



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

USO DE TOCILIZUMAB EN PACIENTES CON COVID-19

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (MEDICINA INTERNA)**

P R E S E N T A

DR. RENZO ALBERTO PÉREZ DÓRAME

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. BRENDA ELOISA CRABTREE RAMÍREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ



Ciudad Universitaria, Ciudad de México

Julio 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES

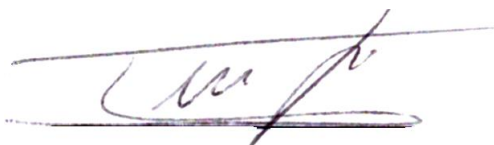


DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PINA

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M



DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M



DRA. BRENDA ELOISA CRABTREE RAMÍREZ

Asesora de tesis

Infectología, Centro Médico ABC

ÍNDICE GENERAL

I. RESUMEN.....	7
I. INTRODUCCIÓN	8
II. MARCO TEÓRICO	10
<i>Datos epidemiológicos de la COVID-19</i>	<i>10</i>
<i>Patogénesis de COVID-19.....</i>	<i>11</i>
Mecanismos de invasión de SARS-CoV-2	11
Mecanismos de defensa del huésped	12
El síndrome de liberación de citocinas y el papel de la IL-6	13
Consecuencias del síndrome de liberación de citocinas.....	16
<i>Características clínicas</i>	<i>17</i>
Diferencia entre hombres y mujeres.....	18
Clasificación.....	19
<i>Hallazgos imagenológicos</i>	<i>21</i>
<i>Pruebas diagnósticas para COVID-19.....</i>	<i>22</i>
<i>Factores pronósticos.....</i>	<i>22</i>
<i>Uso de tocilizumab en COVID-19</i>	<i>23</i>
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
<i>III.1. Pregunta de investigación.....</i>	<i>26</i>
IV. JUSTIFICACIÓN	26
V. OBJETIVOS.....	27
<i>V.1. Objetivo primario.....</i>	<i>27</i>
<i>V.2. Objetivos secundarios</i>	<i>27</i>
VI. HIPÓTESIS.....	27
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
<i>VII.1. Diseño de estudio</i>	<i>28</i>
<i>VII.2. Tamaño de muestra</i>	<i>28</i>
<i>VII.3. Población de estudio</i>	<i>28</i>
<i>VII.4 Criterios de selección</i>	<i>28</i>
Criterios de inclusión	28
Criterios de exclusión	29
<i>VII.5. Variables de estudio</i>	<i>30</i>
<i>VII.6. Estrategia de estudio.....</i>	<i>33</i>
<i>VII.7. Intervención</i>	<i>33</i>
<i>VII.8. Consentimiento informado.....</i>	<i>33</i>
<i>VII.9. Medición de laboratorios</i>	<i>34</i>
<i>VII.10. Recolección de los datos.....</i>	<i>34</i>
<i>VII. 11. Error de medición</i>	<i>34</i>
<i>VII. 12. Análisis estadístico.....</i>	<i>34</i>

<i>VII.13. Aspectos éticos</i>	35
<i>VII. 14. Factibilidad del estudio</i>	35
<i>VII.15. Conflicto de intereses</i>	35
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN	37
VIII. REFERENCIAS	40
TABLAS	48
<i>Tabla 1: Características basales de los pacientes</i>	48
<i>Tabla 2: Resultados del análisis univariado</i>	50
<i>Tabla 3: Niveles de marcadores inflamatorios al ingreso y el egreso</i>	51

ABREVIATURAS

COVID-19 = Enfermedad por SARS-CoV-2

TCZ = Tocilizumab

RT-PCR = Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

TAC = Tomografía axial computada

IL-6 = Interleucina 6

SLC = Síndrome de liberación de citocinas

SIRA = Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

MERS-CoV = Middle East respiratory syndrome coronavirus

SARS-CoV = Severe acute respiratory syndrome coronavirus

LHH = Linfocitosis hemofagocítica

PRRs = Receptores de reconocimiento de patrones

IFN = Interferón

NK = Natural killers

JAK = Janus quinasa

RIL-6 = Receptor de membrana de interleucina 6

VEGF = Factor de crecimiento endotelial vascular

NF-κB = Factor nuclear kappa-B

TH = Células T colaboradoras

PaO₂/FiO₂ = relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno

CAR T = células T con receptores de antígenos quiméricos

UTI = Unidad de terapia intensiva

VMI = Ventilación mecánica invasiva

VIH = Virus de inmunodeficiencia humana

VHB = Virus de hepatitis B

VHC = Virus de hepatitis C

I. RESUMEN

La pandemia actual por COVID-19 ha sumado ya más de 6 millones de casos y más de 350,000 muertes en todo el mundo. Es la pandemia con el mayor impacto en la salud y economía en la historia de la humanidad.

Hasta la fecha no se cuenta con un tratamiento que resulte efectivo para COVID-19. Entre las opciones de tratamiento se encuentra tocilizumab (TCZ), un inhibidor del receptor de interleucina 6 (IL-6) que ayuda a modular el síndrome de liberación de citocinas (SLC), el cual se cree que es el responsable de los casos de COVID-19 graves y críticos. Sin embargo, al tratarse de un tratamiento nuevo, se desconoce su efectividad, dosis óptimas, efectos adversos, contraindicaciones, así como las características de los pacientes que más se benefician de su uso y el momento en el cual debe utilizarse.

El objetivo de este estudio es describir una cohorte de pacientes con COVID-19 que utilizaron TCZ y describir las diferencias entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva y los que no requirieron.

Se incluyó un total de 130 pacientes quienes recibieron TCZ para COVID-19: 102 (78.56%) hombres, con una mediana de edad de 54.5 años. Más del 80% de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad. El 56.15% requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI), 9 (12.33%) murieron. Las variables clínicas con mayor asociación a VMI fueron índice tabáquico (OR 1, IC95% 0.973-1.038, $p < 0.05$), disnea al ingreso (OR 3.05, IC95% 0.861-10.805, $p < 0.05$), insuficiencia respiratoria al ingreso (OR 23, IC95% 9.637-64.081, $p < 0.05$) y choque de cualquier tipo al ingreso (OR 25, IC95% 3.191-200.783, $p < 0.05$). Dentro de las variables de laboratorio, la elevación de creatinina (OR 3, IC95% 0.825-11.300, $p < 0.05$) y elevación de marcadores de inflamación (PCR [OR 1.05, IC95% 1.018-1.083, $p < 0.05$], triglicéridos [OR 1, IC95% 0.993-1.000, $p < 0.05$], PCT [OR 3.18, IC95% 1.464-6.903, $p < 0.05$] e IL-6 [OR 1 IC95% 1.000-1.005, $p < 0.05$]). En cuanto a los tratamientos, el uso de glucocorticoides (OR 4.72, IC95% 2.068-10.801, $p < 0.05$) e hidroxiclороquina (OR 2.5, IC95% 0.804-8.085, $p < 0.05$) se asoció a riesgo de requerir VMI. Así mismo, el tiempo de estancia intrahospitalaria (OR ajustado 1.93, IC95% 1.137-3.30, $p = 0.015$) fue estadísticamente significativo en el análisis multivariado. Las características de esta cohorte son similares a las reportadas en cohortes de otros países. Ésta es la primera cohorte descrita de pacientes latinoamericanos que reciben TCZ.

I. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se reconoció que una cepa nueva de coronavirus llamada severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emergió en Wuhan, China. Se trata del tercer coronavirus que causa una enfermedad respiratoria grave en humanos, llamada coronavirus disease 2019 (COVID-19). (1) En marzo de 2020 fue reconocida como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud y ha significado un gran impacto en la economía y salud globales. Representa un enorme reto para los sistemas de salud de todo el mundo por la elevada cantidad de pacientes, los mecanismos de transmisión y la complejidad del manejo de la enfermedad, particularmente de los pacientes que requieren tratamientos en UTI, como VMI, terapia de sustitución renal (TSR) y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Los pacientes que requieren estos manejos representan el grupo de mayor mortalidad.(2)

Un gran número de países han implementado el distanciamiento social para mitigar la progresión del virus, pero en la mayoría de los países ha sido poco efectivo para evitar la saturación de los sistemas de salud.

El SLC se define como una liberación descontrolada y abrumadora de mediadores proinflamatorios por una respuesta exagerada del sistema inmune. Es considerado el proceso de inmunopatogénesis de múltiples patologías, incluyendo el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), (3) el cuál es la principal causa de mortalidad en pacientes con COVID-19 crítico. (2,4,5) Una de las citocinas esenciales para la perpetuación del SLC es la IL-6,(6) por lo que se considera un blanco terapéutico relevante en casos de COVID-19 crítico que presentan SIRA.

El tratamiento médico actual es en mayor parte de sostén, sin un blanco terapéutico disponible. Ha habido múltiples estudios que evalúan la efectividad de diversos tratamientos, (7–9) pero hasta ahora ninguno ha demostrado ser efectivo. Dentro de las opciones para inhibición del a IL-6 se encuentra TCZ, el cual ha sido utilizado de forma segura y exitosa en otras patologías (10) y ya existe experiencia limitada de uso en COVID-19, donde se ha observado que

hasta el momento parece ser seguro y efectivo en reducir días de los requerimientos de oxígeno y ventilación mecánica, mejorar las alteraciones imagenológicas, el cuadro clínico y el riesgo de reingreso subsecuente a UTI, esto hasta el momento obtenidos de estudios observacionales pequeños. (11–13)

En cuanto al uso de TCZ en COVID-19, debe considerarse que aún o existen criterios diagnósticos para SLC en COVID-19, no está definido cual es el nivel para marcadores de inflamación para considerar su uso, las escalas de gravedad de la enfermedad tampoco están bien definidas, no se conoce el efecto de otros tratamientos que pueden utilizarse al mismo tiempo para COVID-19 y si bien se conoce el perfil de seguridad del fármaco, se desconocen los efectos adversos específicos para este grupo de pacientes.

Este estudio pretende definir si el uso de TCZ en pacientes con COVID-19 grave y/o crítico disminuye los días de VMI.

