/dL)	158 (149)	120.5 (85)	0.224
Sodio (mEq/L)	134 (4.5)	137.5 (4)	0.007
Potasio (mEq/L)	4.45 (0.5)	4.25 (0.95)	0.402
Creatinacinasas (mg/dL)	79 (62)	79.5 (113.5)	0.323
Índice PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	110 (60.75)	80 (30.25)	0.003

Lactato (mmol/L)	1.37 (0.335)	1.15 (75)	0.402
Porcentaje de infiltrados por radiografía de tórax	50 (20)	60 (20)	0.094

IMC: Índice de masa corporal. PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno. FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno. RIC: Rango intercuartílico. Estadístico de prueba U de Mann Whitney

La principal comorbilidad en los pacientes estudiados con COVID-19 grave fue hipertensión arterial en un 40.6% (N=13), seguida de cardiopatía isquémica crónica y enfermedad autoinmune (*ver figura 2*); el tabaquismo se encontró en un 6.3% del total de pacientes (N=2). El uso de corticosteroides previo al ingreso hospitalario (por cualquier causa) fue del 25% (N=8) del total de individuos estudiados, por su parte, el uso previo de antibióticos fue del 43.8% del total de sujetos (N=14). Dichas características basales se resumen en la *tabla 2*.



Respecto a la sintomatología inicial, el 56.3% (N=18) del total de pacientes refirió tos al ingreso, el 75% (N=24) reportó fiebre mayor o igual a 38 grados Centígrados; siendo la disnea el síntoma más frecuente, presente en el 96.9% (N=31) del total de pacientes. Dentro de la sintomatología menos común, se encuentra la faringodinia, hallada solamente en el 9.4% (N=3) del total de pacientes. Al realizar el análisis comparativo entre grupos, dichos síntomas no difirieron entre ellos (*ver tabla 2*).

Tabla 2. Características basales cualitativas

Variable	Tratamiento estándar Frec (%) N=16	Tocilizumab Frec (%) N=16	p*
<b>Sexo</b>			
- Hombre	9 (56.3)	12 (75.0)	0.458
- Mujer	7 (43.8)	4 (25.0)	
<b>Síntomas iniciales</b>			
- Tos	10 (63.5)	8 (50.0)	4.83
- Disnea	15 (93.8)	16 (100)	0.317
- Faringodinia	2 (12.5)	1 (6.3)	1
- Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	14 (87.5)	10 (62.5)	0.22
<b>Dispositivos de oxígeno</b>			
- Mascarilla reservorio	9 (56.3)	10 (62.5)	0.16
- Cánula nasal simple	5 (31.3)	0 (0)	
- Cánula nasal de alto flujo	1 (6.3)	6 (37.5)	
- Ventilación mecánica	1 (6.3)	0 (0)	

Frec: frecuencia.

Estadístico de prueba chi cuadrada y exacta de Fisher.

Se encontró también que el 15.6% (N=5) del total de individuos ameritó terapia con oxígeno suplementario por medio de cánula nasal simple, por su parte, el 59.4% (N=19) requirieron de mascarilla reservorio al ingreso; el 21.9% (N=7) empleaba cánula nasal de alto flujo y solamente un 3.1% (N=1) del total de pacientes se encontraba con ventilación mecánica invasiva al ingreso (Ver figura 3).

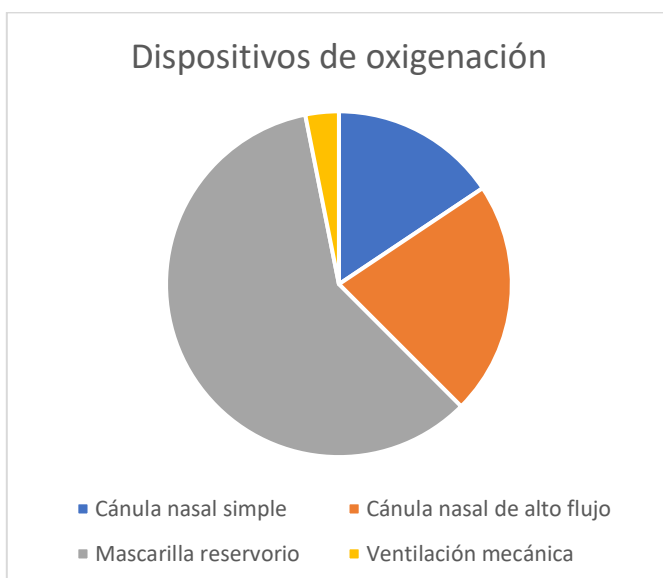


Figura 3. Dispositivos de oxigenación al ingreso.

Dentro de los desenlaces relevantes, la mortalidad global a los 28 días fue de 34.4% (N=11), mostrando distribución similar entre ambos grupos, encontrando 4 no sobrevivientes en el grupo de TC (25.0%) contra 7 (43.8%) en el grupo TCZ,  $p=0.4508$  (Ver figura 4).

