



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE NEUMONÍA
POR SARS-CoV-2 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA

INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DRA. NEREYDA ALEJANDRA DE LEÓN CIVIDANES

TUTORA DE TESIS

DRA. MARÍA FERNANDA GONZÁLEZ LARA

Ciudad de México

FEBRERO 2021



INCMNSZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



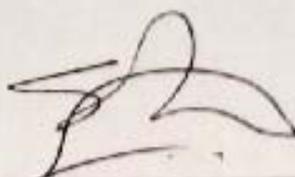
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

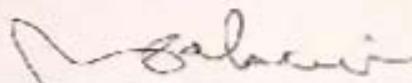
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE NEUMONÍA POR SARS-CoV-2 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



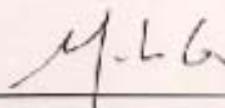
Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán



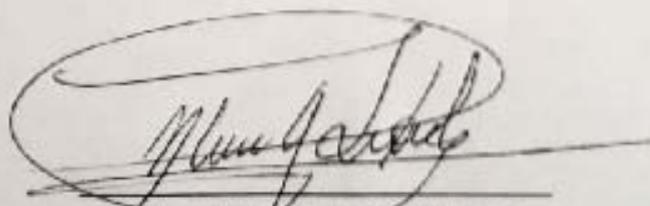
INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Guillermo M. Ruiz-Palacios y Santos
Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA



Dra. María Fernanda González Lara
Jefe de Laboratorio de Microbiología Clínica
Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
TUTORA DE TESIS



Dr. Neroyda Alejandra de León Cívicas
Residente de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
SUSTENTANTE

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO	1
A. Generalidades y Epidemiología	1
B. Presentación Clínica	1
C. Síndrome de Liberación de Citocinas	3
D. IL-6 en el Síndrome de Liberación de Citocinas	3
E. Vía de transducción de señales de IL-6	4
F. Tocilizumab: antagonista del receptor de IL-6	4
G. Uso de Tocilizumab	4
H. Tocilizumab y Riesgo de Infecciones	6
I. Sobreinfecciones intrahospitalarias en pacientes con COVID-19 que reciben TCZ	6
2. JUSTIFICACIÓN	7
3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	7
- Pregunta de Investigación	8
4. HIPÓTESIS	8
5. OBJETIVOS	9
A. Primario	9
B. Secundario	9
6. MATERIAL Y MÉTODOS	10
A. Tipo de Estudio	10
B. Criterios de Inclusión y Exclusión	10
C. Definiciones	10
D. Variables independientes	11
E. Variables desenlace	12
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
8. RESULTADOS	13
9. DISCUSIÓN	34
10. CONCLUSIONES	38
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

**USO DE TOCILIZUAB PARA EL TRATAMIENTO DE NEUMONÍA
POR SARS-CoV-2 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

1. MARCO TEÓRICO

A. Generalidades y Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2

Desde diciembre 2019, el mundo se ha enfrentado a una pandemia de la nueva enfermedad llamada COVID-19 (Coronavirus Disease 2019, por sus siglas en inglés), causada por una nueva subespecie de coronavirus descrita en Wuhan, Hubei, China. El 7 de enero de 2020, se identificó y nombró el nuevo betacoronavirus, SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, por sus siglas en inglés)¹ Este nuevo coronavirus tiene las características de un largo período de incubación, alta infectividad y múltiples vías de transmisión.¹ El 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró estado de pandemia.^{2,3} Hasta diciembre del 2020, se reportaron más de 106 millones de casos y 2.3 millones de muertes.^{3,4} En México, el primer caso se detectó el 28 de febrero del 2020, y al 31 de diciembre del 2020 se habían reportado 1,426,094 casos confirmados y 125,807 defunciones.⁵

B. Presentación Clínica de COVID-19

El espectro completo de manifestaciones clínicas de COVID-19 varía desde el estado de portador asintomático y la enfermedad respiratoria aguda leve hasta la neumonía grave e incluso el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).⁶ De acuerdo con la definición de Berlín, SIRA es la lesión pulmonar aguda que se presenta aproximadamente 7 días posteriores al evento desencadenante,⁷ causa insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda que a menudo resulta en ventilación mecánica.⁸ Su etiología es diversa y puede incluir causas pulmonares como neumonía bacteriana y viral, y extrapulmonares como sepsis y transfusiones sanguíneas. Las personas con enfermedad grave pueden tener una tasa de mortalidad de hasta el 45%.⁷ En el SIRA causado por COVID-19, se observa la inducción de una serie de citocinas inflamatorias que pueden causar daño orgánico local tanto como distal, y esta inflamación desregulada es el principal impulsor de la enfermedad.⁹ La tomografía de tórax se manifiesta con imágenes irregulares de vidrio esmerilado y áreas de consolidación en ambos pulmones.¹⁰

Los síntomas más frecuentes de COVID-19 incluyen fiebre (88.5%), tos (68.6%), mialgia o fatiga (35.8%), expectoración (28.2%) y disnea (21.9%). Síntomas menos frecuentes son cefalea (12.1%), diarrea (4.8%), náuseas y vómito (3.9%).¹¹ Se han informado manifestaciones neurológicas que incluyen anosmia, disgeusia, alteración del estado de alerta e ictus isquémicos y hemorrágicos, así como lesiones musculares.^{1,12} Hasta un 10% presenta síntomas gastrointestinales con ausencia de síntomas respiratorios.¹

En los casos de COVID-19, se estima que el 14% se presentan como graves y requieren hospitalización.¹⁴ El 5% se presenta como caso crítico, con desarrollo de SIRA que suele ocurrir de 8 a 12 días posteriores al inicio de los síntomas. La gravedad de la enfermedad y el desarrollo de SIRA son más frecuentes en personas de edad avanzada, con condiciones médicas subyacentes, neutrofilia y elevación de deshidrogenasa láctica (DHL), ferritina y dímero D (DD).¹⁴ Los factores que se han asociado más frecuentemente con enfermedad crítica son saturación de oxígeno (SO₂) al ingreso menor a 93%, primeras determinaciones de DD, ferritina, DHL, y proteína C reactiva (PCR) mayores a 1000 ng/mL, 500 ng/mL, 250 U/L y 5 mg/dL respectivamente. La mortalidad se ha reportado en aproximadamente 60% de los casos críticos, siendo SIRA la principal causa.^{14,15} Se ha reportado tasa de letalidad de 6.8%.¹⁶

Inicialmente la CDC (Centers for Disease Control and Prevention, por sus siglas en inglés) de China clasificó la enfermedad en leve, grave y crítica.¹⁴ Los casos leves se presentan con síntomas respiratorios leves, tos, malestar general, temperatura >37.5°C, rinorrea, con o sin datos de neumonía por estudio de imagen.

La definición de caso grave incluye la presencia de cualquiera de los siguientes:

- Frecuencia respiratoria (FR) mayor a 30 respiraciones por minuto (rpm)
- SO₂ menor a 93% al aire ambiente
- Presión arterial de oxígeno (PaO₂) <62 mmHg
- Incremento en el requerimiento de oxígeno suplementario o caída en la SO₂ >3% del basal
- Relación entre PaO₂ y Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) PaO₂/FiO₂ <300mmHg
- Presencia de infiltrados pulmonares en más del 50% de los campos pulmonares determinada por tomografía computarizada (TC).

Los casos críticos son aquellos casos graves que se presentan con insuficiencia respiratoria que requiere de ventilación mecánica invasiva (VMI), necesidad de ingreso a terapia intensiva o que cumpla criterios de sepsis o choque séptico con o sin falla orgánica múltiple.^{2,17}

C. Síndrome de Liberación de Citocinas en COVID-19

El síndrome de liberación de citocinas se caracteriza por una respuesta inmunitaria desregulada asociada a un marcado aumento de la concentración de citocinas proinflamatorias. Suele ser desencadenado por infecciones o medicamentos; en condiciones de homeostasis, las concentraciones de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias del cuerpo permanecen relativamente equilibradas. Ante una infección, puede existir una activación anormal y desregulada de células dendríticas, macrófagos, linfocitos y células NK. La liberación y acción de una gran cantidad de citocinas proinflamatorias facilita un ciclo de retroalimentación positiva. A partir de cierto umbral, puede existir una tormenta de citocinas.^{18,19} Los síntomas incluyen fiebre, fatiga, cefalea, erupciones cutáneas, artralgias y mialgias. Los casos más graves pueden presentar hipotensión y progresión a choque, fuga capilar, coagulación intravascular diseminada, SIRA y falla orgánica múltiple.^{20,21,22,23}

El SARS-CoV-2 se une a las células epiteliales alveolares, luego el virus activa los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, lo que resulta en la liberación de una gran cantidad de citocinas, incluida la Interleucina 6 (IL-6). Además, estos factores proinflamatorios aumentan la permeabilidad vascular, lo que provoca que una gran cantidad de líquido y células sanguíneas entren en los alvéolos y en consecuencia se presente disnea e incluso insuficiencia respiratoria.²⁴

D. IL-6 en el Síndrome de Liberación de Citocinas

La IL-6 fue descubierta por Weissenbach et al en 1980,²⁴ tiene un papel clave en la fisiopatología del síndrome de liberación de citocinas, se produce en respuesta a lesiones tisulares y varios tipos de infecciones contribuyendo a la activación de respuestas inmunes como defensa del huésped.²⁰ En la etapa inicial de la inflamación de causa infecciosa, la IL-6 es producida por monocitos y macrófagos estimulados por receptores tipo Toll, esta expresión aguda juega un papel central en la defensa del huésped al estimular diversas poblaciones celulares.²⁴

En sujetos con síndrome respiratorio agudo grave (SARS), se han observado niveles elevados de IL-6 siendo la concentración de esta directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad.^{20,25} Las opciones terapéuticas para el síndrome de liberación de citocinas incluyen esteroides, inmunoglobulina intravenosa, bloqueo selectivo de citocinas con anticuerpos monoclonales como Anakinra o tocilizumab (TCZ), inhibición de JAK y eliminación de células inmunes con alemtuzumab o rituximab, entre otras.^{21,22}

E. Vía de transducción de señales de IL-6

En la vía clásica de transducción de señales, IL-6 se une al receptor de IL-6 (IL-6R) y al receptor de IL-6 soluble (sIL-6R) para formar un complejo y luego se une a la glucoproteína transmembrana 130 (gp130) para iniciar la transducción de señales intracelulares. Muchas células no pueden responder a la señal de IL-6 porque no expresan IL-6R, pero algunas de estas células pueden ser estimuladas por el complejo sIL-6R y provocar respuesta y transducción y en consecuencia el síndrome de inflamación.

F. Tocilizumab: antagonista del receptor de IL-6

El TCZ es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra los receptores sIL-6R y contra los receptores unidos a la membrana (mIL-6R) e inhibe la transducción de señales.^{23,25} Ha sido probado para el tratamiento de artritis reumatoide (AR), artritis idiopática juvenil sistémica, en la enfermedad de Castleman y enfermedad de Crohn. También se demostró eficacia en el tratamiento de pacientes con síndrome de liberación de citocinas grave.^{24,26,27,28,29,30,31}

La señal clásica de IL-6 se limita a células que expresan IL-6R, la combinación de estos (IL-6 e IL-6R) conduce a dimerización de gp130 e inicia las vías posteriores de inflamación.