II. MARCO TEÓRICO

Datos epidemiológicos de la COVID-19

En diciembre de 2019 en Wuhan, China, ocurrieron una serie casos de enfermedad respiratoria atípica. Esta enfermedad se propagó rápidamente de Wuhan a otras áreas. Poco después se descubrió que el responsable era un nuevo coronavirus. Este nuevo coronavirus fue llamado *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2, 2019-nCoV), debido a su gran similitud (79%) con SARS-CoV, el virus que causó SIRA y una mortalidad alta en 2002 – 2003. (1,14) Se considera que el brote de SARS-CoV-2 fue iniciado originalmente por zoonosis asociada con un mercado de mariscos en Wuhan, China. En los brotes subsecuentes, se identificó que la transmisión de humano a humano juega un papel central para su propagación. (15) La enfermedad causada por este virus fue llamada Coronavirus disease 19 (COVID-19) y fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020.(16) La COVID-19 ha impactado a un gran número de personas alrededor del mundo, con reportes de casos en aproximadamente 200 países y territorios (17). Para el 20 de julio de 2020, se han reportado aproximadamente 15,041,000 casos. (18)

Un gran número de estudios hasta hoy son reportes de la experiencia en China. Tras el brote en China, el SARS-CoV-2 se extendió de forma global. A inicios de abril de 2020, el número más alto de pacientes de COVID-19 reportado es en los Estados Unidos, seguido de España, Italia, Alemania, Francia y China. En estos países, la tasa de fatalidad también es mayor en adultos mayores, al igual que en el brote en China. (18)

En México, el 29 de febrero de 2020 se reportó el primer caso confirmado importado, en ese momento se declaró la fase 1 de la pandemia en nuestro país. (19) El 24 de marzo de 2020 se declara la fase 2, en la cual ya existen casos de contagio local e inician una serie de medidas de prevención para la transmisión comunitaria masiva. El 21 de abril de 2020, con el avance de los casos confirmados, se declara el inicio de la fase 3, indicando la suspensión temporal de toda actividad laboral no esencial en los sectores público, privado y social a nivel nacional. (20) Al momento en nuestro país contamos con 87,512 casos

confirmados por cifras oficiales de la Secretaría de Salud, con la mayor concentración de casos en la Ciudad de México y la zona metropolitana. (21)

Patogénesis de COVID-19

Los coronavirus son virus envueltos, de una sola cadena de ARN de sentido positivo, de aproximadamente 30 kb. Infectan una gran cantidad de especies animales, incluyendo al humano. Se dividen en cuatro grupos principales con base en su estructura genómica: alfa, beta, gama y deltacoronavirus. Los grupos alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solamente a mamíferos. (22) Entre éstos, generalmente cuatro (coronavirus humano 229E, NL63, OC43 y HKU1) afectan solamente la vía respiratoria superior, causando síntomas relativamente leves. (23) Los coronavirus humanos, como el 229E y NL63, son responsables del resfriado común y crup y pertenecen al grupo alfacoronavirus. En contraste a éstos, el SARS-CoV, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) y SARS-CoV-2 pertenecen al grupo betacoronavirus. El SARS-CoV-2 es genéticamente similar a SARS-CoV en un 79%. (14) Sin embargo, de entre todas las secuencias genéticas de coronavirus conocidas, el virus con el que comparte mayor similitud genética es el coronavirus del murciélago RaTG13, con un 98%. (24)

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente por gotas, al igual que el resto de los coronavirus respiratorios. El período de incubación es de aproximadamente 5 días antes del inicio de los síntomas. (25)

La fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 es muy similar a la infección por SARS-CoV, principalmente por presentar ambas una respuesta inflamatoria agresiva que resulta en el daño de la vía aérea. Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad no solo se debe a la infección viral sino también a la respuesta inmune del huésped. (26) (27) El SIRA que se presenta en la COVID-19 puede llevar a una falla respiratoria, que representa la causa de muerte hasta en un 70% de los casos de COVID-19 fatales. (28).

Mecanismos de invasión de SARS-CoV-2

Los coronavirus están formados por cuatro proteínas estructurales: Spike (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). (29) La proteína S se trata

de una glicoproteína trimérica transmembrana que determina la diversidad de los coronavirus y el tropismo. Está constituida por dos subunidades funcionales: la subunidad S1, responsable de la unión al receptor de la célula huésped, y la subunidad S2 que se encarga de la fusión de las membranas viral y celular. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) ha sido identificada como el receptor funcional para SARS-CoV-2 (30) La ECA2 se encuentra en altas concentraciones en tejido de pulmones, corazón, íleon, riñones y vejiga. (31) En los pulmones se expresa especialmente alto en las células epiteliales. Tras la unión a su receptor, el virus entra a la célula a por endocitosis, el ARN viral es liberado en el citosol. Ahí, el virus explota la maquinaria celular para replicarse y posteriormente ser excretado de la célula por exocitosis. (32)

Mecanismos de defensa del huésped

Las células epiteliales, los macrófagos alveolares y las células dendríticas son los tres principales componentes de la inmunidad innata en la vía aérea y representan la primera línea que combate al virus hasta que se alcanza una inmunidad adaptativa. Las células dendríticas residen debajo del epitelio. Los macrófagos alveolares en el lado apical del epitelio. (33) Debido a que la ACE2 se expresa en la cara apical de las células epiteliales pulmonares el espacio alveolar, el virus es capaz de entrar y destruirlas. (30) Esto coincide con el hecho de que las lesiones pulmonares tempranas sean más frecuentemente distales. La respuesta innata inicia por la presentación de antígeno por las células dendríticas y macrófagos, al fagocitar células infectadas por el virus. Las células presentadoras de antígenos migran a nódulos linfáticos para presentar los antígenos a células T CD4+ y CD8+. Posteriormente, las células T CD4+ promueven la producción de anticuerpos específicos para el virus y las células T CD8+ pueden destruir las células infectadas. (23)

El SARS-CoV-2 es considerado un virus citopático, ya que induce muerte y lesión de las células y tejidos que infecta como parte de su ciclo de replicación viral. La infección y replicación viral en las células epiteliales de la vía aérea pueden causar niveles altos de piroptosis y fuga capilar. (34) La piroptosis es una forma de muerte celular programada altamente inflamatoria que se observa comúnmente en las infecciones por virus citopáticos y representa un posible

detonante de la respuesta inflamatoria subsecuente. (35) La infección por SARS-CoV-2 y la destrucción celular activa una respuesta inmune local que recluta macrófagos y monocitos que responden a la infección liberando citocinas y quimiocinas que promueven también la subsecuente respuesta inmune tipo T adaptativa y tipo B celular. La citocinas y quimiocinas producidas por esta respuesta inmune incluyen IL-6, interferón (IFN) gama, MCP1 e IP-10, las cuales son liberadas a la circulación sistémica y atraen células inmunes, principalmente linfocitos T (pero no neutrófilos) de la sangre periférica al sitio de infección. (36) Éste reclutamiento de linfocitos de la sangre periférica a la vía aérea explicaría en parte la linfopenia absoluta y el aumento de la relación neutrófilo-linfocito presente en alrededor del 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (27,37) Además, estudios previos en SARS-CoV encontraron que el virus puede infectar otros blancos además de las células pulmonares, principalmente a linfocitos, macrófagos, y células dendríticas derivadas de monocitos. (38) La infección y consecuente destrucción de linfocitos pudiera ser otra causa de la linfopenia observada en la enfermedad. (38)

En la mayoría de los pacientes, la respuesta inmune montada ante la infección resulta ser suficiente para lograr el aclaramiento viral y, posteriormente, regular la respuesta inmune a su homeostasia inicial. Sin embargo, los pacientes con COVID-19 grave que requieren cuidados en terapia intensiva presentan niveles más altos en plasma de IL-6, IL-2, IL-7-IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, IP-10, MCP1 y factor de necrosis tumoral. (26) Los niveles exagerados de estas interleucinas y quimiocinas provocan una respuesta inmune exagerada.

El síndrome de liberación de citocinas y el papel de la IL-6

El síndrome de liberación de citocinas (SLC) se refiere a una liberación descontrolada y abrumadora de mediadores proinflamatorios por una respuesta exagerada del sistema inmune. (3) El SLC es comúnmente la inmunopatogénesis detrás de múltiples procesos patológicos, como el SIRA, sepsis, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de activación macrofágica inducido por enfermedades autoinmunes, linfocitosis hemofagocítica (LHH) primaria y secundaria (3) y también representa una

complicación de inmunoterapia, como la terapia con células CAR-T. (39) En las experiencias previas con SARS y MERS se observó un SLC florido en pacientes críticamente enfermos.

Aún no está claro si la persistencia del virus es necesaria para mantener la cascada inflamatoria una vez iniciada. Los picos de carga viral en muestras de vía respiratoria pueden presentarse antes del inicio de los síntomas de neumonía en las infecciones por SARS-CoV y SARS-CoV-2. (40,41) Una cohorte retrospectiva mostró que el ARN viral seguía detectable en aquellos pacientes que no sobrevivieron hasta el momento de su muerte, lo que sugiere una correlación entre la persistencia del virus y pobres desenlaces. (7)

Los mecanismos inmunológicos del SLC inducido por coronavirus no han sido completamente descritos y gran parte de los datos disponibles provienen de la experiencia derivada del SARS-CoV. Se cree que la cinética retardada del aclaramiento viral es el detonante del SLC. La respuesta del interferón (IFN) tipo I retardada juega un papel pivote en el proceso de SARS. En la fase inicial, SARS-CoV evade los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) y antagoniza la respuesta del IFN-I al inducir la producción de vesículas de doble membrana que carecen de PRRs y proteínas que inhiben la cascada de PRRs. (42) La inhibición de IFN-I en la vía aérea y células epiteliales alveolares facilita la replicación viral rápida. Las células dendríticas y macrófagos son una excepción ya que muestran una reactividad completa contra el SARS-CoV al iniciar una respuesta de tipo IFN-I retrasada pero robusta, liberando otras citocinas inflamatorias contra SARS-CoV. (42,43) En consecuencia, la activación de la señalización tipo IFN-I induce la expresión acelerada de genes estimulados por IFN y atrae monocitos y macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y células natural killers (NK) al pulmón. Este proceso amplifica la respuesta innata, formando un círculo vicioso estimulado por citocinas. (42) La respuesta de las células T específica contra el virus es indispensable para el aclaramiento viral, un paso esencial para la protección contra la infección letal por SARS-CoV. Tanto las células T reguladoras como las *naïve*, regulan a la baja las respuestas de inmunidad innata activadas por las interacciones intracelulares. (44) La producción desmedida de citocinas, como IFN-I, demerita la respuesta de las

células T al inducir su apoptosis, agravando el SLC y la linfopenia observada en pacientes con SIRA. (45) Las citocinas y quimiocinas producidas causan lesión pulmonar localizada previamente descrita. Estas mismas citocinas pueden fugar a la circulación sistémica, causando manifestaciones extrapulmonares y, eventualmente, síndrome de disfunción orgánica múltiple. (38,46)

Entre las citocinas producidas de forma excesiva por los macrófagos activados, la IL-6 es una de las citocinas clave. En pacientes con SIRA se han observado niveles altos de IL-6 que correlacionan con la gravedad de la enfermedad. (6) IL-6 activa su señalización por Janus quinasa (JAK) al unirse a su receptor transmembrana o soluble (RIL-6) e interactuando con gp130 unido a la membrana. (47) La señalización excesiva de IL-6 conlleva una multitud de efectos biológicos que contribuyen al daño orgánico, como la maduración de células T *naïve* a células T efectoras, la inducción de expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en células epiteliales, el incremento de la permeabilidad vascular (48) y la reducción de la contractilidad miocárdica. (49)