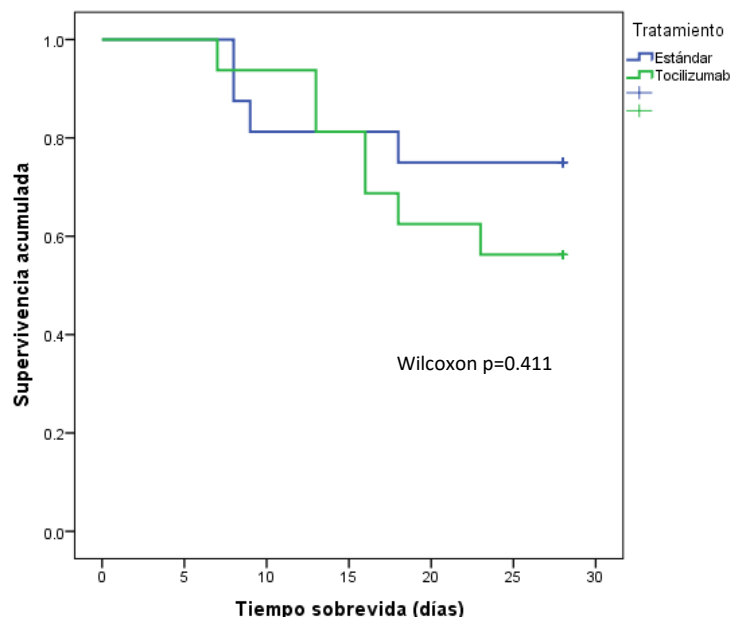


Figura 4. Sobrevida en ambos grupos de tratamiento.

La mediana de sobrevida para pacientes en tratamiento convencional fue de 28 días (mínimo 7 y máximo 28) así como para pacientes que recibieron Tocilizumab, cuya mediana fue de 28 días (mínimo 8 y máximo 28 días) por lo que los datos se censuraron en el día 28 para ambos grupos (Ver figura 4).

Para el resto de los objetivos secundarios, tampoco se encontró diferencia en los días de estancia intrahospitalaria, así como en la presencia de complicaciones como lesión renal aguda posterior al tratamiento, la aparición de estado de choque o infecciones nosocomiales entre los grupos estudiados. De los individuos incluidos, un 18.8% (N=6) del global ameritó manejo avanzado de la vía aérea, con un desenlace no favorable; en el grupo de TC, se encontró una frecuencia de 2 (12.5%), mientras que para el grupo de TCZ fue de 4 (25%),  $p= 0.373$ , por lo que tampoco mostró diferencia significativa. El resto de los desenlaces de relevancia se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Desenlaces clínicos a 28 días e intrahospitalarios entre grupos de tratamiento.

Desenlace	Tratamiento convencional	Tocilizumab	$p^*$
	Frec (%) N=16	Frec (%) N=16	
Moratlidad a los 28 días	4 (25.0)	7 (43.8)	0.458
Días de estancia intrahospitalaria	10 (7)	14.5 (5.5)	0.086
Necesidad de intubación orotraqueal	2 (12.5)	4 (25.0)	0.373
Vigilancia por la unidad de cuidados intensivos	1 (6.3)	6 (37.5)	0.83
Estado de choque	2 (12.5)	6 (37.5)	0.22

Lesión renal aguda	2 (12.5)	2 (12.5)	1
Infección nosocomial	2 (12.5)	6 (37.5)	0.22

Frec: frecuencia.

Estadístico de prueba chi cuadrada y exacta de Fisher.

Al realizar el análisis de sujetos sobrevivientes y no sobrevivientes, independiente del grupo de tratamiento, las variables asociadas a mortalidad fueron los niveles de proteína C reactiva >10mg/L ( $p=0.003$ ) y la presencia de faringodinia al ingreso ( $p=0.033$ ); la edad no difirió entre ambos grupos al tener una mediana de 49 años (RIC 19) para el grupo de sobrevivientes vs 58 años (RIC 25) en los no sobrevivientes ( $p=0.506$ ) (Ver *tabla 4*).

Tabla 4. Factores asociados a mortalidad.

Variable	Sobrevivientes	No sobrevivientes	$p^*$
	Frec (%) N=21	Frec (%) N=11	
<b>Sexo, hombre</b>	15 (71.4)	6 (54.5)	0.442
<b>Tratamiento con tocilizumab</b>	9 (42.9)	7 (63.6)	0.458
<b>Hipertensión</b>	8 (38.1)	5 (45.5)	0.721
<b>Diabetes mellitus</b>	6 (28.6)	5 (45.5)	0.442
<b>Tabaquismo</b>	0	2 (18.2)	0.111
<b>Corticosteroides al ingreso</b>	7 (33.3)	1 (9.1)	0.209
<b>VMI al ingreso</b>	0	2 (18.2)	0.111
<b>Faringodinia</b>	0	3 (27.3)	0.033*
<b>Ferritina &gt;500ng/mL</b>	14 (70)	8 (80)	0.682
<b>PCR &gt;10mg/L</b>	7 (33.3)	10 (90.9)	0.003*
<b>Dímero D &gt;1000ng/mL</b>	10 (47.6)	9 (81.8)	0.128

Frec: frecuencia. VMI: ventilación mecánica invasiva. PCR: proteína C reactiva.