Niveles altos de IL-6 se suelen asociar con casos de COVID-19 crítico y grave.^{32,33} También se ha demostrado que los niveles elevados de IL-6 son predictores de requerimiento de VMI.³⁵ Cuando TCZ se une a IL-6R y a sIL-6R, puede inhibir el síndrome de liberación de citocinas,²⁴ y ser una alternativa importante de tratamiento.

G. Uso de Tocilizumab en COVID-19

A inicios de la pandemia, Xu y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo para determinar la eficacia de TCZ además del tratamiento estándar para COVID-19. Reportaron que la temperatura se normalizó en pocos días, el 75% de pacientes mejoró la oxigenación y

el 91% de los pacientes mostró mejoría en la extensión de los infiltrados pulmonares documentados por tomografía.²³ En Nueva Jersey, Biran N. et al, reportaron 49% de mortalidad en pacientes que recibieron TCZ y 61% en el grupo que no lo recibió.³⁵

El ensayo clínico aleatorizado multicéntrico COVACTA concluyó que la administración de TCZ no mejoró el estado clínico ni la mortalidad en los pacientes que lo recibieron. No hubo diferencia en la mortalidad al día 28 entre el grupo que recibió TCZ (19.7%) y el grupo placebo (19.4%) (diferencia de 0.3% [IC del 95% -7.6 a 8.2], $p=0.94$).²⁵ En el ensayo BACC-Bay (Boston Area COVID-19 Consortium, por sus siglas en inglés), el desenlace primario fue la muerte o intubación al día 28 de seguimiento. Al día 28, el 10.6% del grupo de TCZ había sido intubado o había muerto en comparación con el 12.5% del grupo control ($p=0.64$). De los supervivientes, el 19.3% del grupo TCZ había empeorado clínicamente y el 17.4% del grupo control ($p=0.73$).¹⁵

En el estudio EMPACTA (Evaluating Minority Patients with Actemra[®], por sus siglas en inglés), los porcentajes acumulados de pacientes que al día 28 tuvieron VMI o habían fallecido, fueron 12% en el grupo que recibió TCZ y 19.3% en el grupo control (cociente de riesgo 0.56; IC del 95%, 0.33 a 0.97; $p = 0.04$). Adicionalmente, el fracaso clínico se presentó de manera más tardía en el grupo que recibió TCZ (IR 0.55; IC del 95%, 0.33 a 0.93).³⁶ Recientemente en un metaanálisis realizado por Shao-Huan Lan y colaboradores, se demostró reducción de la mortalidad por todas las causas en pacientes con COVID-19 que recibieron tratamiento con TCZ en comparación con un grupo control [16.3% vs 24.1%, RR 0.62, IC 95% 0.31 - 1.22 $p<0.01$].⁶

Se ha propuesto que una dosis de TCZ menor que la establecida para el síndrome de liberación de citocinas puede ser suficiente para bloquear la señalización del receptor de IL-6; lo que afectaría la respuesta inmune adaptativa al SARS-CoV-2, suprimiéndola potencialmente.^{37,38} En ensayos clínicos se ha observado resolución clínica y bioquímica de la hiperinflamación con la administración de TCZ en una única dosis de 400 mg,³⁹ En el ensayo clínico de fase II, COVIDOSE, el 75% de pacientes experimentó resolución de la fiebre, el 86% redujo PCR $\geq 25\%$ durante las primeras 24 a 48 horas y el 42% de los pacientes que requerían oxígeno suplementario tuvo disminución de requerimiento en las primeras 24 horas, después de recibir dosis de 80 a 200 mg de TCZ. La tasa de mortalidad a los 28 días fue de 16%.³⁷

H. Tocilizumab y Riesgo de Infecciones

Con el creciente uso de agentes biológicos para el tratamiento de distintas enfermedades como artritis reumatoide, cáncer y enfermedad de Chron se ha confirmado el aumento del riesgo de infecciones que pueden llegar a ser graves y requerir hospitalización.⁴⁰ Los pacientes tratados con TCZ en las dosis convencionales aceptadas para dichas patologías (4 a 8 mg/Kg), experimentan recuentos medios de neutrófilos disminuidos lo que predispone al desarrollo de infecciones como eventos adversos.^{40,41}

En un estudio de casos y controles en pacientes con AR tratados con TCZ vs Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME) se observó incidencia mayor de infecciones en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo control (37% vs 32%), con tasas de incidencia de 120.1 y 95.3 pacientes/año, para cada grupo respectivamente. Con relación a los tipos de infección también hubo mayor incidencia en el grupo de TCZ en comparación con el grupo control, de la siguiente forma: infecciones del tracto respiratorio superior (9% vs 7%) e infecciones de la piel y tejidos blandos (5% vs 3%).⁴²

Desde el año 2010 que el TCZ fue aprobado para su uso en AR se han realizado varios estudios que valoran la seguridad de la administración de dosis altas del medicamento (8 mg/Kg) y el riesgo de infecciones fúngicas; en un análisis combinado de más de 4 mil pacientes tratados con TCZ con una duración media de 2.4 años, se notificaron 11 casos de infecciones fúngicas invasivas incluidos 6 casos de candidiasis invasiva y un caso de neumonía por *Pneumocistis jiroveci* (PCP).⁴³

I. Sobreinfecciones Intrahospitalarias en pacientes con COVID-19 que recibieron Tocilizumab

Las sobreinfecciones hospitalarias representan una complicación importante, ya que se asocian a peores resultados clínicos y desenlaces.⁴⁴ Por lo general se presentan 48 horas posteriores al ingreso y frecuentemente son causadas por organismos resistentes a múltiples fármacos (MDR) u hongos.⁴⁵ El uso de fármacos dirigidos contra citocinas como IL-6, aumenta de forma considerable el riesgo de infección.⁴⁶

En un estudio observacional prospectivo, Falcone y colaboradores hallaron que el uso de inmunomoduladores como TCZ y Baricitinib fue predictor de sobreinfecciones (OR 5.09; IC del 95%: 2.2 a 11.8; $p < 0.001$) por lo que debe promoverse vigilancia estrecha en los pacientes que reciben estos medicamentos.⁴⁴ En una serie de casos en donde el tratamiento para COVID-19,

fue TCZ, el 19.6% desarrolló, al menos, un episodio de infección adquirida en el hospital; las más frecuentes fueron neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) e infección de torrente sanguíneo (ITS), seguidas por infecciones de vías urinarias (IVU).⁴⁷ Somers E. y colaboradores describieron en una cohorte de pacientes con COVID-19 con VMI en un hospital de Michigan, que los pacientes que recibieron TCZ tuvieron más del doble de probabilidades de desarrollar una sobreinfección en comparación con los controles, (54% vs 20%, $p < 0.001$), esto impulsado por un aumento de la NAV (45% vs 20%, $p < 0.001$). el microorganismo aislado con mayor frecuencia en los casos de neumonías bacterianas fue *S. aureus* (50%) en ambos grupos. Los resultados con respecto a la tasa de letalidad al día 28 entre los pacientes del grupo de tratamiento que desarrollaron sobreinfección y los que no, la diferencia no fue significativa: (22% vs 15%, $p = 0.42$).⁴⁸

2. JUSTIFICACIÓN

En los casos graves y críticos de COVID-19, se ha reportado mortalidad de hasta 60.5%,²³ en la actualidad, a excepción del tratamiento con dexametasona no existe ninguna opción terapéutica que refleje impacto positivo en las tasas de mortalidad en estos pacientes en particular. Algunos estudios han reportado reducción en la necesidad VMI y menor mortalidad a 28 días en pacientes tratados tempranamente con tocilizumab,³⁶ pero estos hallazgos no han sido consistentes con ensayos clínicos. A partir del 29 de abril del 2020, luego de que Xu X. y colaboradores publicaron una serie de 21 pacientes tratados con TCZ reportando resultados positivos, se inició el uso indiscriminado de TCZ en todo el mundo, por ello consideramos necesario estudiar el impacto de este tratamiento en nuestra población, así como la frecuencia y caracterización de eventos adversos relacionados.²³

3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Al 31 de diciembre de 2020, el SARS-CoV-2 había infectado a 106 millones de personas en todo el mundo y causado la muerte a más de 3 millones.³⁶ Los pacientes hospitalizados con COVID-19 que progresan a presentación crítica y que deben recibir VMI, tienen mayor riesgo de mortalidad.⁴⁹ Deben concentrarse los esfuerzos para establecer terapias para neumonía por SARS-CoV-2, que reduzca la mortalidad. Una de las estrategias a seguir, puede ser la intervención para detener la respuesta inmune desregulada que inicia estas complicaciones.

Pregunta de investigación:

En pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, **¿La administración de tocilizumab además del tratamiento estándar se relacionó con menor mortalidad intrahospitalaria en comparación con aquellos que sólo recibieron tratamiento estándar?**

4. HIPÓTESIS

En pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 la administración de TCZ más el estándar de tratamiento, se asociará con una reducción de mortalidad intrahospitalaria del 20% al compararla con los pacientes que no recibieron TCZ.

5. OBJETIVOS

A. Primario: Comparar la mortalidad intrahospitalaria de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 que hayan recibido tratamiento con TCZ más tratamiento estándar con la mortalidad en pacientes que sólo recibieron tratamiento estándar.

B. Secundarios:

- Describir las características demográficas, clínicas e indicadores de gravedad al ingreso de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, y comparar según hayan recibido o no TCZ.
- Describir los resultados de las pruebas de laboratorio al ingreso y comparar con los resultados a las 72 horas y 7 días posteriores al ingreso de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, según hayan o no recibido TCZ.
- Describir y analizar las características de la prescripción de TCZ en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2
- Describir los resultados de los estudios de laboratorio durante las primeras 48 horas después de recibir TCZ y comparar con los valores previos.
- Describir la frecuencia de los episodios de infecciones intrahospitalarias en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 según hayan o no recibido TCZ.
- Describir los factores de riesgo asociados a mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con neumonía por SARS-Cov-2.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: Se realizó un estudio de cohorte en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), un centro de atención terciaria de referencia nacional reconvertido a centro COVID-19 a partir de marzo del 2020.

Tiempo y sujetos de estudio: Se incluyeron a los pacientes hospitalizados en nuestro centro durante el periodo comprendido entre el 10 de marzo y el 20 de junio de 2020 de acuerdo con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión y exclusión:

- Inclusión

1. Pacientes ≥ 18 años hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado con un resultado positivo de Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real (PCR-TR) en muestras de hisopado nasofaríngeo.
2. Pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 y presentación clínica grave o crítica.
3. Pacientes con estancia intrahospitalaria mayor a 24 horas.

- Exclusión

1. Pacientes hospitalizados con diagnóstico al ingreso diferente de neumonía por SARS-Co-V.
2. Pacientes con estancia hospitalaria menor a 24 horas
3. Pacientes con presentación clínica leve o moderada

Definiciones:

Seguimiento incompleto: en pacientes que fueron trasladados a otra institución o solicitaron alta voluntaria. Los traslados ocurrieron por mejoría clínica hacia un centro de convalecencia o a un centro con disponibilidad de camas de terapia intensiva por falta de disponibilidad en el Instituto.

Seguimiento completo: en aquellos pacientes cuyos desenlaces se documentaron hasta el momento del alta hospitalaria o defunción.