Los niveles elevados de citocinas también podrían ser responsables de las complicaciones en COVID-19. Los pacientes con COVID-19 presentan citocinas de células T colaboradoras 2 (TH-2) más elevadas, además de citocinas de células T colaboradoras 1 (TH-1), en comparación a los pacientes con SARS o MERS. Existen muchas terapias potenciales dirigidas al sistema inmune del huésped que pueden ser efectivas para COVID-19, como el bloqueo de citocinas inflamatorias (IL-6, IL-1 e IFN), terapia con células madre, depleción inmune, transfusión de plasma convaleciente y soporte hepático extracorpóreo. Los reportes de niveles elevados de IL-6 son consistentes en varios estudios de COVID-19 (4,26,50) y podría servir como un biomarcador predictivo para la gravedad de la enfermedad. (51) De entre éstos, un estudio de cohorte retrospectiva encontró que los niveles de IL-6 correlacionan con mortalidad en pacientes con COVID-19. (7)

La IL-6 es esencial para la generación de células T colaboradoras 17 (TH-17) para su interacción con células dendríticas. (48) Los niveles excesivos de IL-6 podrían explicar las células TH-17 activas de forma excesiva observadas en pacientes con COVID-19. (36) Aunque no hay datos clínicos disponibles del

bloqueo de IL-6 en la el SLC asociado a infección viral, los modelos animales de SARS-CoV han demostrado que la inhibición del factor nuclear kappa-B (NF-κB), un factor de transcripción crucial de IL-6, o la infección de animales con SARS-CoV que carece de la proteína E (el cual estimula la señalización de NF-κB), reduce los niveles de IL-6 en los animales infectados y aumenta su sobrevida. (52)

Consecuencias del síndrome de liberación de citocinas

Las concentraciones séricas elevadas de IL-6 y otras citocinas inflamatorias es una característica de las infecciones por MERS-CoV grave. (53) El SLC representa la principal causa de morbilidad en pacientes infectados por SARS-CoV y MERS-CoV(46) Es común en pacientes con COVID-19 y los niveles elevados de IL-6 correlacionan con falla respiratoria y desenlaces clínicos adversos. (54)

La respuesta inmune exagerada por el SLC y la propia infección viral resultan en daño alveolar difuso, incluyendo la descamación de células alveolares, formación de membranas hialinas y edema pulmonar. (37,55) Además, la infiltración de células inflamatorias descontrolada puede provocar daño pulmonar por sí misma a través de la secreción excesiva de proteasas y especies reactivas de oxígeno aunado al daño directo provocado por el virus. (43,56) Todos estos procesos se engloban en la entidad conocida como SIRA, la cual condiciona limitación de la eficiencia del intercambio de gas en los pulmones, que se manifiesta como dificultad para respirar y niveles de oxígeno en sangre bajos y, además, vuelve a los pulmones más susceptibles a infecciones secundarias. (36)

A nivel pulmonar también se ha observado trombosis y embolismo pulmonares en casos graves. Esto coincide con niveles elevados de dímero D y fibrinógeno. El endotelio vascular juega un papel vital en la regulación trombótica, entre sus funciones está promover la vasodilatación, fibrinólisis y antiagregación. La respuesta inmune exagerada se traduce en un estado procoagulante en COVID-19 grave, puede indicar una lesión endotelial importante. (57) Es

importante señalar que las células endoteliales también expresan ACE2 y representan un tercio de las células en pulmón. (58)

El daño producido por esta tormenta de citocinas se extiende más allá de los pulmones. Los niveles elevados de citocinas como TNF pueden causar choque y falla multiorgánica, incluyendo presentaciones de daño miocárdico y falla circulatoria que se observa en algunos pacientes. (59)

Características clínicas

El período de incubación para COVID-19 se estima dentro de los primeros 14 días después de la exposición, la mayoría de los síntomas inician cuatro a cinco días después de la exposición. (15)

La infección por SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio, aunque como ya se mencionó previamente, otros sistemas también están involucrados en la enfermedad. En los primeros casos de Wuhan, China, se reportaron síntomas asociados con infección de vía respiratoria baja, incluyendo fiebre, tos seca y disnea. (26) También fueron reportados otros síntomas como debilidad, vómito y diarrea (27). Los síntomas más frecuentes por los que los pacientes buscan atención médica son fiebre y tos seca, y en menor frecuencia, dificultad respiratoria, mialgias, artralgias, cefalea, mareo, diarrea, náusea y tos productiva. (50) (26)

Actualmente se reconoce que los síntomas respiratorios de COVID-19 son extremadamente heterogéneos, con un amplio rango de gravedad, desde síntomas mínimos a hipoxemia significativa con SIRA. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el desarrollo de SIRA puede ser tan corto como 9 días (27), lo que sugiere que los síntomas respiratorios pueden progresar rápidamente. (26)

Es para el quinto a sexto día del inicio de los síntomas que la carga viral de SARS-CoV-2 puede alcanzar su pico máximo. (60) (61). Los casos graves de COVID-19 pueden progresar a SIRA en promedio en el día 8 después del inicio de los síntomas. (62)

La enfermedad también puede llegar a ser fatal, principalmente en adultos mayores. (7) La proporción de casos fatales o graves puede variar de acuerdo con distintas regiones y poblaciones. La mayoría de las cohortes en China reportan una mortalidad muy variable, desde 1.4 hasta 2.3%. (7,27,59,63) En Italia, la mortalidad para mediados de marzo 2020 se reportó en 7.2%. (5) En una cohorte prospectiva en el Reino Unido se reportó que el 26% (5165 de 20133 pacientes) murieron. (64) En otra cohorte de pacientes hospitalizado en Nueva York, EE. UU., 39% (101 pacientes) habían fallecido al momento de su publicación. (65) En contraste, en Corea del Sur la mortalidad para mediados de mayo 2020 es de 0.03%. (66) En nuestro país se reporta una mortalidad de 10.33% (5332 muertes) para mediados de abril 2020. (67) Todas estas variaciones pueden deberse a las distintas maneras de definir y capturar los casos confirmados y las muertes asociadas a COVID-19, así a la heterogeneidad de las poblaciones y los manejos.

La principal causa de muerte reportada en todas las cohortes es la falla respiratoria por SIRA. Entre las demás causas se incluyen choque séptico, falla orgánica múltiple y disfunción miocárdica. (2,4,5,7,28,64) Debido a esto, una proporción importante de pacientes requieren manejo en UTI y hasta un 33.3% de los pacientes que ingresan a UTI requieren uso de ventilación mecánica invasiva (VMI). Este grupo de pacientes que requieren manejo con VMI en UTI representa la población con mayor mortalidad, alcanzando hasta un 65.7%. (2)

Otros datos observados en pacientes graves con falla multiorgánica fueron niveles elevados de dímero D y fibrinógeno y tiempo de trombina prolongado.(51)

Diferencia entre hombres y mujeres

En múltiples cohortes reportadas de COVID-19 se observa una diferencia de gravedad entre hombres y mujeres. Los hombres presentan una enfermedad más grave y tienen mayor mortalidad que las mujeres. (68,69) Los desenlaces desfavorables están asociados con comorbilidades, incluyendo hipertensión, enfermedades cardiovasculares y pulmonares. Estas comorbilidades son más prevalentes en hombres. También es posible que exista una diferencia inmunológica entre hombres y mujeres como explicación para esta discrepancia.

(50) Además, un metaanálisis que estudió las diferencias entre sexos en la adopción de prácticas protectoras durante pandemias y epidemias respiratorias encontró que las mujeres eran 50% más propensas que los hombres a implementar éstas prácticas, incluyendo el lavado de manos, uso de máscara facial y evitar lugares concurridos (70).

Clasificación

Se han sugerido múltiples clasificaciones de gravedad para COVID-19. El estudio con mayor número de pacientes hasta esta revisión, la dividió de la siguiente manera:

- Leve: sin neumonía o neumonía leve. Esta clasificación representó el 81% de los casos.
- Grave: disnea, frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno menor o igual a 93%, una relación PaO₂/FiO₂ (la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno) menor a 300 y/o infiltrados pulmonares de más del 50% de los pulmones desarrolladas en menos de 24 a 48 horas. Esto ocurrió en el 14% de los casos.
- Crítica: falla respiratoria, choque séptico y/o falla orgánica múltiple. Esto ocurrió en el 5% de los casos. (63)

Otra clasificación propuesta por Siddiqi y Mehra, que ha sido ampliamente utilizada, divide a la enfermedad en estadios clínicos con el fin de establecer una nomenclatura estandarizada para facilitar la aplicación y evaluación de posibles tratamientos:

- Etapa I: leve:

Se presenta desde la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. El cuadro clínico en esta etapa incluye malestar general, fiebre y tos seca. El diagnóstico puede hacerse mediante RT-PCT,

serología, estudios de imagen y biometría hemática. Esta etapa se beneficiaría de tratamientos que teóricamente disminuyan la carga viral.

- Etapa II: moderada, con involucro pulmonar (IIa) sin y con (IIb) hipoxemia

Esta etapa se caracteriza por replicación viral e inflamación pulmonar. El paciente puede presentar neumonía intersticial con tos, fiebre e hipoxemia. Los estudios de imagen muestran infiltrados bilaterales y opacidades en vidrio despulido. En la biometría hemática se puede observar linfopenia importante. Los marcadores inflamatorios pueden estar elevados discretamente. En esta etapa los pacientes pueden requerir hospitalización para manejo y vigilancia. Los tratamientos deben ser enfocados en medidas de soporte y terapias antivirales. La división entre IIa y IIb se basa en la presencia de hipoxemia. Para los pacientes que la manifiestan se debe considerar terapias antiinflamatorias con el objetivo de reducir el riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva.

- Etapa III: grave

La minoría de los pacientes llegan a esta etapa, la cual se manifiesta por un síndrome de hiperinflación sistémica. En general, el pronóstico y recuperación de esta etapa crítica es malo, por lo que la identificación oportuna y el inicio de terapias adecuadas es de gran importancia. Se puede encontrar proteína C reactiva, ferritina y dímero D elevados, así como troponina y N-terminal pro-B péptido natriurético por daño miocárdico.

Es en esta etapa donde se requiere el uso de agentes inmunomoduladores con el fin de reducir la inflamación sistémica y evitar la disfunción multiorgánica, como es el caso de TCZ. (71)

Es importante mencionar que actualmente no existe una clasificación de gravedad oficial para COVID-19. Éstas son las dos clasificaciones que han sido las más ampliamente adoptadas y serán utilizadas en este estudio.