Estadístico de prueba chi cuadrada y exacta de Fisher.

Para el resto de los desenlaces en forma global, independientemente del grupo de tratamiento se encontraron otras variables asociadas. En el caso de los pacientes que ameritaron ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI), los niveles de fibrinógeno [690mg/dL (77) vs 762mg/dL (178),  $p=0.038$ ] y el índice  $PaO_2/FiO_2$  [110 mmHg (48.2) vs 73.5 mmHg (34),  $p=0.023$ ] se asociaron en el grupo de sobrevivientes vs no sobrevivientes respectivamente. Para el desenlace de requerimiento de intubación orotraqueal y ventilación mecánica, la ferritina sérica [905.5 ng/mL (508) vs 1144 ng/mL (1719.6),  $p=0.019$ ] fue estadísticamente significativa entre los grupos, con niveles mayores entre los no sobrevivientes. De los pacientes que presentaron estado de choque posterior al ingreso, los niveles de dímero D [0.995 ng/mL (0.57) vs 1.71 ng/mL (1.53),  $p=0.018$ ] fueron mayores en quienes fallecieron, al igual que una cuantificación de proteína C reactiva >10mg/L (87.5% vs 12.5%,  $p=0.041$ ) se asoció a estado de choque; el uso previo de corticosteroides mostró una tendencia a no presentar



dicho desenlace (ningún paciente con esteroides presentó estado de choque contra 8 que no lo habían utilizado,  $p=0.081$ ). Es de interés mencionar que, al ser los corticosteroides y la tromboprolifaxis, factores constantes en el esquema de tratamiento estándar, no se incluyeron como variables.

En el caso de lesión renal aguda, un recuento elevado de leucocitos [ $9.14 \times 10^3/\mu\text{L}$  (3.67) vs  $13.78 \times 10^3/\mu\text{L}$  (3.7)  $p=0.04$ ] a expensas de neutrofilia y los niveles de ferritina [ $942 \text{ ng/mL}$  (463) vs  $1392 \text{ ng/mL}$  (1050.6),  $p=0.04$ ] fueron mayores en los individuos que desarrollaron dicha complicación.

Se observó que los sujetos que cursaron con una infección nosocomial presentaron niveles de proteína C reactiva  $>10\text{mg/L}$  en 87.5% de los casos, contra 12.5% en quienes no se sobreinfectaron ( $p=0.041$ ).

Al realizar el análisis multivariado mediante riesgos proporcionales de Cox, se incluyeron las variables previamente consideradas como factores de riesgo para mortalidad (edad, sexo, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, proteína C reactiva  $>10\text{mg/L}$ , dímero D  $>1000 \text{ ng/mL}$  y la necesidad de ventilación mecánica al ingreso), además del tipo de tratamiento (convencional vs tocilizumab) y la presencia de faringodinia encontrada como significativa en el análisis bivariado. De las anteriores, sólo los niveles de proteína C reactiva, el antecedente de hipertensión arterial y la ventilación mecánica al ingreso fueron estadísticamente significativas como factores asociados a mortalidad (Ver *tabla 5*).

Tabla 5. Análisis multivariado de factores asociados a mortalidad.

Variable	HR (IC 95%)	$p^*$
<b>Sexo</b>	0.39 (0.03-4.68)	0.464
<b>Edad</b>	0.96 (0.85-1.08)	0.509
<b>Tratamiento con Tocilizumab</b>	1.67 (0.23-12.39)	0.615
<b>Hipertensión arterial</b>	20.99 (1.29-340.68)	0.032*
<b>Diabetes Mellitus</b>	17.44 (0.66-462.55)	0.087
<b>Ventilación mecánica al ingreso</b>	305.23 (2.16-43174.14)	0.024*
<b>Dímero D <math>&gt;1000\text{ng/mL}</math></b>	0.31 (0.02-5.05)	0.409
<b>Proteína C reactiva <math>&gt;10\text{mg/L}</math></b>	48.83 (2.54-940.22)	0.010*
<b>Faringodinia</b>	0.076 (0.003-1.95)	0.120

HR: Hazard ratio

Estadístico de prueba riesgos proporcionales de Cox.

## DISCUSIÓN

La enfermedad emergente producida por el SARS-CoV2, es un evento histórico que alcanzó una magnitud pandémica en un corto tiempo, desde que se reportaron los primeros casos en Wuhan, China en diciembre del

2019 (1,2). El espectro clínico de esta patología varía desde una forma asintomática o paucisintomática, hasta una enfermedad grave y crítica, que culmina en insuficiencia respiratoria aguda y falla orgánica múltiple, con una tasa de letalidad que va desde en 2.3% hasta un 7.5% (27).