Caso leve: paciente con síntomas leves que se ajusta a la definición de caso de COVID-19 pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia.⁵⁰

Caso grave: con FR >30 rmp, $SO_2 <93\%$, $PaO_2 <62$ mmHg, $PaO_2/FiO_2 <300$ mmHg y presencia de infiltrados en los campos pulmonares $>50\%$, por TC.⁵⁰

Caso crítico: presencia de insuficiencia respiratoria con requerimiento de MVI, necesidad de atención en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) o con criterios de sepsis, choque séptico con o sin falla orgánica múltiple.⁵⁰

Tratamiento estándar: En casos moderados administración de oxigenoterapia suplementaria a todo paciente con o sin signos de emergencia, pero con $SpO_2 < 90\%$. En casos con SIRA leve, uso sistemas no invasivos u oxigenoterapia de alto flujo por vía nasal y para SIRA moderado y grave, VMI.⁵¹

Infección intrahospitalaria: la que se presenta 48 horas posteriores al ingreso.⁵²

Infección de torrente sanguíneo (ITS): aislamiento de patógeno de ≥ 1 muestra de hemocultivos tomados de manera estéril obtenida más de 48 h después de la admisión.⁵²

Infección de torrente sanguíneo relacionada a catéter: infección del torrente sanguíneo que se diagnostica por medio de aislamiento del mismo patógeno de un hemocultivo cuantitativo extraído a través de la vía central y de una vena periférica con el recuento de colonias bacterianas únicas al menos tres veces mayor en la muestra de la vía central en comparación con la periférica o tiempo >2 horas entre la positividad del cultivo de la muestra central al de la periférica, o el mismo el mismo organismo recuperado del cultivo de la punta del catéter.⁵²

Neumonía Intrahospitalaria (NIH): ocurre 48 horas o más después del ingreso hospitalario y que no se incubó en el momento del ingreso.⁵²

Neumonía Asociada a la Ventilación (NAV): la que se desarrolla más de 48 a 72 horas después de la intubación endotraqueal.⁵²

Infección Fúngica Invasiva: infección invasiva observada generalmente en pacientes con afecciones subyacentes y factores de riesgo como neutropenia prolongada grave, inmunodeficiencia hereditaria, dependencia de esteroides, uso de medicamentos inmunosupresores, pacientes trasplantados, VIH.⁵²

qSOFA: con puntuación entre 2 – 3, alto riesgo de mortalidad hospitalaria (aumento de 3 a 14 veces)

NEWS: puntuación >7 indica la necesidad de traslado del paciente a un área de atención de cuidado crítico.

MuLBSTA: puntuación >11 indica 12.3% de riesgo de mortalidad a 90 días.

Variables independientes: Edad, sexo, peso, talla, comorbilidades, condición de trabajador de salud, presencia de síntomas (fiebre, tos, disnea, dolor torácico, diarrea, mialgias, artralgias, anosmia, disgeusia), signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, SpO_2 , temperatura, presión arterial), escalas Charlson, qSOFA, NEWS, MuLBSTA, pruebas de laboratorio (nitrógeno de urea, creatinina, sodio, potasio, bilirrubinas totales (BT), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), albúmina, globulinas, PCR, ferritina, creatinfosfoquinasa (CPK), DHL, DD, fibrinógeno, troponina I (Tpi),

hemoglobina, hematocrito, recuento de plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, pH arterial, PaO₂, presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), lactato, bicarbonato).

Variables de desenlace:

- **Desenlace Primario:** Mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa
- **Desenlaces Secundarios:** Ingreso a UTI, uso de VMI, duración de VMI, desarrollo de Infecciones intrahospitalarias (IIH), duración de estancia hospitalaria.

Procedimientos: Ninguno de los procedimientos se llevó a cabo por los investigadores del estudio. Únicamente se recopiló la información de los resultados.

- **Laboratorios:** Se extrajeron muestras de sangre de los pacientes al momento del ingreso por el equipo de flebotomistas de la sala de urgencias. Posteriormente se extrajeron muestras de sangre de acuerdo con indicaciones del equipo médico tratante.
- **Pruebas de diagnóstico molecular:** las pruebas para establecer el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 se realizaron por medio de hisopado nasofaríngeo transportado a laboratorio en medio universal y posteriormente PCR-RT). A amplificación de ácidos nucleicos fue procesada por termociclador Applied Biosystems 7500, previa extracción de utilizando el sistema NucliSens easyMAG® (bioMérieux, Boxtel, Países Bajos) de acuerdo con el protocolo de Charité, Berlín.⁵³
- **Administración de Tocilizumab:** la decisión de administrar el fármaco se tomó en conjunto por los equipos de infectología y medicina interna, idealmente cuando el paciente cumpliera con los criterios clínicos y bioquímicos establecidos (FR >30 rpm, SpO₂ <93%, PCR >10 mg/dL, Ferritina >1000 ng/mL, Linfocitos totales <800 u/μL). Se realizó un formato de consentimiento informado redactado por médicos del departamento de infectología y la administración el medicamento se llevó a cabo sólo en los pacientes que otorgaron y firmaron el consentimiento informado. Las dosis fueron variables y se administraron de forma intravenosa en 100 mL de solución fisiológica a una velocidad de 100 mL/h. El medicamento fue financiado en su totalidad por el paciente y/o familiares.
- **Consideraciones éticas:** Este protocolo corresponde a un subanálisis del Estudio de Cohorte Institucional, el cual fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación y el Comité de Investigación en Humanos del INCMNSZ.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas al momento del ingreso hospitalario. Se reportaron porcentajes, media, desviación estándar, mediana y rango intercuartil de acuerdo con la distribución de los datos. Posteriormente se realizó un análisis comparativo según el uso de tocilizumab. Se reportaron diferencias y su significancia con X^2 , prueba exacta de Fisher, prueba de T o suma de rangos de acuerdo con el tipo de variables y distribución. Para el estudio de los cambios en los laboratorios a través del tiempo se utilizaron pruebas para muestras pareadas (t para muestras pareadas o prueba de suma de rangos) de acuerdo con la distribución. Se realizó análisis bivariado de los factores relacionados a mortalidad hospitalaria. Se incluyeron variables con $p < 0.05$ en análisis bivariado o con plausibilidad biológica (uso de tocilizumab). Se consideró p significativa aquella menor a 0.05.

8. RESULTADOS

Se incluyeron 794 pacientes, 99 /794 (12%) recibieron tocilizumab además del tratamiento estándar y 695/794 (88%) tratamiento estándar. Las características demográficas se describen en la tabla 1. La mediana de edad fue de 52 años (RIC 43 – 62) y 489/794 (61.6%) eran hombres. Las comorbilidades más frecuentes fueron: obesidad en 364/794 (46.1%) seguida de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) en 253/794 (31.9%), Diabetes Mellitus (DM) en 216/794 (27.2%), además 117/794 (14.9%) tenían antecedente de tabaquismo y 43/794 (5.4%) eran trabajadores de la salud. La mediana del índice de masa corporal fue de 29.7 Kg/m² (RIC 26.7 – 33.2). La HAS fue más frecuente en el grupo control (33.7% vs %19.2%, $p < 0.01$), y en el grupo de tocilizumab se encontraron trabajadores de la salud con mayor frecuencia. (12.1% vs 4.5%, $p < 0.01$.) No se observaron otras diferencias significativas entre los grupos.

Los síntomas más frecuentes fueron tos, fiebre y disnea en 91.1%, 86.9% y 81.8% respectivamente. La mediana de SaO₂ fue de 83% (RIC 70 – 88), y en el 99% de los pacientes se evidenció involucre multilobar en la tomografía computarizada de tórax, sin diferencias entre los grupos. Del total de la cohorte, 10.2%, 87% y 20% tuvieron elevados los puntajes qSOFA, NEWS, y MuLBSTA, respectivamente. El 9.6% de todos los pacientes ingresó directamente a UTI. La mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el ingreso hospitalario fue de 8 días (RIC 6-10) siendo menor el tiempo en el grupo que recibió tocilizumab [7 (RIC 5-9) vs 8 (RIC 6-10) días, $p < 0.05$]. No se observaron otras diferencias entre grupos. (tabla 2)

Los resultados de pruebas de laboratorio al ingreso se describen en la tabla 3. Se observaron concentraciones medianas de ALT 36.9 mg/dL (RIC 24.6 – 56.7), AST 44.3 mg/dL (RIC 31.5 – 64.8), PCR 15.71 mg/dL (RIC 9 – 23.9), linfocitos totales 771.3 u/ μ L (RIC 536.4 – 1023.5), CPK 112 mg/dL (RIC 61.234.5) DHL 396 U/L (RIC 308 – 520), Tpl 5.9 pg/mL (RIC 3.8 – 12.8), ferritina 644.9 mg/dL (RIC 333. – 1080.2), PCT 0.31 ng/dL (RIC 0.11 – 0.82) y PaO₂/FiO₂ 196.7 (RIC 122.7 – 255.7). Las concentraciones de DD de fueron mayores en el grupo que no recibió tocilizumab [792 (RIC 506 – 1241.5) vs 673 RIC (436 – 1035) ng/mL p=0.01]. Se realizaron 212 pruebas de Quantiferon® de las cuales 20/212 (9,4%) fueron positivas. Los resultados fueron positivos con mayor frecuencia en el grupo que recibió TCZ (14.9% vs 6.5%, p<0.05).

La tabla 4 resume los laboratorios disponibles a 72 horas del ingreso. Se observaron diferencias en los valores medianos de marcadores de gravedad entre en el grupo que recibió tocilizumab y el grupo de tratamiento estándar. Los marcadores que mostraron concentraciones mayores en el grupo de tocilizumab fueron PCR [18.8 (RIC 11.07 - 23.82) vs 11.3 (RIC 4.8 - 21.7) p <0.01] mg/dL, DHL [409 (RIC 315 - 479), 314 (RIC 252 - 413) p <0.01] U/L. Ferritina [983.5 (RIC 590 - 1432.9), 659.4 (RIC 377.5 - 1198.9) p <0.01] ng/mL, PCT [0.52 (0.19 - 1.24), 0.26 (0.12 - 0.79) p=0.02] ng/dL. No se observaron diferencias entre las cuentas celulares e índices de oxigenación.

Respecto al tratamiento, 219/794 (27.6%) recibió hidroxiclороquina o cloroquina y 73/794 (9.2%) esteroides. Como tratamiento concomitante, 744/794 (93.7%) recibieron tratamiento antibiótico empírico y 106/794 (13.4%) recibieron anticoagulación dosis terapéutica. El grupo de tocilizumab recibió anticoagulación terapéutica con mayor frecuencia. (40.4% vs 9.5%, p<0.01).

El 23.7% ingresó a UTI y esta condición fue más frecuente en el grupo de TCZ (48.5% vs 22.6%, p<0.01).

El 23.7% de los pacientes fue sometido a VMI, lo que ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de TCZ (48.5% vs 20.1% p<0.01), sin embargo, la mediana de tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta la VMI fue mayor en este mismo grupo [3 (RIC 1 – 5) vs 1 (0 – 3) p<0.01] días. La mediana de duración de VMI fue de 12 días en ambos grupos (p=0.79), sin diferencias entre los grupos. También se presentó choque con mayor frecuencia en comparación con el grupo control (50% vs 22.5%, p ≤0.01). (Tabla 5).