Hallazgos imagenológicos

Los estudios de imagen representan un pilar para el diagnóstico y manejo de los pacientes con COVID-19. La tomografía axial computada (TAC) de tórax, especialmente de alta resolución (TAC-AR) es el estudio de elección para el diagnóstico imagenológico temprano de COVID-19, e incluso puede detectar pacientes antes que la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) (72)

Al inicio de la enfermedad, tanto la radiografía (Rx) de tórax como la TAC pueden ser normales. Tanto la gravedad como el tiempo de evolución determinan los hallazgos en los estudios de imagen. En los casos no graves, hasta un 18% de los pacientes presentan una Rx de tórax o TAC normal, pero en los casos graves, esto ocurre solo en un 3%. (27) La mayoría de los pacientes presentan alguna anormalidad radiográfica para el día 6 del inicio de los síntomas. (73) Incluso algunos pacientes pueden presentar anormalidades radiográficas en TAC, como vidrio despulido, estando asintomáticos. (74) Por lo tanto, no es posible determinar el momento preciso en que los estudios de imagen deben mostrar alteraciones ni excluir la enfermedad con base en un estudio de imagen normal realizado en etapas muy tempranas del inicio de los síntomas.

Los hallazgos más comunes compatibles con COVID-19 en la Rx de tórax son opacidades asimétricas difusas o en parches, de predominio periférico. En cuanto a los hallazgos tomográficos, se puede observar opacidades en vidrio despulido bilaterales, subpleurales, periféricos, con predicción por lóbulo derecho. (74) Es importante mencionar que estos hallazgos no son específicos de la infección por SARS-CoV-2 y pueden observarse en otras infecciones virales (influenza H1N1, citomegalovirus, adenovirus, etc.) y otras neumonías atípicas. (75) Otros hallazgos poco comunes pueden ser neumotórax y cavitaciones. (76) En contraste, los hallazgos que nos deben hacer sospechar de sobreinfección bacteriana y un diagnóstico alternativo son micronódulos pulmonares, árbol en gemación y linfadenopatía. (77)

Pruebas diagnósticas para COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 se puede determinar con las siguientes pruebas:

1. Prueba de RT-PCR positiva de una muestra tomada de hisopado nasofaríngeo, esputo, sangre, heces u orina. (26)
2. Anticuerpos IgM e IgG específicos para SARS-CoV-2, con uno de los siguientes criterios:
 - a. IgM específica positivo
 - b. Transformación de IgG específica de negativa a positiva
 - c. Un aumento en títulos de IgG de cuatro veces durante el período de recuperación respecto a los títulos en la fase aguda.

Es importante tener en cuenta que el diagnóstico por anticuerpos específicos aún no es aceptado por todos los países debido a limitaciones inherentes de la prueba. (78)

Factores pronósticos

Dentro de los factores predictores de un peor pronóstico se encuentran factores tanto modificables como no modificables. Dentro de los no modificables más frecuentemente reportado es la edad mayor de 55 años (4,7,27,28) y sexo masculino.(28,74) Dentro de los factores modificables se ha reportado principalmente comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y cardiopatías. (4,50,59,74)

Yingzhen et al. estudió de manera retrospectiva 85 pacientes fallecidos por COVID-19 se encontró que la disnea progresiva como presentación inicial se asocia a un peor pronóstico. (4)

En cuanto a los datos paraclínicos como predictores de desenlaces adversos incluyen marcadores de inflamación elevados, como proteína C reactiva e IL-6 (59), linfopenia (28) y eosinófilos bajos en sangre, (4) que reflejan una respuesta inmune alterada, dímero D >1ug/L que, como se comentó previamente, puede ser manifestación de la coagulopatía asociada a COVID-19

y una escala de SOFA mayor que traduce la existencia de disfunción orgánica múltiple que puede estar asociada tanto al SLC como a las comorbilidades del paciente. (7)

Otro predictor de desenlaces desfavorables es el deterioro radiológico progresivo observado en la TAC de tórax (74) e infecciones secundarias (59), que si bien éstas últimas no han sido reportadas tan frecuentemente.

Podemos concluir por todos estos factores que los pacientes con mayor riesgo de un desenlace desfavorable son hombres mayores de 55 años con síndrome metabólico, que se aquejen de disnea progresiva y que en los estudios paraclínicos encontremos alteraciones radiológicas progresivas, linfopenia y marcadores de inflamación elevados.

Uso de tocilizumab en COVID-19

Los inhibidores de IL-6 o de su receptor han sido efectivos en tratar otros SLC, como HLH asociado a enfermedad de Still, (79) o síndrome de SLC a terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T). (80) Existen múltiples fármacos disponibles para este fin, entre ellos los inhibidores del receptor de IL-6 como TCZ y sarilumab, y los inhibidores directos de IL-6 siltuximab, clazakizumab y sirukumab.(10)

TCZ es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra RIL-6. Se une tanto al RIL-6 soluble como al unido a la membrana celular para inhibir la señalización mediada por IL-6. (81) TCZ está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para el tratamiento del SLC grave inducido por terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. El SLC es el efecto adverso más grave de la terapia de células CAR T. Se cree que la unión del receptor de las células CAR T a su antígeno induce la liberación masiva de IFN-gama y TNF-alfa, que subsecuentemente activan células de la inmunidad innata, incluyendo macrófagos y células endoteliales, para secretar IL-6 y otros mediadores inflamatorios. (82) La IL-6 es un mediador central de toxicidad en el SLC y sus niveles correlacionan con la gravedad del SLC inducido por células CAR T. (39) El cuadro clínico del SLC inducido por células CAR T se compone de fiebre, hipoxia, lesión renal aguda, hipotensión y arritmias cardíacas y

frecuentemente requiere manejo en UTI. (39) TCZ ha mostrado efectos prometedores en el SLC grave. Después de una o dos dosis de TCZ, el 69% de los pacientes responden a los 14 días, en quienes la fiebre e hipotensión se resuelven en cuestión de horas. El efecto de TCZ también ha sido reportado en SLC asociado a otras condiciones graves como sepsis, enfermedad de injerto contra huésped y síndrome de activación macrofagia. (81) Además, TCZ es seguro en poblaciones pediátricas y adultas. El efecto adverso grave más común es infecciones en pacientes con artritis reumatoide, en quienes el tratamiento crónico se mantiene por períodos prolongados (3.11 – 3.47/100 personas-año con 8 mg/kg de TCZ cada cuatro semanas).(83)

Al momento de esta revisión, existen tres series de casos que reportan el uso de tocilizumab en COVID-19, que se describen a continuación.

El primer estudio publicado por Xu et al. reportaron 21 pacientes de COVID-19 grave o crítico tratados con tocilizumab, sin grupo control. Se demostró una disminución en los requerimientos de oxígeno (75%), resolución de las alteraciones en TAC de tórax (90.5%) y mejoría clínica (100%). No se reportaron eventos adversos o muertes asociadas al tratamiento. Para estimular los resultados de un grupo control potencial a quienes no se les administra TCZ, Xu et al. hacen referencia a los resultados de un estudio previo en el cual se encontró una tasa de mortalidad basal de pacientes críticos de 60% y en pacientes graves de 11%. (11)

El segundo estudio, realizado en China, hizo un análisis retrospectivo de 15 pacientes (mediana de edad 73 años) con COVID-19 moderado (n=2), grave (n=6) y crítico (n=7). Ocho pacientes recibieron también metilprednisolona. Tres pacientes murieron (todos del grupo de pacientes críticos), un paciente mejoró, nueve se mantuvieron estables y dos empeoraron. Se observó una elevación persistente de IL-6 en cuatro pacientes, que resultó en empeoramiento o muerte. (12)

En el tercer estudio, por Roumier et al., reportaron el uso de TCZ en 30 pacientes seleccionados, de los cuales 23% se encontraban en UTI). Los pacientes tenían una edad menor a 80 años, con una duración de la enfermedad

de más de 5 días, con neumonía grave (definida por requerir un aporte de oxígeno mayor a 6 L/minuto) y deterioro rápido (definido por aumento del requerimiento de aporte de oxígeno mayor a 3 L/minuto en 12 horas). El grupo control, quienes recibieron tratamiento estándar, incluyó pacientes pareados por edad, sexo y gravedad de la enfermedad. Los pacientes fueron seguidos por una media de 8 días. El uso de TCZ redujo significativamente el requerimiento de ventilación mecánica (OR 0.42, $p= 0.025$) y el riesgo de ingreso subsecuente a UTI (OR 0.17, $p= 0.001$). Se observó una tendencia a una menor mortalidad, sin significancia estadística. El uso de TCZ fue bien tolerado, reportando solo alteraciones leves en pruebas de función hepática en dos pacientes y una neumonía asociada al ventilador. (13)

Desde marzo 2020, TCZ ha sido incluido en el Programa de Tratamiento y Diagnóstico de COVID-19 de la Comisión de Salud Nacional de China (7ª edición) como una opción de tratamiento de pacientes con opacidades pulmonares bilaterales extensas en imagen pulmonar o en pacientes graves y/o críticos, con niveles de IL-6 elevados detectados por laboratorio. (84) Además, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América ha publicado, en sus guías y recomendaciones para pacientes hospitalizados por COVID-19, que TCZ debe utilizarse solo en el contexto de un ensayo clínico, debido a la falta de conocimiento. (85)

Uno de los puntos importantes a describir es el momento óptimo de iniciar TCZ, ya que en modelos experimentales se ha observado que IL-6 puede suprimir o facilitar la replicación viral. Si el inhibidor de IL-6 se utiliza demasiado temprano podría afectar el aclaramiento viral y si se utiliza muy tarde podría no ser suficientemente efectivo. (86)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La COVID-19 es una emergencia epidemiológica mundial. En México nos encontramos en una fase de ascenso en el número de casos y aún no hay datos fidedignos de la mortalidad y el impacto en nuestra población. En todo el mundo se están realizando múltiples estudios en busca de opciones de tratamiento. La COVID-19 es una enfermedad nueva en condición de pandemia y que requiere

un sistema de planeación complejo y costoso en todos los niveles de salud, por lo que la obtención de información fidedigna sobre tratamientos mediante estudios debidamente estructurados resulta mucho más complicada de lo habitual. Así mismo, el determinar la efectividad de los tratamientos actuales resulta urgente para poder enfocar los esfuerzos y recursos en medidas que realmente mejoren el pronóstico de los pacientes. Hasta la fecha, no se ha obtenido evidencia con el rigor científico adecuado para determinar un tratamiento adecuado.

Entre los tratamientos que se encuentran en estudio, TCZ se posiciona como una opción prometedora por su sustento fisiopatológico y porque en las series de casos reportadas se ha observado un beneficio de su uso. TCZ es un tratamiento con varios años en el mercado con un perfil de seguridad y tolerancia bien conocidos. Su uso se ha extendido a diversas entidades que comparten una inmunopatogénesis común. Al tratarse de un uso totalmente nuevo, es necesario afinar una gran cantidad de variables de uso, entre las que podríamos destacar las indicaciones y contraindicaciones, dosis adecuada, momento de administración, tiempo de respuesta, entre otras. La descripción de una cohorte de pacientes mexicanos con COVID-19 que recibieron TCZ aporta información valiosa ya que hasta la fecha la experiencia del uso de TCZ en COVID-19 es nula.