El manejo terapéutico de la COVID-19 ha ido evolucionando a lo largo del tiempo y se han buscado dianas terapéuticas según los hallazgos en la fisiopatología relacionada a la enfermedad. Dentro de las terapias farmacológicas disponibles, además del tratamiento convencional o de sostén, se han evaluados anticuerpos monoclonales o agentes inmunomoduladores; tal es el caso de los anticuerpos monoclonales inhibidores de IL-6, como tocilizumab; sin embargo, la evidencia actual con respecto a la seguridad y eficacia de su uso en paciente con COVID-19 grave o crítico es heterogénea y limitada (3). El uso de estos inhibidores de IL-6 tiene su fundamento en la fase tardía de la enfermedad, en donde se presenta una respuesta inmune no controlada en el huésped, que se traduce en hipercitocinemia con marcadores inflamatorios elevados y daño tisular colateral (11); dentro de los perfiles de citocinas analizados en pacientes con COVID-19 grave o crítico, destaca la elevación de TNF- $\alpha$ , GN-CSF, IL-1, IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12 e INF- $\gamma$  (13), por lo tanto, al postularse que la inflamación, especialmente la IL-6, es un factor importante en la progresión de la enfermedad hacia la gravedad, inhibir la actividad o sus efectos fue un mecanismo terapéutico postulado.

De la población total en estudio, un 65.6% (N=21) corresponde a representantes del género masculino y 34.4% al femenino, con una mediana de edad total de 54 años (RIC 23). El hallazgo de la mediana en la edad es compatible con los resultados publicados en la página oficial del CONACYT para mayo 2021 en la población mexicana (7), que establece un mayor número de casos graves que ameritan hospitalización en el rango de edad que va de los 55 a los 64 años. Por su parte, la mediana de edad fue de 60 años para el grupo TC y 45.5 años en el grupo TCZ (RIC 17.5 y 20.5, respectivamente;  $p=0.039$ ). La comorbilidad coexistente mayormente encontrada fue hipertensión arterial sistémica, con un porcentaje global de 40.6 %, semejante a los hallazgos documentados por Stone y colaboradores (2020), así como por Gupta y colaboradores (2021). (91,92). Es importante destacar que las comorbilidades han demostrado ser factores de gran relevancia para la gravedad de la enfermedad, especialmente para hospitalización, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, riesgo de intubación o ventilación mecánica y muerte (50). Por su parte, la hipertensión arterial sistémica y otras cardiopatías confieren un aumento en el riesgo de mortalidad de hasta 10.5% (48).

Respecto a los estudios de imagen, la radiografía de tórax ha jugado un papel importante en el diagnóstico y seguimiento del cuadro clínico en los pacientes con COVID-19 grave; en algunos estudios retrospectivos se ha

evaluado el valor pronóstico de la radiografía de tórax, hallando que el involucro de 4 o más zonas en una radiografía frontal de tórax puede fungir como indicador de peor pronóstico (110), sin embargo en este estudio no se encontraron diferencias significativas entre el porcentaje de afectación inicial en los grupos de estudio; tampoco el porcentaje inicial mostró diferencia en la mortalidad global.

En cuanto a la sintomatología reportada al ingreso, el 56.3% de los pacientes refirió tos al ingreso, un 75% mostró fiebre mayor a 38 grados centígrados y un 96.9% reportó disnea, solamente un 9.4% mencionó faringodinia. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por la OMS, que establece que la neumonía por SARS-CoV2 se caracteriza por fiebre, tos y disnea (5). Al realizar el análisis comparativo, estos síntomas no difirieron entre ellos; sin embargo, al realizar el análisis de individuos sobrevivientes y no sobrevivientes, independientemente del grupo de tratamiento, la presencia de faringodinia al ingreso se asoció a mortalidad ( $p=0.033$ ).

Es de importancia mencionar que, aunque si bien no existe diferencia significativa entre el uso de los diferentes dispositivos de oxígeno en cada grupo (valor de  $p=0.16$ ), el grupo de TCZ destaca por mayor frecuencia en el empleo de dispositivos que otorgan mayor fracción inspirada de oxígeno, con una mediana menor en el índice  $PaO_2/FiO_2$  inicial (80 mmHg), que sí demostró una diferencia con significancia estadística entre ambos grupos estudiados (valor de  $p=0.03$ ). Por lo que, puede traducirse en que los pacientes tratados con TCZ ameritaron mayor fracción inspirada de oxígeno por presentar un índice  $PaO_2/FiO_2$  menor desde su ingreso.