La mediana de días desde el ingreso hasta la infusión de TCZ fue 4 días (RIC 2 – 6) y la dosis mediana de tocilizumab prescrita fue de 400 mg (200 – 800). De los 48/99 (48.5%) pacientes con VMI, 18/48 (37.5%) recibió el fármaco antes o durante las primeras 24 horas posteriores a la maniobra terapéutica

En los pacientes tratados con TCZ, se evaluó la evolución de los resultados de laboratorio en las 48 horas posteriores a la administración del medicamento. Se observaron cambios en los valores medianos de PCR [19.17 (11.96 – 27.57) vs 4.79 (2.6 - 9.83)] mg/dL, y DD [997 (771 - 2498) vs 1772 (910 - 519)] ng/mL con valor de $p < 0.01$ para las comparaciones. No se observaron cambios en ferritina [862.7 (583.6 - 1367.6) vs 950.8 (522.9 - 1363.7) $p = 0.67$ ng/mL (tabla 6).

En las pruebas de laboratorio realizadas a los 7 días del ingreso, se observaron las siguientes diferencias (Tabla 7): El grupo de TCZ presentó cifras más elevadas de: ALT [72.9 (RIC 37.5 - 117.9) vs 41.6 (RIC 27.4 - 71.3) $p < 0.01$] U/L, AST [68 (RIC 45.3 - 97.7) vs 48.5 (RIC 33.5 - 73.1) $p < 0.01$] U/L y linfocitos totales [923.2 (RIC 724.6 - 1377.3) vs 875.3 (RIC 620.7 - 1257.1) $p < 0.01$] u/ μ L.

En el grupo de TCZ se observaron valores menores de PCR [2.98 (RIC 1.09 -9.72) vs 10.45 (RIC 3.17 - 19.74) $p < 0.01$] mg/dL, y Tpl [5.4 (RIC 2.4 -8.7) vs 41.6 (RIC 27.4 - 71.3) $p = 0.08$] pg/mL

La tabla 8 resume los desenlaces de los 794 pacientes: el 54.5% (433/794) fue dado de alta, mientras que 28.1% (223/794) fallecieron y el 15.6% (124/794) fue trasladado a otro centro. Se consideró que 656/794 pacientes (82.6%) completaron el seguimiento y la tabla 9 resume los desenlaces de estos. El 66% (433/656) fue dado de alta y el 34% (223/656) murió durante la hospitalización, no hubo diferencias entre ambos grupos. La duración de la estancia hospitalaria fue mayor en el grupo de pacientes que recibió tocilizumab [12.5 (RIC 8 -26), 7 (RIC 4 – 11)] días.

En la tabla 10 se resumen las características de las infecciones intrahospitalarias en los pacientes que completaron seguimiento. Se documentaron 110 episodios de infección intrahospitalaria en 74/656 (11.3%) pacientes, con mayor frecuencia en el grupo de TCZ (22% vs 9.8%) $p < 0.01$. La mediana de tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico fue de 9 días (RIC 7 – 15). La infección más frecuente fue NIH/NAV en 7.5% y se observó con más frecuencia en el grupo que recibió TCZ (15.9% vs 6.3% $p < 0.01$).

Con relación al tipo de infección intrahospitalaria y etiología de los 110 episodios de infección intrahospitalaria, NIH/NAV fue la más frecuente 56/110 (50.9%), causada mayormente por enterobacterias 48/69 (69.6%) y bacilos gramnegativos no fermentadores 18/69 (26.1%); seguida de ITS en 35/110 (31.8%) causadas en su mayoría por estafilococos coagulasa negativos (14/35) y complejo Enterobacter 7/35 (20%), finalmente en menor proporción se observaron infecciones fúngicas invasivas 20/110 (18.1%), teniendo de causa *Aspergillus* de la sección Flavi en 5/20 (25%) y *Candida parapsilosis* 4/20 (20%).

Al ajustar los episodios de infecciones por los pacientes que ameritaron VMI, se encontraron 18/47 (38.3%) episodios en el grupo de TCZ y 54/139 (39.7%) en el grupo de tratamiento estándar. $p=0.87$.

La mortalidad hospitalaria fue de 223/656 (34%), con 28/82 (34.2%) en el grupo de TCZ y 195/574 (34%) en el grupo de tratamiento estándar, $p=0.98$. El análisis bivariado demostró que los factores que se asociaron con mayor mortalidad fueron sexo masculino (RR 1.34, IC 95% 1.06 - 1.69, $p=0.0112$), edad mayor a 60 años (RR 2.33, IC 95% 1.9 - 2.87, $p<0.01$), DM (RR 1.46, IC 95% 1.17 - 1.8 $p<0.001$), HAS (RR 1.41, IC 95% 1.14 - 1.74, $p<0.001$), índice de Charlson >2 (RR 2.22, IC 95% 1.78 - 2.77, $p<0.01$), qSOFA >2 (RR 1.87, IC 95% 1.49 - 2.35, $P<0.01$), NEWS >7 (RR 1.69, IC 95% 1.37 - 2.08, $p<0.01$).

Las alteraciones laboratoriales que se asociaron con mayor mortalidad fueron linfopenia <800 u/ μ L (RR 1.63, IC 95% 1.30 - 2.06, $p<0.01$), PCR >10 mg/dL (RR 3.78, IC 95% 2.51 - 5.67, $p<0.01$), Tpl ≥ 20 pg/mL (RR 3.00, IC 95% 2.48 - 3.63, $p<0.01$), Ferritina >500 ng/mL (RR 1.52, IC 95% 1.2 - 1.93, $p<0.001$), Dímero D >1000 ng/mL (RR 1.79, IC 95% 1.45 - 2.22, $p<0.01$), índice PaO₂/FiO₂ <300 (RR 1.62, IC 95% 1.06 - 2.51, $p=0.016$). Otros factores relacionados con mayor mortalidad fueron el uso de esteroides (RR 1.77, IC 95% 1.39 - 2.26, $p<0.01$), presencia de choque (RR 2.25, IC 95% 1.84 - 2.75, $p<0.01$), ingresar a UTI (RR 2.1, IC 95% 1.71 - 2.57, $p<0.01$) y ser sometido a VMI (RR 1.95, IC 95% 1.6 - 2.39, $p<0.01$).

La administración de TCZ, no se asoció con menor mortalidad intrahospitalaria (RR 1, IC 95% 0.73 - 1.39, $p=0.99$). En un subanálisis dicotomizado por el tiempo de administración de TCZ, se observó una tendencia a menor mortalidad en el grupo que recibió TCZ en las primeras 24 horas de VMI o antes (RR 0.60, IC 95% 0.35 - 1.04, $p=0.04$). (Tabla 11)

Tabla 1. Características Demográficas de los Pacientes

Característica	Todos N= 794 (100%)	Tocilizumab N = 99 (12%)	Tratamiento estándar N = 695 (88%)	p
Sexo Masculino n (%)	489 (61.6)	73 (73.7)	416 (59.9)	0.008
Edad años md (RIC)	52 (43 - 62)	51 (43 - 61)	52 (43 - 62)	0.54
Peso kg md (RIC)	80 (70 - 90)	80 (74 - 92)	80 (70 - 90)	0.0467
Talla m md (RIC) n=755	1.65 (1.57 - 1.7)	1.66 (1.6 - 1.72)	1.65 (1.56 - 1.7)	0.0065
IMC kg/m ² md (RIC) n=755	29.7 (26.7 - 33.2)	26.7 (27.0 - 33.9)	29.7 (26.7 - 33.2)	0.7059
Obesidad n (%)	364 (46.1)	48 (48.5)	316 (45.7)	0.607
Sobrepeso n (%)	295 (37.9)	34 (34.7)	261 (38.3)	0.488
IMC> 25 n (%) n=755	650 (86.1)	82 (84.5)	568 (86.3)	0.635
DM n (%)	216 (27.2)	25 (25.3)	191 (27.5)	0.641
EPOC n (%) n=785	9 (1.1)	2 (2.0)	7 (1.1)	0.312
Asma n (%) n=793	9 (1.1)	2 (2.0)	7 (1.1)	0.308
Inmunosupresión n (%)	45 (5.7)	2 (2.0)	43 (6.2)	0.106
HAS n (%)	253 (31.9)	19 (19.2)	234 (33.7)	0.004
VIH n (%)	10 (1.3)	1 (1.0)	9 (1.3)	1
Enf. CV n (%) N=793	36 (4.5)	6 (6.1)	30 (4.3)	0.43
Cardiopatía Isq. n (%) n=461	19 (4.2)	4 (5.6)	15 (3.9)	0.513
ERC n (%)	24 (3.0)	0	24 (3.5)	0.06
Ins. Hepática n (%) n=790	5 (.63)	0	5 (0.70)	1
Tabaquismo n (%) n=785	117 (14.9)	10 (10.3)	107 (15.6)	0.175
Charlson md (RIC) n=790	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0.265
Personal de Salud n (%) n=792	43 (5.4)	12 (12.1)	31 (4.5)	0.007

IMC: Índice de Masa Corporal

DM: Diabetes Mellitus

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

ERC: Enfermedad Renal Crónica

Tabla 2. Características clínicas basales

Característica	Todos = 794	Tocilizumab N = 99 (12%)	Tratamiento estándar N = 695 (88%)	p
Fiebre n (%)	690 (86.9)	90 (90.9)	600 (86.3)	0.264
Tos n (%) n=786	716 (91.1)	88 (89.8)	622 (91.3)	0.574
Disnea n (%) n=790	646 (81.8)	81 (81.8)	565 (81.7)	0.99
Dolor Torácico n (%) n=750	256 (34.1)	24 (25.8)	232 (35.3)	0.07
Temperatura md (RIC) n=772	37.0 (36.5 - 37.6)	37.0 (36.8 - 37.8)	37.0 (36.5 - 37.5)	0.244
Frecuencia Cardíaca m (DE)	103.4 (17.6)	106.1 (18.1)	103 (17.5)	0.0962
Frecuencia Respiratoria md (RIC) n=792	28 (24 - 35)	28 (24- 34)	28 (23 - 35)	0.9615
SaO ₂ md (RIC) n=770	83 (70 - 88)	82.5 (74 - 88)	83 (70 - 88)	0.5146
TAS md (RIC) n=781	124 (110 - 135)	123 (111.5 - 132)	124 (110 - 136)	0.7502
TAD md (RIC) n=781	76 (68 -83)	75 (60 - 81)	76 (68 - 83)	0.8633
TC con involucro multilobar n (%) n=792	785 (99)	98 (99)	687 (99)	1
Ingreso inicial a UTI n (%)	76 (9.6)	13 (13.1)	63 (9.1)	0.198
Días desde el inicio de síntomas al ingreso md (RIC)	8 (6 - 10)	7 (5 - 9)	8 (6 - 10)	0.0151
qSOFA ≥ 2 n (%) n=788	80 (10.2)	8 (8.1)	72 (10.5)	0.466
NEWS ≥ 7 n (%) n=784	580 (87)	87 (87.9)	580 (84.7)	0.403
MuLBSTA ≥ 11 n (%) n=782	156 (20.0)	25 (25.3)	131 (19.2)	0.158
Caso Crítico n (%)	31 (3.9)	5 (5.1)	26 (3.7)	0.575