III.1. Pregunta de investigación

¿El uso de TCZ en COVID-19 grave y/o crítico disminuye los días que los pacientes requieren VMI?

IV. JUSTIFICACIÓN

El estudio es relevante porque la COVID-19 es una enfermedad nueva que afecta a toda la población en general por su estado de pandemia. Es un estudio oportuno, ya que hasta el día de hoy no existe un tratamiento efectivo para COVID-19 y en el mundo se están llevando a cabo una inmensa cantidad de ensayos clínicos con diversas terapias para esta enfermedad. Entre ellos, 39 ensayos clínicos con TCZ de los cuales, solo uno es en población latinoamericana. (87)

La terapia con ventilación mecánica representa mayores gastos para los sistemas de salud (88) y riesgo de nuevas complicaciones para los pacientes en los que se utiliza (89) y requiere de personal entrenado especialmente en su uso. El desarrollo de terapias que prevengan o disminuyan la necesidad de ventilación mecánica ayudaría a disminuir los problemas que conlleva su uso en los pacientes con COVID-19. TCZ es una opción terapéutica que posiblemente disminuya el riesgo de los pacientes con COVID-19 de requerir ventilación mecánica e ingreso a terapia intensiva.

El desarrollo de este estudio no conlleva un costo extra para los pacientes ya que se trata de un estudio observacional, la decisión de utilizar TCZ depende del médico tratante a cargo del paciente.

El estudio es factible ya que el hospital cubre todas las necesidades en cuanto a recursos económicos, materiales e infraestructura para realizarlo.

V. OBJETIVOS

V.1. Objetivo primario

1. Describir una cohorte de pacientes con COVID-19 que utilizaron TCZ.

V.2. Objetivos secundarios

1. Describir las diferencias entre los pacientes con COVID-19 que utilizaron TCZ y requirieron VMI y los que no requirieron VMI.
2. Describir las diferencias entre los pacientes con COVID-19 que utilizaron TCZ y sobrevivieron y los que murieron.

VI. HIPÓTESIS

1. El uso de TCZ en pacientes con COVID-19 grave y/o crítico disminuye los días que los pacientes requieren VMI.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Diseño de estudio

Estudio descriptivo, observacional, de cohorte retrospectiva.

VII.2. Tamaño de muestra

El tipo de muestreo fue simple no aleatorizado por conveniencia de todos los casos subsecuentes de nuestro universo de estudio.

VII.3. Población de estudio

Pacientes del Centro Médico ABC Campus Observatorio hospitalizados del 1 de marzo de 2020 al 30 de junio de 2020.

VII.4 Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes de ambos sexos.
3. Pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 diagnosticada por RT-PCR y/o con cuadro clínico y radiológico compatible.
4. Pacientes con diagnóstico de COVID-19 que reciban TCZ en cualquier momento durante su estancia hospitalaria.
5. En caso de ser mujer en edad fértil, contar con prueba inmunológica de embarazo negativa.

Criterios de exclusión

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Mujeres embarazadas o en lactancia.
3. Pacientes con reacciones alérgicas previas a TCZ o alguno de sus excipientes.
4. Pacientes con cualquiera de las siguientes infecciones activas: tuberculosis, VIH, VHB, VHC, cualquier infección bacteriana a fúngica.

VII.5. Variables de estudio

Nombre de variable	Tipo de Variable	Definición Operacional	Codificación
ISH	Nominal	Número otorgado de expediente intrahospitalario	Número
Sexo	Cualitativa Dicotómica	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo	Mujer/Hombre
Fecha de Ingreso	Cuantitativa Continua	Fecha en la que se registró en el hospital	Fecha
Servicio de Ingreso	Cualitativa Dicotómica	Servicio al que ingresó el paciente	Piso/Unidad de Terapia Intensiva
Edad	Cuantitativa Continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Años
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa Continua	Relación de peso y talla al cuadrado	Kg/M2
Índice Tabáquico	Cuantitativa Discreta	Número de paquetes de cigarrillos/año que fumó el paciente	Número total
Consumo de Alcohol	Cualitativa Dicotómica	Consumo o no de alcohol	Sí/No
Diabetes Mellitus	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad con alto nivel de glucosa resultado de defectos en la capacidad del cuerpo para producir o usar insulina	Sí/No
Hipertensión Arterial Sistémica	Cualitativa Dicotómica	Elevación de TA >140/90mmHg referida por el paciente, médico tratante o expediente médico, o uso de fármacos antihipertensivos	Sí/No
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Cualitativa Dicotómica	Grupo de enfermedades que causan limitación al flujo aéreo secundario a inflamación del parénquima, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Sí/No
Cáncer	Cualitativa Dicotómica	Grupo de enfermedades que consisten en proliferación celular descontrolada, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Sí/No
Enfermedad Renal Crónica	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad con TFG <60mL/min por >3 meses o daño renal definido por albuminuria o anatómico, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Sí/No
KDIGO	Cuantitativa Continua	Clasificación de enfermedad renal crónica de acuerdo a tasa de filtrado glomerular calculada por CKD-EPI	1, 2, 3, 4, 5
Terapia de Reemplazo Renal	Cualitativa Dicotómica	Necesidad de apoyo externo para depurar sustancias que el riñón ya no logra realizar, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Sí/No
Asma	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad que genera obstrucción al flujo aéreo reversible, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Sí/No
Asma Controlada	Cualitativa Dicotómica	Presencia de <2 ataques a la semana, uso de broncodilatadores <2 por semana, <2 exacerbaciones al año, <2 ataques nocturnos al mes	Sí/No
Cirrosis	Cualitativa Dicotómica	Fibrosis del parénquima hepático generando daño hepatocelular, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Sí/No
Child-Pugh	Cualitativa Categórica	Clasificación de cirrosis de acuerdo a laboratorios específicos	A,B,C
Cardiopatía Isquémica	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad con flujo sanguíneo inadecuado al miocardio por obstrucción de arterias coronarias, habitualmente por aterosclerosis, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Sí/No
Fecha de Inicio de Síntomas	Cualitativa Continua	Fecha del primer síntoma referido por el paciente o acompañante	Número
Disnea al Ingreso	Cualitativa Dicotómica	Sensación de falta de aire referida por el paciente o acompañante al ingreso al hospital.	Sí/No
Dificultad Respiratoria al Ingreso	Cualitativa Dicotómica	Dificultad para lograr una respiración adecuada referida por el paciente o acompañante u observado en la exploración física inicial	Sí/No
qSOFA	Cuantitativa discreta	Escala de 3 valores (Escala de coma de Glasgow, frecuencia respiratoria y presión arterial sistólica) para valorar gravedad de un paciente	0, 1, 2, 3
SOFA	Cuantitativa discreta	Escala con 7 elementos para valorar gravedad de un paciente mediante mortalidad	0 – 24
APACHE II	Cuantitativa discreta	Escala con 17 variables para valorar gravedad de un paciente mediante mortalidad	0 – 71
MuLBSTA	Cuantitativa discreta	Escala con 7 variables para determinar mortalidad a 90 días con neumonía viral	0 – 20

NEWS	Cuantitativa discreta	Escala para determinar qué pacientes necesitan más vigilancia	0 – 20
H-Score	Cuantitativa discreta	Escala para diagnosticar síndrome hemofagocítico	0 – 337
CALL	Cuantitativa discreta	Escala para predecir complicación de manera temprana en pacientes con COVID-19	0 – 13
Escala de Coma de Glasgow	Cuantitativa discreta	Escala determinar grado de consciencia de paciente	3 – 15
TA Sistólica	Cuantitativa discreta	Valor obtenido al tomar signos vitales de ingreso	Número
TA Diastólica	Cuantitativa discreta	Valor obtenido al tomar signos vitales de ingreso	Número
TAM	Cuantitativa discreta	Valor obtenido gracias a los valores de TAS y TAD	Número
Frecuencia Cardiaca	Cuantitativa discreta	Valor obtenido al contar cuantos latidos por minuto tiene el paciente	Número
Frecuencia Respiratoria	Cuantitativa discreta	Valor obtenido al contar cuantas respiraciones por minuto tiene el paciente	Número
Temperatura Ingreso	Cuantitativa continua	Valor obtenido para determinar la temperatura corporal del paciente	Número
Saturación Oxígeno Ingreso	Cuantitativa continua	Valor obtenido para saber la oxigenación periférica del paciente	Número
Dispositivo usado para tener >90% de saturación	Cualitativo	Dispositivo utilizado para conseguir que se tenga SpO2 mayor a 90 (puntas nasales, tienda facil, mascarilla reservorio, puntas nasales de alto flujo, CPAP, BiPAP, VMI	Puntas nasales, tienda facial, mascarilla reservorio, tienda facial, BiPAP, CPAP, ventilación mecánica invasiva
Fecha en la que se alcanzó >90% de saturación sin apoyo	Cuantitativa	Fecha en la que alcanzó saturación mayor al 90% por oximetría de pulso sin requerir algún dispositivo de flujo de oxígeno.	Número
Broncoespasmo	Cualitativa Dicotómica	Proceso que involucra la constricción de la capa muscular de los bronquios, que resulta la disminución del calibre de la vía aérea.	Si/No
Insuficiencia Respiratoria	Cualitativa Dicotómica	Síndrome que se caracteriza por un intercambio gaseoso inadecuado ocasionado por la disfunción de uno o más componentes del sistema respiratorio.	Si/No
Choque al Ingreso	Cualitativa Dicotómica	Estado de hipoxia celular y tisular por disminución de la entrega de oxígeno, aumento en su consumo, alteración en la utilización o la combinación de las tres, al ingreso del paciente.	Si/No
Disfunción orgánica múltiple	Cualitativa Dicotómica	Disfunción de 2 o más sistemas orgánicos progresivo y potencialmente reversible.	Si/No
Hemoglobina al Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de la principal proteína transportadora de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre al ingreso del paciente.	Gramos por decilitro (g/dl).
Hemoglobina al Egreso	Cuantitativa continua	Nivel de la principal proteína transportadora de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre al egreso del paciente.	Gramos por decilitro (g/dl).
Leucocitos al Ingreso	Cuantitativa continua	Número total de células del sistema inmune circulantes en sangre que comprende Linfocitos B y T, macrófagos, monocitos y granulocitos; al ingreso del paciente.	10 ³ células por microlitro (10 ³ /uL).
Leucocitos al egreso	Cuantitativa continua	Número total de células del sistema inmune circulantes en sangre que comprende Linfocitos B y T, macrófagos, monocitos y granulocitos; al egreso del paciente.	10 ³ células por microlitro (10 ³ /uL).
Linfocitos al Ingreso	Cuantitativa continua	Número total de Linfocitos B y T circulantes en sangre al ingreso del paciente.	10 ³ células por microlitro (10 ³ /uL).
Linfocitos al Egreso	Cuantitativa continua	Número total de Linfocitos B y T circulantes en sangre al egreso del paciente.	10 ³ células por microlitro (10 ³ /uL).
Neutrófilos al Ingreso	Cuantitativa continua	Número total de Neutrófilos circulantes en sangre al ingreso del paciente.	10 ³ células por microlitro (10 ³ /uL).
Neutrófilos al Egreso	Cuantitativa continua	Número total de Neutrófilos circulantes en sangre al ingreso del paciente.	10 ³ células por microlitro (10 ³ /uL).
Plaquetas Ingreso	Cuantitativa continua	Número total de Plaquetas circulantes en sangre al egreso del paciente.	10 ³ células por microlitro (10 ³ /uL).
Plaquetas Egreso	Cuantitativa continua	Número total de Plaquetas circulantes en sangre al egreso del paciente.	10 ³ células por microlitro (10 ³ /uL).
Dímero D al Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de Dímero D en sangre al egreso del paciente, que indica el estado de fibrinólisis sistémica.	Nanogramo por mililitro (ng/ml).
Fibrinógeno Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de Fibrinógeno circulante en sangre al ingreso del paciente, que indica formación de coágulos a nivel sistémico.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Albúmina Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de Albúmina circulante en sangre al ingreso del paciente, que indica la integridad de	Gramo por decilitro (g/dl).