En cuanto a los desenlaces estudiados, la mortalidad a los 28 días en el grupo tratado con terapia convencional no fue diferente respecto al grupo de tocilizumab (valor de  $p=0.458$ ). A diferencia de los resultados publicados por Tleyjeh y colaboradores (2021), quienes realizaron un metanálisis que incluyó 18 ensayos observacionales, en donde se rescató que tocilizumab puede tener una eficacia sobre la mortalidad (87). Hasta la fecha de realización de esta tesis, los estudios aleatorizados y controlados realizados no han tenido resultados homogéneos; por su parte, el estudio COVACTA no encontró mejoría en la mortalidad a 28 días tras el uso de tocilizumab en comparación con placebo, el ensayo CORIMUNO-19 tampoco encontró diferencia significativa en la mortalidad (81, 93); por otra parte, tanto los ensayos RECOVERY como REMAP-CAP, ambos ensayos con gran valor estadístico por su metodología, demostraron reducción en la mortalidad a los 28 días y mejoría en la supervivencia a 90 días en pacientes con COVID-19 grave o crítico, respectivamente (95, 96). En tal contexto, la IDSA (83) publicó en sus recomendaciones, con baja certeza en la evidencia, que se recomienda tocilizumab, solamente en el contexto de COVID-19 grave o crítico con marcadores de inflamación elevados, con una cuantificación de proteína C reactiva mayor o igual a 75 mg/L (7.5 mg/dL). En el análisis de las

características basales de los sujetos involucrados en este estudio observacional, se encontró que la mediana de proteína C reactiva en los pacientes del grupo TC fue de 6.75 mg/dL, mientras que para el grupo TCZ fue 13.315 mg/dL. Otro de los factores de relevancia consiste en el índice  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ; en el ensayo publicado por Guaraldi y colaboradores (2020), los pacientes que se beneficiaron del uso de tocilizumab fueron aquellos con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg (89); en este análisis, la mediana del índice  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  fue de 110 mmHg para el grupo TC y 80 mmHg para el grupo TCZ. Entre otros hallazgos en este análisis, no se encontró diferencia con significancia estadística entre los días de estancia intrahospitalaria o en las complicaciones asociadas, como necesidad de ventilación mecánica invasiva, ingreso a una unidad de cuidados intensivos, estado de choque o aparición de lesión renal aguda. En el grupo con TC, se encontró una mediana en días de estancia intrahospitalaria de 10 con un RIC 7, semejante al grupo TCZ, que demostró una mediana de 14.5 con RIC 5.5 (valor de  $p=0.086$ ). Por lo tanto, estos hallazgos tan diferentes, pueden deberse a factores que van desde los criterios de selección para el paciente ideal, su estratificación, el estado de gravedad del cuadro clínico y el momento de la aplicación del fármaco.

El riesgo de infecciones secundarias fue una de las preocupaciones iniciales que limitaron el uso de tocilizumab al inicio de la pandemia. Se comparó en este estudio la aparición de infecciones nosocomiales después de los 28 días de la aplicación de tocilizumab, encontrando una frecuencia de 2 en el grupo TE y 6 en el grupo TCZ, con un valor de  $p=0.22$ ; que concuerda con los hallazgos publicados en los ensayos COVACTA y EMPACTA, en donde se encontró un porcentaje similar de infecciones graves entre el grupo tocilizumab y placebo (81, 94).

El análisis de individuos sobrevivientes y no sobrevivientes, independientemente del grupo de tratamiento, demostró que un nivel de proteína C reactiva mayor a 10 mg/L se asocia a mortalidad, con una frecuencia de 7 en los sobrevivientes, contra 10 en los no sobrevivientes y un valor de  $p=0.003$ . Esto es concordante con la ya conocida asociación entre marcadores inflamatorios elevados, incluyendo proteína C reactiva, y mayor gravedad de la enfermedad (47). Así mismo, para el desenlace de infecciones nosocomiales asociadas, se encontró que los individuos que cursaron con sobreinfecciones presentaron una concentración de proteína C reactiva mayor de 10 mg/L en un 87.5% de los casos.

A diferencia de lo publicado inicialmente en China (48), en donde se establece que la edad es un factor de riesgo para enfermedad grave y mortalidad, en este análisis la edad no difirió entre los sobrevivientes y no sobrevivientes ( $p=0.506$ ).

Cuando se analizó a los pacientes que ameritaron ingreso a una unidad de cuidados intensivos, independientemente del grupo, los niveles de fibrinógeno y el índice  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , demostraron asociación con la sobrevida ( $p=0.038$  y  $p=0.023$ , respectivamente). Esto es similar a lo observado en una cohorte retrospectiva en China, que evidenció mayor tiempo de protrombina y concentración de productos de degradación de la fibrina en los pacientes con enfermedad crítica (54).

Para aquellos sujetos que ameritaron de manejo avanzado de la vía aérea y ventilación mecánica, una concentración mayor de ferritina sérica se asoció a los no sobrevivientes. [905.5  $\eta\text{g/mL}$  (508) en sobrevivientes vs 1144  $\eta\text{g/mL}$  (1719.6) en no sobrevivientes,  $p=0.019$ ]. Por su parte, en el estado de choque, los no sobrevivientes mostraron niveles mayores de dímero D [0.995  $\eta\text{g/mL}$  (0.57) para los sobrevivientes, contra 1.71  $\eta\text{g/mL}$  (1.53) en los no sobrevivientes,  $p=0.018$ ]; lo que tiene cierta concordancia con un estudio de cohorte retrospectivo, que estableció como factor de riesgo para SIRA y muerte, una concentración elevada de dímero D (56). Para el desenlace de lesión renal, este análisis evidenció que la neutrofilia y las concentraciones elevadas de ferritina fueron mayores en los individuos que presentaron tal complicación.