SaO₂: Saturación arterial de oxígeno

TAS: Tensión arterial sistólica

TAD: Tensión arterial diastólica

TC: Tomografía computarizada

UTI: Unidad de terapia intensiva

Tabla 3. Pruebas de laboratorio al ingreso

Laboratorios al ingreso	Todos = 794	Tocilizumab N = 99 (12%)	Tratamiento estándar N = 695 (88%)	p
Creatinina mg/dL md (RIC) n=791	0.95 (0.78 - 1.18)	0.98 (0.83 - 1.15)	0.95 (0.77 - 1.18)	0.6083
BT mg/dL md (RIC) n=779	0.6 (0.46 - 0.81)	0.64 (0.48 - 0.81)	0.6 (0.46 - 0.81)	0.5785
ALT U/L md (RIC) n=779	36.9 (24.6 - 56.7)	39.7 (26.4 - 56.9)	36.7 (24.1 - 56.6)	0.3052
AST U/L md (RIC) n=779	44.3 (31.5 - 64.8)	49.8 (31 - 67)	44.0 (31.6 - 64.3)	0.3878
FA U/L md (RIC) n=779	90 (72 - 119)	86 (68 - 113)	91 (72 - 120)	0.2568
PCR mg/dL md (RIC) n=766	15.71 (9 - 23.88)	17.5 (10.78 - 26.4)	15.5 (8.6 - 23.4)	0.0631
Leucocitos totales u/μL md (RIC) n=789	8.3 (6.0 - 11.5)	8.9 (6.0 - 12.5)	8.3 (5.9 - 11.3)	0.3725
Hemoglobina g/dL md (RIC) n=790	15.4 (14.2 - 16.5)	15.8 (14.6 - 16.6)	15.3 (14.1 - 16.4)	0.0472
Plaquetas u/μL md (RIC) n=789	221 (177 - 286)	229 (174 - 284)	219 (178 - 286)	0.7401
Linfocitos totales u/μL md (RIC)n=788	771.3 (536.4 - 1023.5)	691.6 (468 - 999)	777.2 (552 - 1027)	0.1227
Neutrófilos totales u/μL md (RIC) n=787	6878 (4649.4 - 10254.4)	7439.5 (4770.9 - 11352)	6832.8 (4590.2 - 10001.1)	0.2512
Dímero D ng/mL md (RIC) n=762	775.5 (492 - 1199)	673 (436 - 1035)	792 (506 - 1241.5)	0.0123
CPK U/L md (RIC) n=712	112 (61 - 234.5)	138 (65 - 339)	109 (60 - 226)	0.0522
DHL U/L md (RIC) n=747	396 (308 - 520)	419.5 (302 - 537)	395 (309 - 518)	0.5461
Tpl pg/mL md (RIC) n=705	5.9 (3.8 - 12.8)	5.45 (3.75 - 8.7)	6 (3.8 - 14)	0.1685
Ferritina ng/mL md (RIC) n=760	644.9 (333.1 - 1080.2)	730 (426.6 - 986)	633 (327 - 1099.2)	0.3430
Procalcitonina ng/mL md (RIC) n=140	0.31 (0.11 - 0.82)	0.41 (0.23 - 1.08)	0.3 (0.1 - 0.79)	0.2892
FiO ₂ % md (RIC) n=766	0.34 (0.21 - 0.6)	0.35 (0.21 - 0.6)	0.34 (0.21 - 0.6)	0.7905
PaO ₂ mmHg md (RIC) n=771	63.2 (53.2 - 78.2)	66.4 (55.9 - 80.3)	62.9 (53 - 79.9)	0.1070
Lactato mmol/L md (RIC) n=767	1.4 (1.1 - 2)	1.3 (1 - 1.8)	1.4 (1.1 - 2)	0.1881
PaO ₂ /FiO ₂ md (RIC) n=771	196.7 (122.7 - 255.7)	195 (123.5 - 266.7)	196.9 (121.9 - 252.9)	0.3984
Quantiferon® Positivo n (%) n=212	20 (9.4)	11 (14.9)	9 (6.5)	0.048

BT: Bilirrubinas totales, ALT: Alanino aminotransferasa, AST: Aspartato aminotransferasa, FA: Fosfatasa alcalina, PCR: Proteína C reactiva, CPK: creatinfosfocinasa, DHL: Deshidrogenasa láctica, Tpl: Troponina I, FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno, PaO₂: Presión arterial de oxígeno, PaO₂/FiO₂: Índice de presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno

Tabla 4. Pruebas de laboratorio a 72 horas del ingreso

Laboratorios 72 horas posteriores al ingreso (D3)	Todos = 794	Tocilizumab N = 99 (12%)	Tratamiento estándar N = 695 (88%)	p
Creatinina mg/dL md (RIC) n=533	0.83 (0.67 - 1.03)	0.84 (0.71 - 1.0)	0.82 (0.66 - 1.04)	0.5108
BT mg/dL md (RIC) n=356	0.64 (0.49 - 0.84)	0.66 (0.47 - 0.75)	0.64 (0.49 - 0.86)	0.4804
ALT U/L md (RIC) n=356	37.7 (24.7 - 64.5)	37.8 (25.9 - 69.2)	37.6 (24.5 - 61.8)	0.7009
AST U/L md (RIC) n=356	43.6 (30.1 - 66)	48 (32 - 48)	42.7 (29.4 - 63.6)	0.2383
FA U/L md (RIC) n=356	86 (66 - 121)	88 (65 - 123)	86 (66 - 121)	0.8366
PCR mg/dL md (RIC) n=464	12.58 (5.29 - 22.42)	18.77 (11.07 - 23.82)	11.27 (4.76 - 21.68)	0.0001
Leucocitos totales u/ μ L md (RIC) n=576	6.8 (5.0 - 9.0)	6.7 (4.9 - 9.2)	6.9 (5.1 - 9.0)	0.5724
Hemoglobina g/dL md (RIC) n=576	14.3 (13.16 - 15.4)	14.3 (13.8 - 15.3)	14.4 (13. - 15.4)	0.2753
Plaquetas u/ μ L md (RIC) n=576	277 (211 - 367.5)	272.5 (208.5 - 384)	278.5 (211 - 365.5)	0.6946
Linfocitos totales u/ μ L md (RIC) n=576	901 (621.9 - 1197.6)	762.4 (546.8 - 1105.6)	910.7 (652.2 - 1232.8)	0.175
Neutrófilos totales u/ μ L md (RIC) n=576	5212.6 (3588.2 - 7387.5)	5362.5 (3626.4 - 7751)	5163.2 (3576.8 - 7358)	0.8434
Dímero D ng/mL md (RIC) n=343	975.5 (617 - 1947)	977 (702 - 2103)	974 (604 - 1910)	0.4825
CPK U/L md (RIC) n=341	78 (43 - 212)	101.5 (46 - 305)	70 (42 - 194)	0.1142
DHL U/L md (RIC) n=378	329.5 (264 - 439)	409 (315 - 479)	314 (252 - 413)	<0.0001
TpI pg/mL md (RIC) n=72	5.2 (3.4 - 35.2)	5.5 (3.55 - 10.76)	4.95 (3.3 - 46.3)	0.5511
Ferritina ng/mL md (RIC) n=415	701.5 (403.5 - 1271.2)	983.5 (590 - 1432.9)	659.4 (377.5 - 1198.9)	0.0003
Procalcitonina ng/mL md (RIC) n=265	0.3 (0.13 - 0.85)	0.52 (0.19 - 1.24)	0.26 (0.12 - 0.79)	0.0172
FiO ₂ % md (RIC) n=280	0.6 (0.45 - 0.7)	0.6 (0.45 - 0.7)	0.6 (0.44 - 0.7)	0.4163
PaO ₂ mmHg md (RIC) n=281	65.5 (55.7 - 76.6)	69.5 (59 - 83.1)	64.4 (54.8 - 75.3)	0.0593
Lactato mmol/L md (RIC) n=281	1.7 (1.3 - 2.3)	1.6 (1.3 - 2.3)	1.8 (1.3 - 2.3)	0.4700
PaO ₂ /FiO ₂ md (RIC) n=280	115.44 (85.2 - 158.3)	109.4 (84 - 164)	117.33 (85.5 - 158)	0.8988

BT: Bilirrubinas totales, ALT: Alanino aminotransferasa, AST: Aspartato aminotransferasa, FA: Fosfatasa alcalina, PCR: Proteína C reactiva, CPK: creatinfosfocinasa, DHL: Deshidrogenasa láctica, Tpl: Troponina I
 FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno, PaO₂: Presión arterial de oxígeno
 PaO₂/FiO₂: Índice de presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno

Tabla 5. Tratamiento durante hospitalización

Característica	Todos = 794	Tocilizumab N = 99 (12%)	Tratamiento estándar N = 695 (88%)	p
Tratamiento antibiótico empírico n (%)	744 (93.7)	95 (96)	649 (93.4)	0.505
Tratamiento con HCCQ/CLQ n (%)	219 (27.6)	33 (33.3)	186 (26.8)	0.171
Uso de Esteroide n (%)	73 (9.2)	9 (9.1)	64 (9.2)	0.97
Anticoagulación a dosis terapéutica n (%)	106 (13.4)	40 (40.4)	66 (9.5)	<0.0001
Ingreso a UTI n (%)	205 (25.8)	48 (48.5)	157 (22.6)	<0.0001
Días de ingreso hasta VMI md (RIC)	1 (0 - 3)	3 (1 - 5)	1 (0 - 3)	0.0001
Días de VMI md (RIC)	12 (7 - 17)	12 (7.5 - 18)	12 (7 - 17)	0.7900
Choque n (%) n=652	169 (25.9)	41 (50)	128 (22.5)	<0.0001

HCCQ: Hidroxicloroquina

CLQ: Cloroquina

UTI: Unidad de terapia intensiva

VMI: Ventilación mecánica invasiva

Tabla 6. Pruebas de laboratorio previas y dentro de las 48 horas de administración de TCZ

Laboratorio	Previo a administración de TCZ n=99	48 horas posterior a administración de TCZ n=99	p
BT mg/dL md (RIC) n=83	0.66 (0.51 - 0.8)	0.54 (0.45 - 0.68)	0.0033
ALT U/L md (RIC) n=83	40.3 (26.7 - 60.9)	58.5 (33.3 - 100.7)	0.0017
AST U/L md (RIC) n=83	47.7 (34.2 - 68.5)	70.6 (42.8 - 112.8)	0.0002
FA U/L md (RIC) n=83	89 (70 - 159)	99 (68 - 140)	0.1454
Creatinina mg/dL md (RIC) n=98	0.86 (0.7 - 1.03)	0.82 (0.7 - 1.01)	0.1283
CPK U/L md (RIC) n=81	86 (48 - 229)	115 (50.5 - 475.5)	0.1974
DHL U/L md (RIC) n=79	423 (344 - 542)	426 (316 - 537)	0.3493
PCR mg/dL md (RIC) n=90	19.17 (11.96 - 27.57)	4.79 (2.6 - 9.83)	<0.0001
Ferritina ng/mL md (RIC) n=88	862.7 (583.6 - 1367.6)	950.8 (522.9 - 1363.7)	0.6684
Leucocitos Totales u/μL md (RIC)	7.9 (6.3 - 11.3)	5.8 (4.2 - 7.6)	<0.0001
Hemoglobina g/dL md (RIC)	14.5 (13.4 - 15.6)	14.4 (13.2 - 15.4)	0.0807
Plaquetas u/μL md (RIC)	275 (213 - 396)	352 (251 - 459)	<0.0001
Linfocitos Totales u/μL md (RIC)	756.8 (505.6 - 1162)	916.8 (601.8 - 1183.2)	0.0178
Neutrófilos Totales u/μL md (RIC) n=87	6482.8 (4581.8 - 9579)	4414.8 (2685.4 - 6125)	<0.0001
Dímero D ng/mL md (RIC) n=83	997 (771 - 2498)	1772 (910 - 519)	<0.0001
PaO ₂ /FiO ₂ md (RIC) n=74	116.3 (77.8 - 171.8)	116.3 (83.2 - 158.6)	0.9532