		función hepática, además de ser reactante negativo de fase aguda.	
AST al Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de la enzima Aspartato aminotransferasa (también conocida como Transaminasa Glutámica-oxaloacética).	Unidades por litro (U/L).
ALT al Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de la enzima Alanina aminotransferasa (también conocida como Transaminasa Glutámica-pirúvica).	Unidades por litro (U/L).
Fosfatasa Alcalina al Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de la enzima Fosfatasa Alcalina.	Unidades por litro (U/L).
Gamma-glutaril Transferasa al Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de la enzima Gamma Glutamil Transpeptidasa.	Unidades por litro (U/L).
Bilirrubina Total al Ingreso	Cuantitativa continua	Valor que refleja la suma de Bilirrubina directa e indirecta.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Creatinina al Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de Creatinina en suero al ingreso del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Creatinina Egreso	Cuantitativa continua	Nivel de Creatinina en suero medido el día de egreso del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
BUN al Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de Nitrógeno Ureico en suero al ingreso del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
NT-pro-BNP al Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de Propéptido Natriurético Cerebral N-terminal en sangre.	Picogramo por mililitro (pg/ml).
Troponina I al Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de Troponina I ultrasensible en sangre.	Picogramo por mililitro (pg/ml).
Proteína C Reactiva al Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de Proteína C Reactiva (reactante de fase aguda) al ingreso del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Proteína C Reactiva Más Alta	Cuantitativa continua	Valor más alto Proteína C Reactiva (reactante de fase aguda) durante la hospitalización del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Proteína C Reactiva al Egreso	Cuantitativa continua	Nivel de Proteína C Reactiva (reactante de fase aguda) al egreso del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Ferritina al Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de Ferritina (reactante de fase aguda) al ingreso del paciente.	Nanogramo por mililitro (ng/ml).
Ferritina al Egreso	Cuantitativa continua	Nivel de Ferritina (reactante de fase aguda) al egreso del paciente.	Nanogramo por mililitro (ng/ml).
IL-6 al Ingreso	Cuantitativa continua	Valor de Interleucina 6 (reactante de fase aguda) al ingreso del paciente.	Picogramo por mililitro (pg/ml).
IL-6 Más Alta	Cuantitativa continua	Valor más alto Interleucina 6 (reactante de fase aguda) durante la hospitalización del paciente.	Picogramo por mililitro (pg/ml).
IL-6 al Egreso	Cuantitativa continua	Valor de Interleucina 6 (reactante de fase aguda) al egreso del paciente.	Picogramo por mililitro (pg/ml).
PaO2	Cuantitativa continua	Valor de presión arterial de oxígeno obtenida por gasometría arterial.	Milímetros de mercurio (mmHg).
FiO2	Cuantitativa discreta	Porcentaje de oxígeno inhalado por una persona.	%
PaO2/FiO2	Cuantitativa continua	Relación entre la presión arterial de oxígeno y Fracción Inspirada de Oxígeno del paciente.	Milímetros de mercurio (mmHg).
Ventilación Mecánica No Invasiva	Cuantitativa	Uso de soporte ventilatorio sin requerimiento de recursos invasivos como tubo endotraqueal o de traqueostomía	Puntas nasales de alto flujo, BiPAP, CPAP
VMI	Cualitativa dicotómica	Soporte Ventilatorio mediante tubo endotraqueal o de traqueostomía.	Si/No
Fecha de Inicio de VMI	Cuantitativa	Fecha en que se inicia uso de VMI	Fecha
Fecha de Terminación de VMI	Cuantitativa	Fecha en que finaliza uso de VMI	Fecha
Choque Durante Hospitalización	Cualitativa dicotómica	Desarrollo de inestabilidad hemodinámica durante la hospitalización del paciente.	Si/No
Uso de Aminas	Cuantitativa	Requerimiento de fármacos vasoactivos para elevar la tensión arterial	Norepinefrina, Vasopresina, Dobutamina, Dopamina
Fecha de Inicio de Aminas	Cuantitativa	Fecha en que se inicia uso de aminas	Fecha
Fecha de Terminación de Aminas	Cuantitativa	Fecha en que finaliza uso de aminas	Fecha
Presentó Lesión Renal Aguda	Cualitativa dicotómica	Desarrollo de Lesión Renal en el curso de la hospitalización, ya sea por elevación de creatinina y/o disminución de volúmenes urinarios.	Si/No
Clasificación de Lesión Renal Aguda	Cuantitativa discreta	Grado de Lesión Renal Aguda de acuerdo a la clasificación KDIGO (2012).	1, 2, 3
Sangrado Mayor	Cualitativa dicotómica	Evento de sangrado que contribuye a la muerte o que causa descenso de hemoglobina mayor/ igual a 2 g/dl o que requiera transfusión de dos o más unidades de hemoderivados o en un órgano crítico (intracraneal, retroperitoneal, intraocular, adrenal, espinal o pericárdico).	Si/No
Sangrado Clínicamente Relevante	Cualitativa dicotómica	Sangrado de tubo digestivo (no hemorroidal), hematuria macroscópica (con duración mayor a 24 horas), epistaxis que requiera intervención o dure más de 5 minutos, hematoma extenso (más de 5	Si/No

		cm), sangrado intraarticular, menorragia o metrorragia.	
Trombosis Venosa Profunda	Cualitativa dicotómica	Evidencia de trombosis en la vena iliaca, femoral, poplítea y sus ramas, documentada por Ultrasonografía.	Si/No
Tromboembolia Pulmonar	Cualitativa dicotómica	Evidencia de trombosis con origen en el sistema venoso que emboliza a la circulación arterial pulmonar.	Si/No
Uso de Terapia de Sustitución Renal	Cualitativa dicotómica	Diversas modalidades para sustituir la función de filtración y depuración renal durante la hospitalización.	Si/No
Anticoagulación	Cuantitativa discreta	Fármacos que actúan inhibiendo la propagación de la cascada de la coagulación (Heparina No Fraccionada / Enoxaparina / Anticoagulantes orales)	1, 2, 3
Dosis de Enoxaparina	Cuantitativa	Dosis y frecuencia de aplicación de enoxaparina.	Número
Uso de Oxigenación por membrana extracorpórea	Cualitativa Dicotómica	Requerimiento de Soporte de Oxigenación con Membrana Extracorpórea, ya sea en veno-venosa o veno-arterial.	Si/No
Uso de Vancomicina durante hospitalización	Cualitativa dicotómica	Administración de Vancomicina durante la hospitalización del paciente.	Si/No
Muerte	Cualitativa dicotómica	Término permanente de las funciones vitales del cuerpo.	Si/No
Fecha de Muerte	Cuantitativa	Fecha en la que se documenta la muerte del paciente.	Número
Fecha de Egreso	Cuantitativa	Fecha de egreso del hospital	Número

VII.6. Estrategia de estudio

Se solicitó la lista de pacientes con diagnóstico de <<Neumonía por SARS-CoV-2>>, <<Neumonía por COVID-19>> y <<COVI-19>> a su egreso desde el 01 de marzo de 2020 al 30 de junio de 2020. Una vez obtenida la lista, se revisaron los expedientes clínicos en los sistemas electrónicos OnBase, TIMSA y Carestream para identificar a los pacientes que recibieron cualquier dosis de TCZ durante su estancia hospitalaria. De esta lista de pacientes se seleccionó aquellos que cumplieron los criterios de inclusión y no cumplieron con ningún criterio de exclusión. De ésta última selección de pacientes se revisó a detalle su expediente electrónico por los sistemas antes mencionados para obtener, de manera retrospectiva, las variables de interés del estudio. Una vez obtenida toda la información, se procedió al análisis de los datos y redacción de los resultados.

VII.7. Intervención

Revisión de expedientes electrónicos de la hospitalización.

VII.8. Consentimiento informado

Se considera el mismo consentimiento informado general que los pacientes firman al ingresar a hospitalización para tratamiento de COVID-19, ya

que no hay tratamiento con eficacia comprobada y el estudio no conlleva ninguna intervención terapéutica extra.

VII.9. Medición de laboratorios

No se realizó toma de muestras de manera específica, se utilizaron los estudios ya obtenidos durante su estancia intrahospitalaria-

VII.10. Recolección de los datos

Los datos para el estudio se obtuvieron de los sistemas electrónicos OnBase, TIMSA y Carestream del Centro Médico ABC.

VII. 11. Error de medición

Por la naturaleza del diseño del estudio, se tiene un riesgo de selección el cual se disminuyó al incluir solo a pacientes con RT-PCR positiva y/o cuadro clínico con hallazgos de imagen compatibles. Para prevenir las pérdidas de seguimiento se incluyeron exclusivamente pacientes hospitalizados en el Centro Médico ABC. Para prevenir el sesgo de información, se realizaron auditorías de manera semanal para homogeneizar los datos obtenidos.

VII. 12. Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para las variables numéricas que incluirá medidas de tendencia central y dispersión, media o mediana y desviación estándar o rangos intercuartilares (RIQ). Las variables categóricas fueron representadas como frecuencias absolutas y relativas y probabilidades de riesgo con intervalos de confianza del 95%.

Las pruebas de hipótesis para variables lineales fueron T de Student y Chi cuadrada para las variables categóricas. Las variables dicotómicas se analizaron mediante prueba de chi cuadrada. Las medias de las variables continuas con distribución normal se analizaron mediante la prueba de T de Student.

Se utilizó un análisis de regresión logística para determinar el impacto de las variables clínicas y de laboratorio y el uso de TCZ en el desenlace (VMI) y hazard ratios, con intervalos de confianza del 95%.

Todas las pruebas de hipótesis se consideraron a dos colas para un valor de $p < 0.05$.

VII.13. Aspectos éticos

El proyecto cumple la normativa internacional y local de estudios de investigación en humanos, acorde con la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki.

De acuerdo con el artículo 96 de la Ley General de Salud, este estudio se cataloga como de riesgo nulo para los participantes, ya que los datos son obtenidos de expedientes clínicos de forma retrospectiva y no involucra procedimientos que pongan en peligro la salud de los mismos, además podrá contribuir a la solución de problemas de salud y ampliar la información existente sobre los mismos. De acuerdo con el reglamento de dicha ley en materia de investigación con seres humanos, en sus artículos 14 y 17 el presente proyecto no representa riesgo. Los datos serán tratados de forma confidencial sin hacer mención del nombre o códigos en particular tanto para identificación de pacientes como de médicos que hayan tratado a los pacientes.

El proyecto fue sometido y aprobado por el comité de bioética, enseñanza e investigación correspondiente.

VII. 14. Factibilidad del estudio

Recursos humanos

Se requirió la participación del investigador principal y el tutor.

Recursos financieros

El proyecto no recibió ningún tipo de financiamiento. Los costos económicos, materiales y de infraestructura son cubiertos por el Centro Médico ABC.

VII.15. Conflicto de intereses

Los investigadores involucrados no muestran conflicto de intereses. El estudio no cuenta con ninguna relación con la industria farmacéutica.

RESULTADOS

Se obtuvieron 130 pacientes quienes recibieron TCZ para COVID-19 durante el período de estudio determinado. Del total de pacientes, 102 (78.56%) eran hombres con una mediana de edad de 54.5 años, 19 (14.62%) pacientes eran diabéticos, 33 (25.38%) eran hipertensos y 110 (84.62%) cumplían criterios de sobrepeso u obesidad. Más de la mitad (51%) de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva desde su ingreso, con necesidad de hospitalización en UTI. El 100% de estos pacientes recibieron tocilizumab en máximo 24 horas desde su ingreso. Se registraron 9 muertes en toda la cohorte, todos recibieron VMI.

En la Tabla 1 se presentan las características demográficas, clínicas y de laboratorios al momento del ingreso, divididos entre los pacientes que recibieron VMI (N=73) y los que no (N=57).

Algunas de las diferencias entre las poblaciones son que en el grupo que recibió VMI, una mayor proporción tenían más comorbilidades (67.26% vs 46.15%) y tenían más datos de gravedad (por definición de COVID-19 grave/crítica, menor PaO₂/FiO₂, necesidad de aminas). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En cuanto a los estudios de laboratorio, los parámetros que mostraron una diferencia significativa fueron niveles de leucocitos y de linfocitos totales, NT-proBNP, troponina T ultrasensible y dímero D, así como marcadores de inflamación (AST, fibrinógeno, PCR, PCT, ferritina, interleucina-6) más elevados en comparación con los pacientes que no requirieron VMI.

La Tabla 2 muestra los resultados del análisis univariado. Para el análisis multivariado, se omitieron las variables que mostraban colinearidad. Al ajustar por las variables descritas, los días de estancia hospitalaria fue la única que mostró una asociación independiente a VMI (OR ajustado 1.93, IC95% 1.137-3.30, p 0.015).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se describen las características de una cohorte de pacientes con COVID-19 que recibieron tratamiento con TCZ. La mayoría de los pacientes presentaban comorbilidades que han sido descritas frecuentemente en múltiples cohortes de COVID-19, como hipertensión y sobrepeso, aunque estos factores no fueron significativos para determinar el riesgo de VMI. Destaca en este apartado que más del 80% de los pacientes de ambos grupos presentan algún grado de sobrepeso u obesidad.

Una parte importante de los pacientes de ambos grupos utilizaron otras opciones de tratamiento empírico, incluyendo azitromicina, hidroxiclороquina y esteroides. Llama la atención que la diferencia en el uso de glucocorticoides y el uso de hidroxiclороquina fuera estadísticamente significativa entre los grupos. Esto puede ser reflejo de que a mayor gravedad se agreguen más grupos de tratamientos. El uso de antibióticos fue cercano al 100% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes se trató de cobertura empírica y en muy pocos casos se obtuvieron aislamientos microbiológicos para dirigir el tratamiento (no mostrado).

Por las características de los grupos, podríamos inferir que el cuadro clínico de los pacientes con riesgo para VMI se compone por antecedente de tabaquismo, la presencia de signos y síntomas de disfunción respiratoria (disnea, saturación de O₂ baja) acompañado de linfopenia, hipoalbuminemia, INR prolongado, creatinina elevada y marcadores de inflamación elevados. El cuadro descrito previamente es similar al resto de las cohortes del resto del mundo y a lo reportado en la única cohorte de pacientes mexicanos publicada hasta el momento por Secretaría de Salud. (67)

En la Tabla 3 se muestra una comparación entre los niveles de ingreso y egreso de interleucina-6, proteína C reactiva e interleucina. Debido a que no existe un grupo comparador, no es posible atribuir este cambio de niveles al uso de TCZ.

Existe una diferencia marcada entre la gravedad de ambos grupos, definido por el número de muertes, el índice de PaO₂/FiO₂, mayor requerimiento

de aminas vasoactivas, el ingreso a terapia intensiva desde la llegada al hospital y la duración de la estancia hospitalaria. La distinción entre enfermedad grave y no grave no pareció diferir entre los grupos. Esto puede deberse a las variables utilizadas para definir la enfermedad y el criterio del médico tratante de iniciar o no la VMI.

Este estudio cuenta con deficiencias. Primero, es un estudio retrospectivo, por lo que no es posible llegar a conclusiones en cuanto al efecto de TCZ. Segundo, se trata de una cohorte reducida, pero es la cohorte más grande de pacientes con COVID-19 tratados con TCZ hasta el momento. Tercero, en nuestro centro no existen hasta el momento pacientes de COVID-19 que recibieran VMI sin TCZ por lo que no es posible construir un grupo de comparación. Por tanto, no fue posible evaluar la hipótesis principal.

VII. 16. Cronograma de actividades

Actividad	2020									
	Abril	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	
Ajustes al protocolo y aprobación del CE										
Captura de datos										
Codificación, captura y limpieza base de datos										
Análisis estadístico										
Redacción del manuscrito										
Difusión de los datos										

VIII. REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
2. 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* [Internet]. 13 de marzo de 2020 [citado 7 de junio de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
3. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 10 de julio de 2014;124(2):188-95.
4. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 3 de abril de 2020;
5. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 23 de marzo de 2020;
6. Zhang Y, Li J, Zhan Y, Wu L, Yu X, Zhang W, et al. Analysis of Serum Cytokines in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Infect Immun*. 1 de agosto de 2004;72(8):4410-5.
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. marzo de 2020;395(10229):1054-62.
8. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 20 de marzo de 2020;105949.
9. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 10 de abril de 2020 [citado 8 de junio de 2020]; Disponible en: [https://www-nejm-org.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1056/NEJMoa2007016](https://www.nejm-org.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1056/NEJMoa2007016)
10. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun*. 10 de abril de 2020;102452.

11. 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*. 19 de mayo de 2020;117(20):10970-5.
12. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* [Internet]. [citado 28 de mayo de 2020];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25801>
13. Roumier M, Paule R, Groh M, Vallee A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 abr [citado 6 de junio de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.20.20061861>
14. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. abril de 2020;5(4):536-44.
15. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 de 2020;382(13):1199-207.
16. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
17. Zhang J, Litvinova M, Wang W, Wang Y, Deng X, Chen X, et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis*. abril de 2020;S1473309920302309.
18. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
19. Conferencia 29 de febrero [Internet]. gob.mx. 2020 [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/2020/02/29/conferencia-29-de-febrero/>
20. Salud S de. 110. Inicia la fase 3 por COVID-19 [Internet]. gob.mx. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.gob.mx/salud/prensa/110-inicia-la-fase-3-por-covid-19>
21. Salud S de. Nuevo Coronavirus en el mundo COVID-19. Comunicado Técnico Diario [Internet]. gob.mx. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.gob.mx/salud/prensa/nuevo-coronavirus-en-el-mundo-covid-19-comunicado-tecnico-diario-243699?idiom=es>

22. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathog Basel Switz.* 20 de marzo de 2020;9(3).
23. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. En: Maier HJ, Bickerton E, Britton P, editores. *Coronaviruses: Methods and Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer; 2015 [citado 10 de mayo de 2020]. p. 1-23. (Methods in Molecular Biology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
24. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* marzo de 2020;579(7798):270-3.
25. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 5 de mayo de 2020;172(9):577.
26. 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. *The Lancet.* 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
27. 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* [Internet]. 28 de febrero de 2020 [citado 10 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
28. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *medRxiv.* 27 de febrero de 2020;2020.02.26.20028191.
29. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* agosto de 2003;77(16):8801-11.
30. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 17 de febrero de 2020;
31. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* abril de 2020;14(2):185-92.
32. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 1 de julio de 2020;24:91-8.
33. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng C-TK. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus-Induced Lung Epithelial Cytokines Exacerbate SARS Pathogenesis by Modulating Intrinsic

- Functions of Monocyte-Derived Macrophages and Dendritic Cells. *J Virol*. abril de 2009;83(7):3039-48.
34. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med*. 5 de mayo de 2020;172(9):629.
 35. Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 ene [citado 10 de mayo de 2020]. Report No.: ID 3527420. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3527420>
 36. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. abril de 2020;8(4):420-2.
 37. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. [citado 12 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa248/5803306>
 38. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 1 de agosto de 2005;202(3):415-24.
 39. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 1 de enero de 2018;15(1):47-62.
 40. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients [Internet]. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001737>
 41. Peiris J, Chu C, Cheng V, Chan K, Hung I, Poon L, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *The Lancet*. mayo de 2003;361(9371):1767-72.
 42. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 10 de febrero de 2016;19(2):181-93.
 43. Law HKW, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W, et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*. 1 de octubre de 2005;106(7):2366-74.

44. Dong Kim K, Zhao J, Auh S, Yang X, Du P, Tang H, et al. Adaptive immune cells temper initial innate responses. *Nat Med*. octubre de 2007;13(10):1248-52.
45. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [citado 5 de junio de 2020]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/12816821#free-full-text>
46. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39.
47. Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(4):234-48.
48. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 1 de julio de 2016;8(8):959-70.
49. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *The Lancet*. 17 de enero de 2004;363(9404):203-9.
50. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 15 de febrero de 2020;395(10223):507-13.
51. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. [citado 20 de mayo de 2020];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25770>
52. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA, Jimenez-Guardeño JM, Fernandez-Delgado R, Fett C, et al. Inhibition of NF-κB-Mediated Inflammation in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Infected Mice Increases Survival. *J Virol*. enero de 2014;88(2):913-24.
53. Fehr AR, Channappanavar R, Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. *Annu Rev Med*. 14 de 2017;68:387-99.
54. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 01 de 2020;130(5):2620-9.
55. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. mayo de 2020;15(5):700-4.