Un análisis multivariado que conglomeró las variables consideradas como factores de riesgo para mortalidad previamente, probó que los niveles elevados sobre 10 mg/L de proteína C reactiva [HR 48.83 (IC 95% 2.54-940.22),  $p=0.010$ ], el antecedente de hipertensión arterial [HR 20.99 (IC 95%: 1.29-340.68),  $p=0.032$ ] y la presencia de ventilación mecánica al ingreso [HR 305.23 (IC 95%: 2.16-43174.14),  $p=0.024$ ], son factores asociados a mortalidad; sin embargo, esta información debe ser tomada con cautela, pues HR y los intervalos de confianza se muestran amplios, por el limitado tamaño de la muestra.

Considerando que actualmente no hay suficientes tratamientos específicos o globalmente disponibles para COVID-19, el uso de tocilizumab ha sido aprobado por instituciones en salud internacionales, a pesar de la evidencia acumulada de certeza moderada, fundamentando la decisión sobre algunos ensayos con gran valor metodológico. Si bien se ha documentado que los individuos con COVID-19 grave o crítico cursan con un estado de inflamación desproporcionada, en el que la IL-6 funge un papel primordial, en el presente análisis, no se encontró diferencia significativa en mortalidad a los 28 días entre los grupos estudiados, así como tampoco en los días de estancia intrahospitalaria, presencia de infecciones nosocomiales, posterior a la aplicación de este inhibidor de IL-6 o en el resto de los desenlaces relevantes.

Las principales limitaciones del presente estudio radican en su propia estructura metodológica, al ser un estudio observacional y retrospectivo. Así mismo, fue realizado en pacientes admitidos en un solo hospital que

corresponde al Tercer Nivel de atención lo cual conlleva sesgo de selección de los participantes. Cabe destacar el limitado tamaño de la muestra que puede ser el factor determinante de la ausencia de hallazgos significativos. Ante estos resultados no es posible emitir recomendaciones sobre la aplicación de tocilizumab; sin embargo, abre la posibilidad a nuevas investigaciones que evalúen la efectividad de este fármaco en la población mexicana.

Por lo tanto, se necesitan ensayos clínicos con mayor valor metodológico y con un tamaño de muestra suficiente para determinar el verdadero impacto del uso de Tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave.

## CONCLUSIONES

El uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave no mostró diferencia en la tasa mortalidad a los 28 días, en los días de estancia intrahospitalaria, frecuencia de sobreinfección, choque e ingreso a UCI, lo anterior podría ser atribuido al escaso número de pacientes incluidos por lo tanto los hallazgos son limitados y requieren continuar la investigación con más estudios.

## FINANCIAMIENTO

No requirió financiamiento. Los costos económicos y de infraestructura fueron cubiertos por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores del protocolo declaran no mostrar conflicto de interés. No existe relación alguna con la industria farmacéutica o con partidos políticos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Timeline: WHO's COVID-19 response [Internet]. [citado 8 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [citado 8 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br J Pharmacol.* noviembre de 2020;177(21):4813-24.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl.* 28 de marzo de 2020;395(10229):1033-4.
5. The National Institutes of Health. Clinical Spectrum [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 9 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>

6. Conferencia 29 de febrero – Coronavirus [Internet]. [citado 9 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/2020/02/29/conferencia-29-de-febrero/>
7. CONACYT México. COVID-19 Tablero México [Internet]. COVID - 19 Tablero México. [citado 8 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/index.php>
8. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 8 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
9. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. diciembre de 2020;9(1):29.
10. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. mayo de 2020;39(5):405-7.
11. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci* [Internet]. 12 de enero de 2021 [citado 8 de mayo de 2021];28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7801873/>
12. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. abril de 2020;34(2):327-31.
13. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol* [Internet]. 16 de junio de 2020 [citado 8 de mayo de 2021];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308649/>
14. Cron R, Behrens EM, editores. Cytokine Storm Syndrome [Internet]. Springer International Publishing; 2019 [citado 8 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9783030220938>
15. 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*. 19 de mayo de 2020;117(20):10970-5.
16. Richier Q, Plaçais L, Lacombe K, Hermine O. COVID-19 : encore une place pour le tocilizumab ? *Rev Med Interne*. febrero de 2021;42(2):73-8.
17. Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y, et al. Up-regulation of IL-6 and TNF- $\alpha$  induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF- $\kappa$ B pathway. *Virus Res*. 1 de septiembre de 2007;128(1):1-8.
18. Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CSC, de Boer HH, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe*. 1 de noviembre de 2020;1(7):e290-9.
19. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. abril de 2021;49(4):598-622.
20. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. julio de 2020;5(7):1-8.
21. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost* [Internet]. 6 de mayo de 2020 [citado 9 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262247/>

22. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* octubre de 2020;194:101-15.
23. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* octubre de 2020;7(10):875-82.
24. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 1 de agosto de 2020;77(8):1018-27.
25. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* julio de 2020;128:104386.
26. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* julio de 2020;46(7):1339-48.
27. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 28 de julio de 2020;71(15):769-77.
28. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
29. Qin J, You C, Lin Q, Hu T, Yu S, Zhou X-H. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: a novel cross-sectional and forward follow-up study. *medRxiv [Internet].* 10 de marzo de 2020 [citado 9 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217033/>
30. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S-M, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* mayo de 2020;94:154-5.
31. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S-I, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 27 de agosto de 2020;383(9):885-6.
32. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* agosto de 2008;82(15):7264-75.
33. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 25 de junio de 2020;382(26):2574-6.
34. Martínez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol.* 1 de junio de 2020;318(6):F1454-62.
35. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 16 de octubre de 2020;
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
37. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* agosto de 2020;95(8):1632-48.
38. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera



Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* marzo de 2020;34:101623.

39. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 19 de febrero de 2020;368:m606.

40. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* mayo de 2020;40(5):998-1004.

41. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 guidance. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 9 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

42. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* agosto de 2020;296(2):E72-8.

43. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest.* marzo de 2021;159(3):1241-55.

44. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* agosto de 2020;296(2):E32-40.

45. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. 2020 [citado 5 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>

46. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 7 de abril de 2020;369:m1328.

47. CDC, MMWR. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 10 de mayo de 2021];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm>

48. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 7 de abril de 2020;323(13):1239.

49. Secretaría de Salud en México. Información referente a casos COVID-19 en México - datos.gob.mx/busca [Internet]. [citado 10 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/informacion-referente-a-casos-covid-19-en-mexico>

50. CDC. People at Increased Risk [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 10 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>

51. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 22 de mayo de 2020;369:m1966.

52. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* agosto de 2020;584(7821):430-6.

53. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17 de marzo de 2020;323(11):1061-

9.

54. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* septiembre de 2020;7(9):e671-8.

55. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* julio de 2020;84:106504.

56. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 1 de julio de 2020;180(7):934-43.

57. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, Nilsson S, Andersson L-M, Lindh M, et al. Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 4 de enero de 2021;223(1):15-8.

58. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* marzo de 2021;174(3):308-15.

59. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 17 de junio de 2020;NEJMoa2020283.

60. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 [Internet]. [citado 8 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

61. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 12 de mayo de 2020;323(18):1775-6.

62. Caribe CE para AL y el. Observatorio Demográfico América Latina y el Caribe 2020. Mortalidad por COVID-19: evidencias y escenarios [Internet]. CEPAL; 2021 [citado 10 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/46640-observatorio-demografico-america-latina-caribe-2020-mortalidad-covid-19>

63. Universidad Autónoma de México. COVID-19 Comorbilidades por Municipios [Internet]. [citado 11 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/3fd4ad0a69884a018cb8e1ff8c62d468>

64. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, Schirmer P, Garg S, Oda G, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 23 de octubre de 2020;69(42):1528-34.

65. Mohammadi A, Esmailzadeh E, Li Y, Bosch RJ, Li JZ. SARS-CoV-2 detection in different respiratory sites: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 11 de mayo de 2021];59. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(20\)30278-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30278-4/abstract)

66. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 7 de febrero de 2020;69(5):140-6.

67. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Hayden MK. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19 [Internet]. [citado 12 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>

68. Xu D, Zhou F, Sun W, Chen L, Lan L, Li H, et al. Relationship Between serum SARS-CoV-2 nucleic acid(RNAemia) and Organ Damage in COVID-19 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 28 de julio de 2020;
69. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 9 de junio de 2020;323(22):2249.
70. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 21 de abril de 2020;369:m1443.
71. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 12 de mayo de 2020;323(18):1843-4.
72. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays [Internet]. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance. [citado 12 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
73. , for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM), Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* diciembre de 2020;7(1):4.
74. Azouz E, Yang S, Monnier-Cholley L, Arrivé L. Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19. *Intensive Care Med.* julio de 2020;46(7):1464-5.
75. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* mayo de 2020;120(5):876-8.
76. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* mayo de 2020;18(5):1094-9.
77. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 27 de abril de 2020;ciaa478.
78. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 12 de marzo de 2020;382(11):999-1008.
79. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 6 de junio de 2013;368(23):2159-68.
80. Instituto Mexicano del Seguro Social. Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-19 – CVOED – Centro virtual de operaciones en emergencias y desastres [Internet]. [citado 20 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://cvoed.imss.gob.mx/lineamiento-para-la-atencion-de-pacientes-por-covid-19/>
81. 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.* 22 de abril de 2021;384(16):1503-16.
82. Massachusetts General Hospital. Inpatient Care Recommendations [Internet]. Massachusetts General Hospital. [citado 20 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.massgeneral.org/news/coronavirus/treatment-guidance/inpatient-care-recommendations>
83. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsh Shumaker A, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung Cheng V, et al. COVID-

19 Guideline, Part 1: Treatment and Management [Internet]. [citado 12 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

84. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol Orlando Fla.* mayo de 2020;214:108393.