BT: Bilirrubinas totales

ALT: Alanino aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

FA: Fosfatasa alcalina

CPK: creatinfosfocinasa

DHL: Deshidrogenasa láctica

PCR: Proteína C reactiva

PaO₂/FiO₂: Índice de presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno

Tabla 7. Pruebas de laboratorio 7 días posteriores al ingreso

Laboratorios 7 días posteriores al ingreso (D7)	Todos = 794	Tocilizumab N = 99 (12%)	Tratamiento estándar N = 695 (88%)	p
Creatinina md (RIC) n=313	0.78 (0.64 - 1.1)	0.78 (0.7 - 0.98)	0.79 (0.62 - 1.17)	0.9269
BT md (RIC) n=231	0.6 (0.47 - 0.8)	0.56 (0.47 - 0.68)	0.62 (0.47 - 0.85)	0.0968
ALT md (RIC) n=232	45.5 (29.6 - 82.8)	72.9 (37.5 - 117.9)	41.6 (27.4 - 71.3)	<0.0001
AST md (RIC) n=232	52.9 (36 - 85.6)	68 (45.3 - 97.7)	48.5 (33.5 - 73.1)	0.0010
FA md (RIC) n=231	108 (74 - 156)	110 (72 - 177)	108 (74 - 151)	0.4603
PCR md (RIC) n=250	7.46 (2.6 - 18.47)	2.98 (1.09 - 9.72)	10.45 (3.17 - 19.74)	<0.0001
Leucocitos totales md (RIC) n=332	7.1 (5.1 - 9.8)	6.7 (4.4 - 9.2)	7.3 (5.2 - 9.8)	0.0379
Hemoglobina md (RIC) n=332	13.4 (12 - 14.8)	13.7 (12.9 - 14.9)	13.2 (11.9 - 14.7)	0.0329
Plaquetas md (RIC) n=332	372 (272 - 480)	368 (272.5 - 487)	372.5 (271.5 - 477.5)	0.9552
Linfocitos totales md (RIC) n=332	877.5 (/643.5 - 1306.1)	923.2 (724.6 - 1377.3)	875.3 (620.7 - 1257.1)	0.0081
Neutrófilos totales md (RIC) n=332	5159.3 (3407 - 7936.8)	4624 (2381.5 - 7310.7)	5478.5 (3524.1 - 8139.5)	0.0664
Dímero D md (RIC) n=219	1567 (854 - 3300)	1804 (950 - 4255)	15.03 (8.03 - 31.5)	0.1182
CPK md (RIC) n=181	104 (46 - 716)	82 (52 - 716)	111 (43 - 728)	0.9377
DHL md (RIC) n=205	322 (264 - 423)	362 (295 - 511)	314.5 (247 - 394)	0.0120
Tpl md (RIC) n=28	9.6 (4.15 - 59.9)	5.4 (2.4 - 8.7)	14.55 (4.3 - 190.8)	0.0777
Ferritina md (RIC) n=213	754.1 (493.3 - 1263)	742 (575.5 - 1311)	755.7 (468.5 - 1257.15)	0.2511
Procalcitonina md (RIC) n=101	0.5 (0.13 - 1.22)	0.62 (.29 - 1.67)	0.38 (0.12 - 1.04)	0.1985
FiO ₂ md (RIC) n=190	0.5 (0.4 - 0.6)	0.55 (0.4 - 0.7)	0.5 (0.4 - 0.6)	0.3990
PaO ₂ md (RIC) n=191	65.7 (58.5 - 74.1)	64.6 (57.8 - 70.9)	65.7 (58.6 - 75.2)	0.3183
Lactato md (RIC) n=191	2.1 (1.7 - 2.8)	2.1 (1.8 - 2.9)	2.1 (1.6 - 2.6)	0.2187
PaO ₂ /FiO ₂ md (RIC) n=187	129.6 (99.7 - 161.5)	121.8 (82.6 - 161.5)	132.4 (101.3 - 159.3)	0.2179

BT: Bilirrubinas totales, ALT: Alanino aminotransferasa, AST: Aspartato aminotransferasa, FA: Fosfatasa alcalina, PCR: Proteína C reactiva, CPK: creatinfosfocinasa, DHL: Deshidrogenasa láctica, Tpl: Troponina I, FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno, PaO₂: Presión arterial de oxígeno, PaO₂/FiO₂: Índice de presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno

Tabla 8. Desenlaces todos los pacientes

Característica	Todos = 656 (100%)	Tocilizumab = 82 (12.5%)	Tratamiento estándar = 574 (87.5%)	p
Alta, n (%)	433 (66.0)	54 (65.9)	379 (66.6)	0.975
Muerte, n (%)	223 (34.0)	28 (34.2)	195 (34.0)	
Uso de VMI, n (%) n=555	82 (15)	30 (46) n=65	52 (11) n=490	<0.0001
Duración de VMI, md (RIC)	12 (7 - 17)	12 (8 - 16)	13 (8 - 16)	0.9808
Estancia Hospitalaria (d), md (RIC)	7 (4 - 13)	12.5 (8 - 26)	7 (4 - 11)	<0.0001

VMI: Ventilación mecánica invasiva

Tabla 9. Desenlaces en los pacientes que completaron seguimiento

Característica	Todos = 656 (100%)	Tocilizumab = 82 (12.5%)	Tratamiento estándar = 574 (87.5%)	p
Alta n (%)	433 (66.0)	54 (65.9)	379 (66.6)	0.975
Muerte n (%)	223 (34.0)	28 (34.2)	195 (34.0)	
Estancia Intrahospitalaria (d) md (RIC)	7 (4 - 13)	12.5 (8 - 26)	7 (4 - 11)	<0.0001
Uso de VMI n (%) n=555	82 (15)	30 (46) n=65	52 (11) n=490	<0.0001
Días de VMI en supervivientes a la ventilación n = 95	13 (11 - 18)	13.5 (11 - 22) n = 30	13 (11 - 18) n = 65	0.8855

VMI: Ventilación mecánica invasiva

Tabla 10. Episodios de infecciones intrahospitalarias en pacientes que completaron seguimiento

Característica	Todos = 656	Recibieron Tocilizumab = 82 (12.5%)	No Recibieron Tocilizumab = 574 (87.5%)	p
IIH n (%)	74 (11.3)	18 (22.0)	62 (9.8)	0.001
IIH en pacientes sometidos a VMI n (%)	72/183 (39.3)	18/47 (38.3)	54/136 (39.7)	0.865
Días desde el ingreso hasta la IIH md (RIC)	9 7-15	12 7-18	9 6-14	0.1128
NAV n (%)	49 (7.5)	13 (15.9)	36 (6.3)	0.002
ITS n (%)	28 (4.3)	7 (8.5)	21 (3.6)	0.041
Candidemia n (%)	6 (0.9)	0	6 (1.1)	1
Hongos Filamentosos n (%)	14 (2.1)	3 (3.7)	11 (1.9)	0.401

IIH: Infección intrahospitalaria

VMI: Ventilación mecánica invasiva

NAV: Neumonía asociada a ventilación

ITS: Infección del torrente sanguíneo

Tabla 11. Factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes que completaron seguimiento

Característica	Todos = 656	Muertos = 223	Sobrevivientes = 433	RR (IC95%), p	aRR (IC95%),
Edad > 60 años n (%)	208 (31.7)	116 (52.0)	92 (21.5)	2.33 (1.9 - 2.87) <0.0001	5.31 (3.28-8.60), <0.001
Sexo Masculino n (%)	397 (60.5)	150 (67.3)	247 (57.0)	1.34 (1.06 - 1.69) 0.0112	1.61 (1.04-2.51), 0.034
IMC > 30 Kg/m ² n (%)	289 (46.2)	103 (47.0)	186 (45.7)	1.04 (0.84 - 1.028) 0.7499	
n=626					
DM n (%)	177 (27.0)	78 (35.0)	99 (22.9)	1.46 (1.17 - 1.8) 0.0009	1.45 (0.93-2.27), 0.101
HAS n (%)	213 (32.5)	90 (40.4)	123 (28.4)	1.41 (1.14 - 1.74) 0.002	1.29 (0.82-2.01), 0.267
EPOC n (%)	7 (1.1)	4 (1.8)	3 (0.7)	1.69 (0.88 - 3.25) 0.1936	
Asma n (%) n=655	7 (1.1)	2 (0.9)	5 (1.2)	1.84 (0.26 - 2.72) 0.7586	
Inmunosupresión n (%)	41 (6.3)	15 (6.7)	26 (6.0)	1.08 (0.71 - 1.64) 0.7175	
ERC n (%)	22 (3.4)	7 (3.1)	15 (3.5)	0.93 (0.5 - 1.74) 0.8265	
Cirrosis Hepática n (%) n=654	5 (0.8)	1 (0.5)	4 (0.9)	0.58 (0.1 - 3.39) 0.5044	
Tabaquismo n (%) n=647	92 (14.2)	26 (11.9)	66 (15.4)	0.81 (0.58 - 1.15) 0.2214	
Charlson >2 n (%)	271 (41.3)	136 (61.0)	135 (31.2)	2.22 (1.78 - 2.77) <0.0001	
Personal de Salud n (%) n=655	38 (5.8)	8 (3.6)	30 (6.9)	0.6 (0.32 - 1.13) 0.0816	
SO ₂ ≤ 90 n (%) n=635	595 (93.7)	209 (98.6)	386 (91.3)	4.68 (1.57 - 13.98) 0.0003	1.93 (0.51-7.30), 0.336
qSOFA ≥ 2 n (%)	78 (11.9)	45 (20.9)	33 (7.6)	1.87 (1.49 - 2.35) <0.0001	
NEWS ≥ 7 n (%) n=647	227 (35.1)	104 (47.7)	123 (28.7)	1.69 (1.37 - 2.08) <0.0001	
MuLBSTA ≥ 11 n (%) n=647	132 (20.4)	75 (33.9)	57 (13.4)	2.00 (1.64 - 2.45) 0.0001	
Caso Crítico n (%)	30 (4.6)	18 (8.1)	12 (2.8)	1.83 (1.33 - 2.51) 0.0021	
Linfocitos totales < 800 n (%) n=650	348 (53.5)	145 (65.3)	203 (47.4)	1.63 (1.30 - 2.06) <0.0001	1.51 (1.00-2.29), 0.051
PCR >10 mg/dL n (%) n=636	446 (70.1)	195 (89.9)	251 (59.9)	3.78 (2.51 - 5.67) <0.0001	3.59 (2.07-6.25), <0.001

DHL > 245 U/L n (%) n=617	550 (89.1)	206 (98.6)	344 (84.3)	8.36 (2.75 - 25.41) <0.0001	
TnI >= 20 pg/mL n (%) n=580	113 (19.5)	85 (42.1)	28 (7.4)	3.00 (2.48 - 3.63) <0.0001	
Ferritina > 500 ng/mL n (%) n=631	365 (57.8)	146 (67.6)	219 (52.8)	1.52 (1.2 - 1.93) 0.0003	
CPK > 446 U/L n (%) n=585	71 (12.1)	26 (13.1)	45 (11.7)	1.09 (0.78 - 1.51) 0.6214	
Dímero D > 1000 ng/mL n (%) n=630	231 (36.7)	110 (50.9)	121 (29.3)	1.79 (1.45 - 2.22) <0.0001	1.96 (1.30-2.97), 0.001
PaO₂/FiO₂ <300 n (%) n=631	555 (88.0)	202 (92.2)	353 (85.7)	1.62 (1.06 - 2.51) 0.016	
Tratamiento antibiótico empírico n (%)	619 (94.4)	216 (96.9)	403 (93.1)	1.84 (0.94 - 3.63) 0.0463	
Tratamiento dirigido contra Covid-19 n (%)	309 (47.1)	74 (33.2)	235 (54.3)	0.56 (0.44 - 0.7) <0.0001	
Tratamiento con HCQ/CLQ n (%)	200 (30.5)	47 (21.1)	153 (35.3)	0.61 (0.46 - 0.8) 0.0002	
Uso de Esteroide n (%)	70 (10.7)	39 (17.5)	31 (7.2)	1.77 (1.39 - 2.26) <0.0001	
Necesidad de UTI n (%)	300 (45.7)	207 (92.8)	93 (21.5)	15.35 (9.45 - 24.9) <0.0001	
Ingreso a UTI n (%)	198 (30.2)	106 (47.5)	92 (21.3)	2.1 (1.71 - 2.57) <0.0001	
VMI n (%)	183 (27.9)	96 (43.1)	87 (20.1)	1.95 (1.6 - 2.39) <0.0001	3.98 (2.40-6.60), <0.001
Choque n (%) n=652	169 (25.9)	97 (44.1)	72 (16.7)	2.25 (1.84 - 2.75) <0.0001	
Hemodiálisis n (%) n=652	31 (4.8)	15 (6.8)	16 (3.7)	1.47 (1.00 - 2.14) 0.0772	
Infección Intrahospitalaria n (%)	80 (12.2)	34 (15.3)	46 (10.6)	1.29 (0.98 - 1.71) 0.0865	
Tratamiento con Tocilizumab n (%) n=758	82 (12.5)	28 (12.6)	54 (12.5)	1.00 (0.73 - 1.39) 0.9751	0.73 (0.39-1.36), 0.321

IMC: Índice de masa corporal
 DM: Diabetes Mellitus
 HAS: Hipertensión arterial sistémica
 EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 ERC: Enfermedad renal crónica
 SO₂: Saturación de oxígeno
 PCR: Proteína C reactiva
 DHL: Deshidrogenasa láctica
 TnI: Troponina I
 CPK: creatinfosfocinasa
 PaO₂/FiO₂: Índice de presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno
 HCQ: Hidroxicloroquina
 CLQ: Cloroquina
 UTI: Unidad de terapia intensiva
 VMI: Ventilación mecánica invasiva

9. DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte prospectiva, observacional, de un solo centro, en pacientes hospitalizados con COVID-19 durante los primeros meses de la pandemia, describimos la relación del uso de TCZ con desenlaces de interés como mortalidad hospitalaria, ingreso a UTI, uso y duración de VMI, desarrollo de Infecciones intrahospitalarias y duración de estancia hospitalaria. No se encontró relación entre el uso de TCZ y mortalidad hospitalaria. Otros estudios han reportado disminución de la mortalidad hospitalaria en los pacientes que recibieron el medicamento (49% vs 61%), Biran et al. Diversas publicaciones han evaluado el impacto de TCZ en los desenlaces de pacientes con COVID-19 y en un estudio realizado en un centro de atención para COVID-19 en Brescia, Italia, Toniati, P. et al., demostraron que 58% de los pacientes mostraron mejoría de la condición clínica y 37% de la condición respiratoria a las 72 horas de la administración del medicamento, en comparación a las condiciones pre-TCZ. Nuestra frecuencia de mortalidad reportada en el grupo de TCZ fue de 28.3% comparable con estudios publicados recientemente sobre uso de TCZ, de 28.5%⁵⁴ hasta 49%,³⁵ sin embargo, otros estudios han informado frecuencias de mortalidad más bajas en los grupos de tratamiento con TCZ, desde 7%⁵⁵ a 12%,⁵⁶ pero el porcentaje de pacientes sin VMI y no críticos fue significativamente mayor en estos estudios. Nosotros no pudimos demostrar diferencia de mortalidad entre los grupos, principalmente porque no se trató de un ensayo clínico por lo que la muestra no fue aleatorizada, aunque a pesar de contar con varios ensayos publicados los resultados con respecto a beneficio en reducción de mortalidad no han sido consistentes. En un estudio de casos y controles en un hospital de Francia, la mortalidad fue significativamente menor en el grupo de TCZ (25% vs 75%, $p=0.002$),⁵⁷ Rand Alattar et al, describieron una cohorte de pacientes con COVID-19 crítico, en la que el 92% eran de sexo masculino y el 48% tenía DM; la frecuencia de mortalidad en este grupo fue de 12%,⁵⁶ similar a la reportada en una cohorte italiana: 15% en el grupo de tocilizumab en comparación con 33% en el grupo de tratamiento estándar ($p = 0.15$).³⁹ Finalmente en un metaanálisis reciente que incluyó 10 estudios con 1675 pacientes con COVID-19 grave, de los cuales 675/1675 (40%) recibieron TCZ, se demostró diferencia significativa en la mortalidad entre ambos grupos: TCZ (132/675, 19,5%) vs estándar (283/1000, 28,3%), (OR, 0,47; IC del 95%, 0,36 – 0,60; $p<0,00001$).⁵⁸ en contraparte otros estudios y metaanálisis no han mostrado diferencias consistentes en las tasas de mortalidad, COVACTA sin diferencia en este desenlace al día 28, un estudio multicéntrico concluyó que TCZ no fue eficaz para prevenir la muerte¹⁵ y otro metaanálisis no reportó ningún beneficio significativo en la mortalidad con el uso de TCZ.⁵⁹

Además, se han reportado recientemente resultados de estudios en donde la mortalidad redujo de manera importante con relación a la administración temprana de TCZ. En un estudio realizado en un centro hospitalario de Qatar, con mortalidad reportada del 12%, la mediana de días desde el inicio de síntomas hasta la hospitalización fue de 5 días (RIC 3 – 9), la de hospitalización hasta ingreso a UTI fue de 1 día (RIC 0 – 4) y la del ingreso a UTI hasta la administración de TCZ fue de 1 día (RIC 1 – 3),⁵⁶ así mismo, en la cohorte multicéntrica descrita por Gupta y colaboradores, los pacientes del grupo de TCZ 433/3924 (11%), lo recibieron en las primeras 48 horas de ingreso a UTI y este grupo fue comparado con los pacientes críticos que no recibieron TCZ, 1322/3491 (37.9%). Las características iniciales y de gravedad estuvieron equilibradas entre los grupos, la frecuencia de mortalidad fue 28.5% en el grupo de tratamiento versus 40.6% en el grupo control.¹⁶ La falta de eficacia del tratamiento con TCZ puede asociarse a la duración de los síntomas antes de la administración del fármaco, así como el momento de la VMI previo o posterior a la infusión del mismo.⁵⁴ En nuestra cohorte, en el grupo de TCZ, la mediana de días desde el inicio de síntomas hasta el ingreso fue 7 (RIC 5 - 9), la mediana de días desde la hospitalización hasta el ingreso a UTI fue 3 (RIC 1 - 5) y la mediana de días del ingreso a UTI hasta la administración del fármaco fue de 4 (RIC 2 - 6), lo que podría explicar el no haber encontrado diferencia significativa en la frecuencia de mortalidad entre grupos, puesto que el tratamiento puede ser menos efectivo cuando ya se tiene instaurado el síndrome de liberación de citocinas y el daño a órgano blanco ya está establecido. Esto podría correlacionarse con nuestro análisis en el que se dicotomizó a los pacientes por mediana de tiempo hasta la administración de TCZ en donde se mostró reducción de la mortalidad en el grupo que lo recibió en las primeras 24 horas de VMI comparado con los que no, (37.5% vs 62.5%). En nuestros pacientes, las razones que contribuyeron a que el tratamiento se recibiera de forma tardía, fueron la falta de disponibilidad del fármaco de forma institucional, la dificultad para conseguirlo externamente y el alto costo de este, así como el proceso de firma de consentimiento informado.

En nuestro análisis bivariado encontramos con mayor asociación de riesgo para mortalidad, la edad >60 años, sexo masculino, DM e HAS, así como la presentación clínica de caso crítico. En estos pacientes, por su estado crítico, el ingreso a UTI, la VMI y el uso de esteroides por choque refractario fueron más frecuentes, lo que también se asoció inherentemente con mayor riesgo de morir. Las dosis irregulares de TCZ y su administración tardía representan más factores de riesgo significativo. Así mismo, en el análisis multivariado, la edad avanzada, sexo masculino,

marcadores inflamatorios elevados, y el uso de VMI tuvieron asociación con mayor riesgo de mortalidad.

Dentro de las características demográficas de nuestra cohorte resaltan el predominio del sexo masculino, así como la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, lo que es reflejo de la alta prevalencia de estas comorbilidades en la población mexicana. En un estudio multicéntrico donde se incluyeron 3924 pacientes con COVID-19 ingresados en áreas de cuidados intensivos de 68 hospitales de EE. UU., 2462/3924 (62.8%) eran hombres con una mediana de edad de 62 años (RIC 52 – 71), 2420/3924 (62%) tenían HAS y 1629/3924 (42%) DM.¹⁶ En una descripción de una cohorte previa de nuestro instituto, las características clínicas y demográficas fueron similares, sexo masculino 183/309 (59.2%), mediana de edad de 43 años (RIC 33 – 54), y como comorbilidades con mayor frecuencia: obesidad 67/309 (39.6%), HAS 61/309 (19.7%) y DM 41/309 (13.3%).⁶⁰

Es importante mencionar que al momento de instaurar la administración de TCZ dentro de nuestro protocolo de tratamiento, la dexametasona no era parte del tratamiento estándar como en la actualidad, además los pacientes de nuestra cohorte al momento del ingreso y en el transcurso de su evolución se presentaron con niveles elevados de marcadores de inflamación, así como criterios de gravedad presentes, involucro de más de 50% de lóbulos pulmonares y en su mayoría con hipoxemia grave, lo que hizo que los médicos tratantes prescribieran el fármaco con base a la información publicada en ese momento y con el objetivo de detener el síndrome de liberación de citocinas para mejorar el pronóstico de los pacientes.

En la serie italiana de 100 pacientes con COVID-19 grave/crítico, todos los pacientes presentaron al ingreso, linfopenia (<1000 u/ μ L), y niveles elevados de marcadores inflamatorios (PCR, DD, Fibrinógeno, Ferritina e IL-6) y 10 días después de la administración de TCZ, el recuento de linfocitos aumentó y los niveles de PCR, fibrinógeno y ferritina disminuyeron hacia la normalidad.⁴⁴ En nuestra cohorte, se analizaron niveles de laboratorios a las 48 horas de la administración del medicamento, encontrando recuperación leve de los linfocitos totales y descenso considerable en niveles de PCR, estos fueron más acentuados en los resultados de las pruebas realizadas a los 7 días, sin embargo, estos cambios bioquímicos no tuvieron implicación en la mortalidad, lo que podría apoyar la teoría que se ha descrito en varias revisiones sobre la falta de relevancia clínica del síndrome de liberación de citocinas en la evolución y desenlace de los pacientes con COVID-19.^{61,62} En un análisis comparativo de 5

cohortes de pacientes con SIRA por COVID-19 y 3 cohortes de pacientes con SIRA por otras causas, se evidenciaron niveles de IL-6 de 100 a 200 veces más altos en el segundo grupo, lo que puede dejar infundada la justificación de dar el tratamiento con TCZ en los pacientes con COVID-19, se cree que la severidad esta enfermedad conlleva otras causas, por ejemplo, un informe reciente post mórtem de pacientes con SIRA por COVID-19 identificó lesión vascular grave, incluidos microtrombos alveolares, que fueron 9 veces más prevalentes que los encontrados en estudios post mórtem de pacientes con SIRA por influenza; y como desenlace secundario se evidenció elevación de ALT/AST en el grupo de TCZ sin condicionar a daño hepático como evento adverso grave.⁶³

El 17% de los pacientes no completó el seguimiento hospitalario debido a traslado a otro centro o por alta voluntaria. Los traslados ocurrieron hacia un centro de convalecencia por mejoría clínica y menor requerimiento de soporte con oxigenoterapia, o por deterioro y necesidad inminente VMI y de atención en UTI sin disponibilidad en ese momento en nuestro instituto. Para evitar sesgos en los resultados se excluyeron estos datos de los análisis de los desenlaces, de los episodios de infecciones intrahospitalarias y de los análisis de mortalidad bivariados y multivariados.

Una de las principales preocupaciones respecto al tratamiento con tocilizumab es la aparición de infecciones intrahospitalarias graves, Mady, Ahmed et al., recientemente reportaron 19.6% de incidencia en su estudio⁴⁷. Nuestra incidencia de infecciones intrahospitalarias fue de 11.3% en toda la cohorte, ocurriendo con mayor frecuencia en los pacientes del grupo de TZC. Sin embargo, esta diferencia no se mantuvo al ajustar por la presencia de VMI, debido a que la principal infección intrahospitalaria en nuestra serie corresponde a neumonía asociada a ventilación lo que sugiere que el principal factor de riesgo para su aparición es la VMI prolongada.

Las limitaciones en nuestro estudio fueron: A) el diseño observacional, lo que no permitió intervenciones por parte de los investigadores, además de la alta probabilidad de cometer sesgos de selección y de memoria en este tipo de estudios y en consecuencia interpretación errónea de los resultados. Tampoco se pudo realizar ajuste adecuado de las características basales a pesar de realizar análisis multivariado. B) el ser de un solo centro puede predisponer a bajo impacto en los desenlaces. C) La presentación clínica grave y crítica se presentó en el total de nuestro grupo de tratamiento con TCZ, condición que generalmente requiere de

atención en UTI, sin embargo, al momento de este deterioro clínico las camas de UTI y los ventiladores pudieron no estar disponibles con implicación directa sobre mayor frecuencia de mortalidad. En un análisis de mortalidad en nuestro centro se documentó que el 45% de los pacientes que fallecieron, tuvo indicación de ingreso a UTI, pero no recibieron esta atención (VMI/UTI) por falta de disponibilidad.⁶⁴ Nuestras fortalezas incluyen homogeneidad de la cohorte estudiada, seguimiento hasta el desenlace del paciente (muerte, alta) y la presencia de un grupo control de comparación. Como perspectiva a futuro puede construirse un modelo en el que la administración del medicamento sea temprana y con una dosis menor de la que se ha estandarizado con anterioridad, esto con base en la nueva evidencia de eficacia con dosis bajas, e idealmente dentro de un ensayo clínico aleatorizado.

10. CONCLUSIONES

En este estudio de cohorte, el tratamiento con TCZ en pacientes con COVID-19 grave o crítico no se asoció con disminución en la mortalidad. Los factores relacionados con mayor mortalidad en análisis multivariado fueron: edad avanzada, sexo masculino, marcadores inflamatorios elevados, y uso de VMI. Se presentaron infecciones intrahospitalarias en 74/656 (11.3%) pacientes, con mayor frecuencia en el grupo de TCZ, la causa más frecuente fue NIH/NAV y la mediana de tiempo en el desarrollo de los episodios desde el ingreso, fue de 9 días.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cevik, M et al. "COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians." *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 26,7 (2020): 842-847.
2. Grasselli, Giacomo et al. "Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy." *JAMA* vol. 323,16 (2020): 1574-1581.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19: 11 March 2020. Published March 11, 2020. Accessed March 30, 2020.
4. Johns Hopkins University of Medicine. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU).
5. Datos abiertos y bases históricas COVID-19 de la secretaría de Salud Federal a través de la Dirección General de Epidemiología. 31 de diciembre 2020.
6. Lan, Shao-Huan et al. "Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis." *International journal of antimicrobial agents* vol. 56,3 (2020): 106103.
7. ARDS Definition Task Force et al. "Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition." *JAMA* vol. 307,23 (2012): 2526-33.
8. Thompson, B Taylor et al. "Acute Respiratory Distress Syndrome." *The New England journal of medicine* vol. 377,6 (2017): 562-572.
9. Jordan, Stanley C et al. "Compassionate Use of Tocilizumab for Treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia." *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 71,12 (2020): 3168-3173.
10. Huang, Chaolin et al. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." *Lancet (London, England)* vol. 395,10223 (2020): 497-506.
11. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577-583. doi:10.1002/jmv.25757
12. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020
13. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20-30.
14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020.
15. Stone, John H et al. "Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19." *The New England journal of medicine* vol. 383,24 (2020): 2333-2344.
16. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1-12.
17. Interim Recommendations for the use of Tocilizumab in the Management of Patients who have Severe COVID-19 with Suspected Hyperinflammation. Prof C Bergin, N Conlon, A O'Leary, R Adams, F King, P Gilvarry.
18. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020;36(0):E005.
19. Jiahua He HT, Yumeng Yan, Sheng-You Huang, Yi Xiao. Molecular mechanism of evolution and human infection with the novel coronavirus (2019-nCoV). *bioRxiv.* 2020.
20. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034.

21. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):56. Published 2018 Jun 15.
22. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. 2020;509:280-287.
23. Xu, Xiaoling et al. "Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 117,20 (2020): 10970-10975.
24. Zhang, Chi et al. "Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality." *International journal of antimicrobial agents* vol. 55,5 (2020): 105954.
25. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA) NCT04320615
26. Navarro, Geraldine et al. "Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums." *Seminars in arthritis and rheumatism* vol. 43,4 (2014): 458-69. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.08.001
27. Yokota, Shumpei et al. "Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis." *Arthritis and rheumatism* vol. 52,3 (2005): 818-25. doi:10.1002/art.20944
28. Nishimoto, Norihiro et al. "Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease." *Blood* vol. 106,8 (2005): 2627-32. doi:10.1182/blood-2004-12-4602
29. Ito, Hiroaki et al. "A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease." *Gastroenterology* vol. 126,4 (2004): 989-96; discussion 947. doi:10.1053/j.gastro.2004.01.012
30. Grupp, Stephan A et al. "Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia." *The New England journal of medicine* vol. 368,16 (2013): 1509-1518. doi:10.1056/NEJMoa1215134
31. Winkler, U et al. "Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8)." *Blood* vol. 94,7 (1999): 2217-24.
32. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:2283-2285.
33. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020 May 29.
34. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):128-136.e4.
35. Biran N, Ip A, Ahn J, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10): e603-e612.
36. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30.
37. Strohbehn GW, Heiss BL, Rouhani SJ, et al. COVIDOSE: A Phase II Clinical Trial of Low-Dose Tocilizumab in the Treatment of Noncritical COVID-19 Pneumonia. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;10.1002/cpt.2117.
38. Strohbehn GW, Reid PD, Ratain MJ. Applied Clinical Pharmacology in a Crisis: Interleukin-6 Axis Blockade and COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(3):425-427. doi:10.1002/cpt.1931

39. Campochiaro, Corrado et al. "Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study." *European journal of internal medicine* vol. 76 (2020): 43-49.
40. Kourbeti, Irene S et al. "Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 58,12 (2014): 1649-57. doi:10.1093/cid/ciu185
41. Emery, P et al. "IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 67,11 (2008): 1516-23.
42. Genovese, Mark C et al. "Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study." *Arthritis and rheumatism* vol. 58,10 (2008): 2968-80.
43. Vallabhaneni, Snigdha, and Tom M Chiller. "Fungal Infections and New Biologic Therapies." *Current rheumatology reports* vol. 18,5 (2016): 29.
44. Falcone, Marco et al. "Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study." *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, dkaa530. 29 Dec. 2020.
45. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med*. 2020 Jul 7;12(7):e12560.
46. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-275.
47. Mady A, Aletreby W, Abdulrahman B, et al. Tocilizumab in the treatment of rapidly evolving COVID-19 pneumonia and multifaceted critical illness: A retrospective case series. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;60:417-424.
48. Somers, Emily C et al. "Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19." *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa954. 11 Jul. 2020.
49. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052-2059.
50. Operational considerations for case management of COVID-19 in health facility. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2020.
51. World Health Organization. (2020). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization.
52. Centers for Disease Control and Prevention, Healthcare-associated Infections (HAI) and Types of Infections
53. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK y col. Detección del nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) mediante RT-PCR en tiempo real. *Eur Surveill*. 2020; 25: 2000045.
54. Toniati, Paola et al. "Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy." *Autoimmunity reviews* vol. 19,7 (2020): 102568.
55. Fafas
56. Alattar, Rand et al. "Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019." *Journal of medical virology* vol. 92,10 (2020): 2042-2049.

57. Klopfenstein, T et al. "Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients." *Medecine et maladies infectieuses* vol. 50,5 (2020): 397-400.
58. Zhao, Jie et al. "Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients." *Critical care (London, England)* vol. 24,1 524. 27 Aug. 2020.
59. Huang Y-T, Chao C-M, Lai C-C. The impact of tocilizumab on the mortality of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; **0**: 1–14.
60. Ortiz-Brizuela, Edgar et al. "clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with covid-19 in a tertiary care center in mexico city: a prospective cohort study." *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion* vol. 72,3 (2020): 165-177. doi:10.24875/RIC.20000211
61. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1152–1154.
62. Holt, G.E., Batra, M., Murthi, M. et al. Lack of tocilizumab effect on mortality in COVID19 patients. *Sci Rep* 10, 17100 (2020).
63. Ackermann, Maximilian et al. "Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19." *The New England journal of medicine* vol. 383,2 (2020): 120-128.
64. Olivas-Martínez, Antonio et al. "In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation." *PloS one* vol. 16,2 e0245772. 3 Feb. 2021.