56. Yilla M, Harcourt BH, Hickman CJ, McGrew M, Tamin A, Goldsmith CS, et al. SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages. *Virus Res.* 1 de enero de 2005;107(1):93-101.
57. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L, Early Career Committee. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(6):e90-5.
58. Sluimer JC, Gasc JM, Hamming I, van Goor H, Michaud A, van den Akker LH, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and activity in human carotid atherosclerotic lesions. *J Pathol.* julio de 2008;215(3):273-9.
59. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 1 de mayo de 2020;46(5):846-8.
60. Kim JY, Ko J-H, Kim Y, Kim Y-J, Kim J-M, Chung Y-S, et al. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in First Two Patients in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(7):e86.
61. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* abril de 2020;20(4):411-2.
62. 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.
63. 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.* 24 de febrero de 2020;
64. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 22 de mayo de 2020;369:m1985.
65. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 19 de mayo de 2020;
66. KCDC. KCDC [Internet]. KCDC. [citado 7 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.cdc.go.kr>
67. Salud S de. Datos Abiertos - Dirección General de Epidemiología [Internet]. gov.mx. [citado 7 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127?idiom=es>

68. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health* [Internet]. 2020 [citado 22 de mayo de 2020];8. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00152/full?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop&utm_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.by%2Fnews
69. Wenham C, Smith J, Morgan R. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10227):846-8.
70. Moran KR, Del Valle SY. A Meta-Analysis of the Association between Gender and Protective Behaviors in Response to Respiratory Epidemics and Pandemics. *PloS One*. 2016;11(10):e0164541.
71. 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.
72. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 19 de febrero de 2020;200432.
73. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463.
74. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 1 de abril de 2020;20(4):425-34.
75. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol JACR*. 2020;17(4):447-51.
76. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1078-82.
77. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 27 de febrero de 2020;200527.
78. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med*. 2 de abril de 2020;1-10.
79. Watanabe E, Sugawara H, Yamashita T, Ishii A, Oda A, Terai C. Successful Tocilizumab Therapy for Macrophage Activation Syndrome Associated with Adult-Onset Still's Disease: A Case-Based Review [Internet]. Vol. 2016, *Case Reports in Medicine*. Hindawi; 2016 [citado 28 de mayo de 2020]. p. e5656320. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/crim/2016/5656320/>

80. Kotch C, Barrett D, Teachey DT. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(8):813-22.
81. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *The Oncologist*. 2018;23(8):943-7.
82. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 1 de diciembre de 2018;6(1):56.
83. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis*. 1 de enero de 2016;75(1):68-74.
84. Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial Version 7) [Internet]. [citado 6 de junio de 2020]. Disponible en: http://en.nhc.gov.cn/2020-03/29/c_78469.htm
85. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. [citado 28 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
86. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 [citado 28 de mayo de 2020];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.01057/full>
87. Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez. Tocilizumab Treatment in Patients With COVID-19. 2020.
88. Kaier K, Heister T, Motschall E, Hehn P, Bluhmki T, Wolkewitz M. Impact of mechanical ventilation on the daily costs of ICU care: a systematic review and meta regression. *Epidemiol Infect* [Internet]. ed de 2019 [citado 10 de mayo de 2020];147. Disponible en: <http://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/impact-of-mechanical-ventilation-on-the-daily-costs-of-icu-care-a-systematic-review-and-meta-regression/1E26FB296072A17326DFCCC5A0B4CFA1>
89. Mechanical Ventilation: State of the Art- ClinicalKey [Internet]. [citado 10 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-com.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/playContent/1-s2.0-S0025619617303245?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0025619617303245%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

TABLAS

Tabla 1: Características basales de los pacientes

Variable (unidad de medida)	No VMI (N=57)	VMI (N=73)	Valor de p
Demográficas			
Edad (años)	50.94 (41.23-61.98)	57.99 (48.53-65.44)	<0.05
Hombres	59 (80.82)	43 (75.44)	0.54
Índice de masa corporal Personal de salud	28.84 (27.99-31.014)	28.73 (26.21-32.62)	<0.05
	12 (21.05)	6 (8.22)	
Comorbilidades			
Consumo de tabaco	23 (40.35)	30 (41)	0.14
Diabetes	5 (8.77)	14 (19.18)	0.09
Hipertensión	13 (22.81)	20 (27.44)	0.55
Sobrepeso u obesidad	48 (84.21)	62 (84.93)	0.910
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	57 (100)	4 (5.48)	0.073
Gravedad			
Ingreso directo a terapia intensiva	17 (29.82)	51 (69.86)	<0.05
COVID Grave y/o Crítico	51 (89.47)	70 (95.89)	0.153
Índice PaO ₂ /FiO ₂	177 (129.64-239.04)	121 (79.16-165.83)	<0.05
Estancia hospitalaria (días)	9 (7-11)	19 (14-26)	<0.05
Requirieron aminas vasoactivas	4 (7.02)	68 (93.15)	<0.05
Muerte	0	9 (12.33)	<0.05
Signos vitales al ingreso			
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 (110-126)	118 (107-124)	0.207
Presión arterial diastólica (mmHg)	70 (67-77)	70 (62-70)	0.048
Frecuencia cardiaca (lpm)	84 (74-91)	84 (77-98)	0.731
Frecuencia respiratoria (rpm)	21 (19-24)	22 (20-30)	0.059
Temperatura (°C)	36.5 (36-27.5)	36.5 (36-36.9)	0.631
Saturación O ₂ (%)	87 (86-93)	87 (77-91-5)	0.074
Laboratorios			
Hemoglobina (g/dL)	14.8 (14-16.3)	15.1 (14-16.1)	0.862
Leucocitos (10 ⁶ /uL)	6.5 (5.3-8.7)	9 (6.3-12.2)	<0.05
Linfocitos totales (10 ³ /uL)	940 (720-1300)	930 (620-1150)	0.362
Neutrófilos totales (10 ³ /uL)	4950 (3080-6700)	6970 (4960-10000)	<0.05
Plaquetas (10 ³ /uL)	201 (172-275)	212 (159-272)	0.754
INR	0.97 (0.94-1.05)	1.03 (0.94-1.08)	0.210
Tiempo de protrombina (segundos)	10.73 (10.45-11.30)	11.35 (10.59-11.76)	0.061
Fibrinógeno (mg/dL)	560 (407-609.5)	396 (300-543)	<0.05
AST (U/L)	41 (32.9-57.4)	43.65 (33.2-63.65)	<0.05
Albúmina (g/dL)	3.75 (3.51-3.98)	3.51 (3.11-3.74)	0.537
Creatinina (mg/dL)	0.92 (0.77-1.09)	0.99 (0.81-1.16)	0.163
CPK total (U/L)	141.5 (84-281)	167 (69-356)	0.538
NT-proBNP (pg/mL)	76.3 (21.1-269)	466 (137.5-1201)	<0.05
Troponina T ultrasensible (pg/mL)	4.1 (3-9.2)	12.6 (6.1-33.4)	<0.05
Dímero D (ng/mL)	830 (597-1149)	1059 (605-1665)	0.030
Triglicéridos (mg/dL)	138 (102-196)	134 (106-181)	0.840
Vitamina D (ng/mL)	18.4 (15.14-25.2)	15.8 (12.45-23)	0.128
PCR (mg/dL)	13.38 (7.09-22.3)	22.95 (9.44-33.01)	<0.05
PCT (ng/mL)	0.18 (0.12-0.38)	0.40 (0.13-1.01)	<0.05
Ferritina (ng/mL)	998 (563-1513)	1405 (872-2402)	<0.05
Interleucina-6 (pg/mL)	92 (56.4-127)	155 (91.2-1801)	<0.05

Continúa

Tratamientos

Lopinavir/ritonavir	39 (68.42)	52 (71.23)	0.728
Azitromicina	44 (77.19)	64 (87.67)	0.114
Hidroxiclороquina	48 (84.21)	68 (93.15)	0.103
Glucocorticoides	57 (43.85)	73 (56.15)	<0.05
Antibiótico empírico	53 (92.98)	69 (94.52)	0.717

Las variables continuas se presentan en medianas y rangos intercuartiles, las variables categóricas como mediana y porcentaje. PCR = proteína C reactiva, PCT = procalcitonina, CPK= creatininfosfocinasa.

Tabla 2: Resultados del análisis univariado

Variable	OR	IC95%	Valor de P
Sexo mujer	0.728	0.315-1.68	<0.05
Edad	1.026	1.000-1.053	0.082
Diabetes	2.467	0.832-7.318	0.549
Hipertensión arterial	1.277	0.571-2.855	0.074
Índice de masa corporal	1.024	0.955-1.097	0.740
Índice tabáquico	1.005	0.973-1.038	<0.05
Disnea al ingreso	3.05	0.861-10.805	<0.05
Saturación O2	0.946	0.904-0.990	<0.05
Insuficiencia respiratoria	23.851	9.637-64.081	<0.05
PaO2/FiO2	0.999	0.999-1.000	0.153
Choque	25.312	3.191-200.783	<0.05
Índice de choque	1.147	0.075-17.469	0.921
Leucocitos	1.125	1.027-1.233	0.235
Linfocitos	0.999	0.998-1.000	<0.05
Neutrófilos	1.000	1.000-1.000	0.814
Plaquetas	1.000	0.996-1.004	0.016
Dímero D	1.000	1.000-1.000	0.083
INR	14.765	0.110-1.966	<0.05
Albúmina	0.339	0.159-0.722	<0.05
Creatinina	3.054	0.825-11.300	<0.05
Vitamina D	0.975	0.938-1.014	0.981
Triglicéridos	1.000	0.993-1.000	<0.05
PCR	1.050	1.018-1.083	<0.05
PCT	3.180	1.464-6.903	<0.05
Ferritina	1.000	1.000-1.007	<0.05
Interleucina-6	1.003	1.000-1.005	<0.05
Uso de aminos vasoactivas	180.2	46.11-704.167	0.115
Uso de antibiótico	1.301	0.311-5.447	0.718
Uso de glucocorticoides	4.727	2.068-10.801	<0.05
Uso de Azitromicina	2.010	0.826-5.338	0.103
Uso de Hidroxicloroquina	2.55	0.804-8.085	<0.05

PCR= proteína C reactiva, PCT = procalcitonina

Tabla 3: Niveles de marcadores inflamatorios al ingreso y el egreso

Marcador inflamatorio (unidad de medida)	Ingreso	Egreso
Interleucina-6 (pg/mL)	120.5 (63.3-232.45)	75.25 (15.2-167.5)
Proteína C reactiva (mg/dL)	18.04 (8.11-30.3)	0.26 (0.1-0.68)
Ferritina (ng/dL)	1261 (734-1927)	1123 (703-1673)

Los datos se presentan como mediana y rangos intercuartiles.