85. Lescuré F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* mayo de 2021;9(5):522-32.

86. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging.* mayo de 2020;101(5):323-4.

87. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* febrero de 2021;27(2):215-27.

88. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 1 de agosto de 2020;2(8):e474-84.

89. Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Pérez-Molina JA, Moreno S, et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 1 de febrero de 2021;27(2):238-43.

90. Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 1 de octubre de 2020;2(10):e603-12.

91. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 1 de enero de 2021;181(1):41-51.

92. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 10 de diciembre de 2020;383(24):2333-44.

93. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, 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.* 1 de enero de 2021;181(1):32-40.

94. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 7 de enero de 2021;384(1):20-30.

95. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* 1 de mayo de 2021;397(10285):1637-45.

96. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 22 de abril de 2021;384(16):1491-502.

97. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1 de enero de 2021;181(1):24-31.

98. Kotak S, Khatri M, Malik M, Malik M, Hassan W, Amjad A, et al. Use of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence. *Cureus.* 9 de octubre de 2020;12(10):e10869.

99. Bruce-Hickman D, Sajeed SM, Pang YH, Seow CS, Chen W, Kansal MG. Bowel ulceration following tocilizumab administration in a COVID-19 patient. *BMJ Open Gastroenterol*. 1 de agosto de 2020;7(1):e000484.
100. González Guardiola P, Díez Ares JÁ, Peris Tomás N, Sebastián Tomás JC, Navarro Martínez S. [Intestinal perforation in patient with COVID-19 infection treated with tocilizumab and corticosteroids. Report of a clinical case]. *Cirugía Española*. febrero de 2021;99(2):156-7.
101. Rojo M, Cano-Valderrama O, Picazo S, Saez C, Gómez L, Sánchez C, et al. Gastrointestinal Perforation After Treatment With Tocilizumab : An Unexpected Consequence of COVID-19 Pandemic. *Am Surg*. junio de 2020;86(6):565-6.
102. Parr JB. Time to Reassess Tocilizumab's Role in COVID-19 Pneumonia. *JAMA Intern Med*. 1 de enero de 2021;181(1):12.
103. Guillén L, Padilla S, Fernández M, Agulló V, García JA, Telenti G, et al. Preemptive interleukin-6 blockade in patients with COVID-19. *Sci Rep*. 8 de octubre de 2020;10(1):16826.
104. ASALE R-, RAE. Diccionario de la lengua española | Edición del Tricentenario [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 2 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/>
105. Publications | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism | 2017 Alcohol Epidemiologic Data Directory [Internet]. [citado 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/2017DataDirectory/2017DataDirectory.htm>
106. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de febrero de 2013;31(2):108-13.
107. Vargas-Ruiz ÁG. El fibrinógeno: su fisiología e interacciones en el sistema de la coagulación. 2016;3.
108. Hong L-Z, Shou Z-X, Zheng D-M, Jin X. The most important biomarker associated with coagulation and inflammation among COVID-19 patients. *Mol Cell Biochem*. 19 de marzo de 2021;1-9.
109. De Rosa A, Verrengia EP, Merlo I, Rea F, Siciliano G, Corrao G, et al. Muscle manifestations and CK levels in COVID infection: results of a large cohort of patients inside a Pandemic COVID-19 Area. *Acta Myol*. 31 de marzo de 2021;40(1):1-7.
110. Al-Smadi AS, Bhatnagar A, Ali R, Lewis N, Johnson S. Correlation of chest radiography findings with the severity and progression of COVID-19 pneumonia. *Clin Imaging*. marzo de 2021;71:17-23.

## ANEXOS

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>Actividad</b>	<b>Nov 2020</b>	<b>Dic 2020</b>	<b>Dic 2020</b>	<b>Enero 2021</b>	<b>Feb 2021</b>	<b>Marzo 2021</b>	<b>Abril 2021</b>	<b>Mayo 2021</b>	<b>Junio 2021</b>
Revisión de la literatura									
Identificar el problema a estudiar									
Elaboración del protocolo									
Revisión del protocolo y presentación ante el Comité de Ética e Investigación en Salud									
Revisión de expedientes									
Recolección de datos									
Análisis de la información									
Presentación final									
Publicación de resultados									

# ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN CON DICTAMEN DE APROBADO.

6/7/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



## Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. SERGIO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 47 CI 09 015 634

Registro COMBIOÉTICA COMBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Martes, 06 de Julio de 2021

M.E. Megan Carolina Cerda Mancillas

### PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Desenlaces a veintiocho días en pacientes con COVID-19 grave o crítica tratados con tocilizumab comparados con terapia convencional** 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-2021-3601-119

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, requeriré solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

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

Dirección

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL