



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**“TOCILIZUMAB: LA ESTRATEGIA FALLIDA EN PACIENTES CON
NEUMONÍA GRAVE POR COVID-19.”**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:

DRA. ALONDRA GARCÍA BRIONES

ASESOR DE TESIS:

DR. JESÚS OJINO SOSA GARCÍA



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.

En agradecimiento a cada uno de los integrantes de nuestro equipo de trabajo
que han dado todo en esta pandemia.

ÍNDICE

Antecedentes.....	6
Objetivos.....	7
Planteamiento del problema.....	7
Justificación.....	7
Hipótesis.....	8
Diseño.....	8
Material y métodos.....	8
Validación de datos.....	9
Presentación de resultados.....	10
Discusión.....	15
Conclusiones.....	17
Consideraciones éticas.....	17
Referencias bibliográficas.....	18

TOCILIZUMAB: LA ESTRATEGIA FALLIDA EN PACIENTES CON NEUMONÍA GRAVE POR COVID-19.

ANTECEDENTES

A más de un año de la pandemia por COVID-19, se han visto afectados a 91.771.125 personas en el mundo, de las cuales, han fallecido 1.966.082 pacientes, con una tasa de mortalidad global del 2.14%, principalmente de países del continente Américoano, como lo son los Estados Unidos, Brasil y México, quienes ocupan los primeros lugares en mortalidad.¹

El 5% de los pacientes con diagnóstico de infección por el virus SARS-CoV-2, se catalogan como casos críticos con potenciales complicaciones como falla respiratoria, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), sepsis y choque séptico, enfermedad tromboembólica venosa, lesión renal aguda y falla cardiaca.²

Los principales factores de riesgo de gravedad y de mortalidad son la edad avanzada y las comorbilidades como obesidad, hipertensión y diabetes.^{2,3}

Actualmente, no existe tratamiento específico para la COVID-19 y la tormenta de citocinas que ésta desencadena. La interleucina 6 (IL-6) es una de las citocinas clave en la respuesta inflamatoria desencadenada por el virus SARS-CoV-2, por lo que, se ha propuesto la administración de tocilizumab, un antagonista del receptor de IL-6, para tratar de disminuir la tormenta de citocinas en los pacientes con la COVID-19.⁴

OBJETIVOS

El objetivo del estudio es describir el efecto de la administración de tocilizumab en la evolución clínica, marcadores de inflamación y desenlaces en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur entre el mes de marzo a julio del 2020. El objetivo secundario es describir el perfil clínico de los ambos grupos de pacientes, dando énfasis a los desenlaces en pacientes sometidos al fármaco.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mortalidad en pacientes con diagnóstico de neumonía grave secundario a COVID-19 bajo ventilación mecánica es elevada, sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente sobre intervenciones farmacológicas que disminuyan el riesgo de mortalidad, como lo es el uso de antagonista de receptor de interleucina 6, tocilizumab. Por otra parte, los reportes a la fecha son variables y contradictorios en los desenlaces, tanto en disminución de mortalidad y días de estancia hospitalaria, y pocos de los estudios son realizados en pacientes críticos.

JUSTIFICACIÓN

Debido a la ausencia de estudios que describan los desenlaces de los pacientes críticos sometidos a tratamiento con tocilizumab, es necesario comparar sus efectos con aquellos a los que no les fue administrado, en cuanto a tasa de mortalidad, comportamiento de los marcadores de inflamación y de trombosis, días libres de ventilación mecánica, días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva e incidencia de

sobreinfecciones. A nivel mundial, los estudios en pacientes críticos, exclusivamente aquellos que requieren ventilación mecánica, son pocos y con resultados variables y poco confiables.

HIPÓTESIS

Los pacientes con neumonía grave por SARS-COV-2 que requieren ventilación mecánica invasiva no se benefician de terapia con tocilizumab durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.

DISEÑO

Estudio de cohorte retrospectiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en la unidad de terapia intensiva (UTI) del Hospital Médica Sur, del 14 de marzo al 31 de julio del 2020, con el objetivo de comparar biomarcadores y desenlaces clínicos en pacientes con y sin tratamiento con tocilizumab. El protocolo contó con autorización por el Comité de Ética en Investigación del Hospital (2020-EXT-461); se contó con la firma del consentimiento informado por el paciente o representante legal.

Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico sospechoso o confirmado de la COVID-19 a través de datos clínicos y radiológicos compatibles con COVID-19 y con prueba RT-PCR SARS-CoV-2 negativa o RT-PCR SARS-CoV-2 de muestra nasofaríngea positiva respectivamente, bajo

ventilación mecánica invasiva y con estancia en la UTI de al menos 7 días; se excluyeron a pacientes embarazadas.

Las variables evaluadas fueron edad, género, comorbilidades (obesidad, hipertensión arterial, diabetes, neumopatías); escalas de pronóstico (APACHE II [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II], SOFA [Sequential Organ Failure Assessment], MEXSOFA [Mexican SOFA]); esteroides (metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona); tocilizumab (4 a 8 mg/kg, una o dos dosis), cultivos en sangre y secreción bronquial; días de estancia en hospital previo a su ingreso a UTI, días de estancia en UTI, días de estancia total, días de ventilación mecánica y tasa de mortalidad.

Los datos fueron obtenidos de manera retrospectiva del expediente clínico al ingreso, y durante los primeros 14 días de hospitalización en la UTI a fecha de corte del día 15 de julio del 2020.

VALIDACIÓN DE DATOS

La distribución de los datos se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos categóricos se muestran mediante porcentajes, mientras que los datos continuos se muestran mediante medianas y rangos intercuartilares. Las asociación entre el uso de tocilizumab y las variables categóricas se analizaron mediante X^2 y prueba exacta de Fisher, mientras que las diferencias entre los datos continuos se evaluaron mediante U de Mann-Whithney. Las diferencias en las variables continuas entre el ingreso y el egreso se analizó por medio de prueba t de Student pareada. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.20.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

De los 110 pacientes admitidos a la UTI, 81 pacientes fueron incluidos en el estudio, los cuales, fueron divididos en dos grupos: el grupo A (n= 40) recibieron manejo estándar y el grupo B (n= 41) recibieron manejo estándar más tocilizumab. (**Tabla 1**)

Tabla 1. Características basales de los pacientes con neumonía grave por COVID-19

Variable/Total (%)	Grupo A	Grupo B	p
Pacientes 81(100%)	40 (49.4%)	41 (50.6%)	-
Edad	59 [45-72]	56 [47-67]	0.915
Género (Masculino)	75% (n= 30)	85.4% (n=35)	0.276
Comorbilidades			
<i>Obesidad</i>	37.5% (n= 15)	58.5% (n= 24)	0.076
<i>Hipertensión</i>	40% (n= 16)	41.5% (n= 17)	1.000
<i>Diabetes</i>	20% (n= 8)	22% (n= 9)	1.000
<i>Neumopatía</i>	5% (n= 2)	2.4% (n= 1)	0.616
Escalas pronóstico			
<i>APACHE II</i>	14 [11-19]	13 [11-17]	0.655
<i>SOFA</i>	7 [5-8]	7 [6-8]	0.704
<i>MEXSOFA</i>	7 [5-7]	7 [5-8]	0.948
Esteroides	57.5% (n= 23)	70.7% (n= 29)	0.252
<i>Metilprednisolona</i>	37.5% (n= 15)	39% (n= 16)	1.000
<i>Hidrocortisona</i>	20% (n= 8)	31.7% (n= 13)	0.312
<i>Dexametasona</i>	7.5% (n= 3)	7.3% (n= 3)	1.000

El 80.2% (n= 65) correspondieron al género masculino, con una mediana de edad de 58 [46 - 68] años. Las principales comorbilidades fueron obesidad 48.1% (n= 39), hipertensión 40.7% (n= 33), diabetes 21% (n= 17) y neumopatías 3.7% (n= 3). A su ingreso a la UTI se determinó el pronóstico a través de las diferentes escalas, siendo las medianas de éstas: APACHE II 13.5 [11 - 18]; SOFA 7.0 [6 - 8] y MEXSOFA de 7.0 [5 - 8], con una probabilidad de mortalidad del 15%, 21.5% y 20%, respectivamente. **(Tabla 1)**

Dentro del manejo estándar, los pacientes del grupo A recibieron esteroides en el 57.5% (n= 23) y el grupo B en el 70% (n= 29), sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa en el uso de metilprednisolona, hidrocortisona o dexametasona. **(Tabla 1)**

La comparación de los biomarcadores basales y al egreso en ambos grupos se especifican en la tabla 2. Los pacientes del grupo A, presentaron una elevación de los niveles de linfocitos (p= 0.002) y dímero D (p= 0.007), así como una disminución en los valores de neutrófilos (p= 0.020), fibrinógeno (p= ≤0.001), DHL (p= ≤0.001), ferritina (p= ≤0.001), PCR (p= ≤0.001) y procalcitonina (p= 0.017) al comparar los valores basales con los de egreso. Mientras tanto, los pacientes del grupo B, presentaron un incremento en los niveles de linfocitos (p= 0.019) y plaquetas (p= 0.002), así como una disminución en los niveles de fibrinógeno (p= ≤0.001), PCR (p= ≤0.001) y procalcitonina (p= 0.022) al comparar los valores basales con los de egreso. En ese mismo sentido, al comparar los biomarcadores de egreso del grupo A con los del grupo B, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores de leucocitos, neutrófilos, fibrinógeno y PCR (p ≤0.05) a favor del uso de tocilizumab.

Tabla 2. Marcadores de ingreso y egreso de los pacientes con neumonía grave por COVID-19

Marcador	Grupo A (Sin Tocilizumab)		p	Grupo B (Con Tocilizumab)		p
	Basal	Egreso		Basal	Egreso	
Leucocitos	10100 [6500-13500]	12300 [8200-16600]	0.184	9700 [7450-14050]	9000 [6550-10350]**	0.393
Neutrófilos	9200 [5275-12225]	9100 [6100-14300]	0.020	9200 [6300-12650]	6200 [4850-8900]**	0.745
Linfocitos	800 [500-1000]	900 [500-1800]	0.002	700 [375-1025]	1000 [600-1650]	0.019
Plaquetas	241 [193-279]	336 [212-467]	0.279	216 [173-267]	252 [126-361]	0.002
Fibrinógeno	743.5 [628-793]	559 [433-706]	≤0.001	685 [457.2-767.5]	337 [216-415]**	≤0.001
Dímero D	1150 [630-3275]	2075 [1002.5-5142.5]	0.007	980 [810-2215]	3145 [1597.5-5280]	0.512
DHL	325.5 [209.2-527.7]	276.5 [217.2-348.2]	≤0.001	419 [325-567]*	292 [242-345.7]	0.329
Triglicéridos	172 [128-247]	204 [131-304.5]	0.103	189 [122-291]	238.5 [186.5-308.2]	0.177
Ferritina	880.5 [517-1264.9]	634.5 [377.2-1287.2]	≤0.001	885 [434-1494]	617 [328.2-888]	0.325
PCR	219.1 [153-308.7]	71.5 [16-176.7]	≤0.001	216.5 [99.5-321.7]	8.4 [1.7-29.3]**	≤0.001
PCT	0.40 [0.22-0.97]	0.18 [0.08-0.44]	0.017	0.38 [0.17-0.56]	0.13 [0.8-0.39]	0.022

*Diferencia entre grupo B con Tocilizumab en comparación con grupo A sin Tocilizumab al tiempo basal, p= ≤0.05. **Diferencia entre grupo B con Tocilizumab en comparación con grupo A sin Tocilizumab al egreso, p= ≤0.05.

De los pacientes que recibieron tocilizumab, fueron divididos con base a la dosis y número de dosis administradas durante su hospitalización. (Fig. 1)

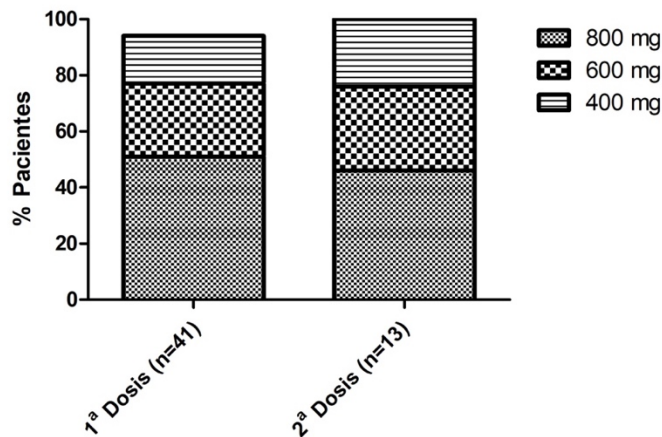


Figura 1. Dosis de tocilizumab en los pacientes con neumonía grave por COVID-19

La tendencia de los biomarcadores comparando los valores basales (día 0) y subsecuentes (día 1, 3, 5, 7 y 14) posterior a la administración de tocilizumab, se mostró un aumento en los niveles de linfocitos y una disminución en los niveles de ferritina y PCR, sin encontrar una diferencia significativa en el resto de biomarcadores. **(Figura 2)**

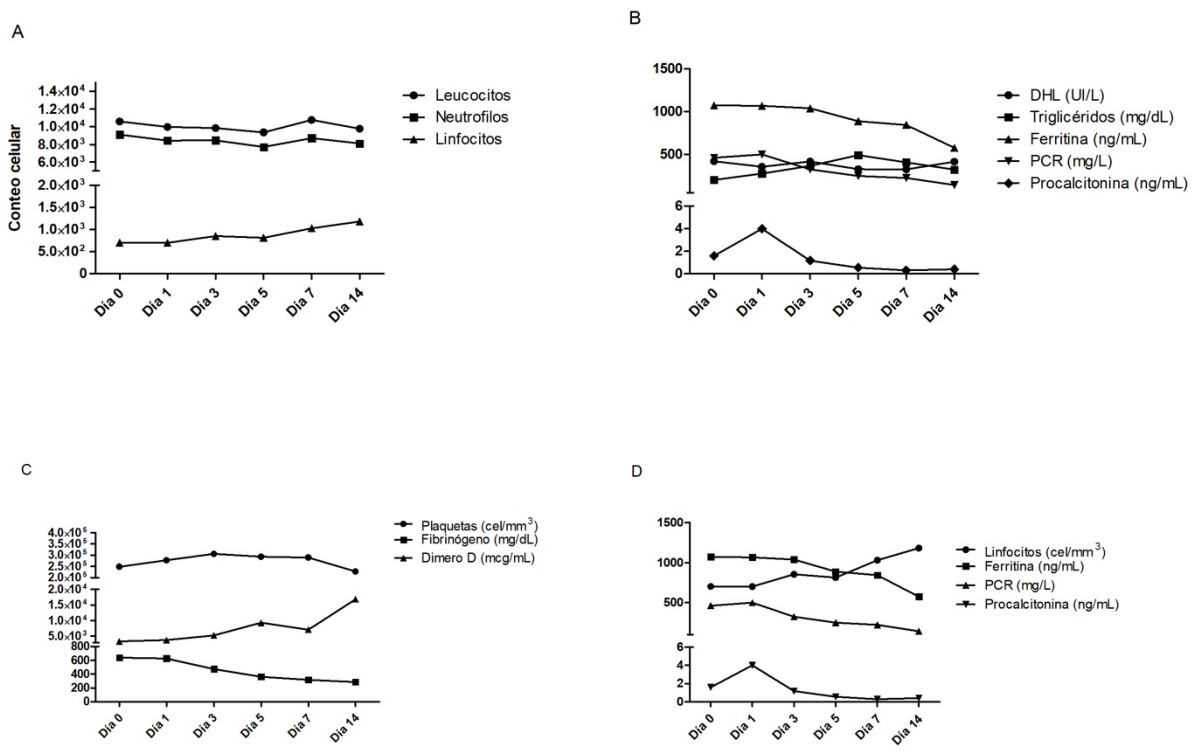


Figura 2. Comportamiento de los biomarcadores antes y después de la administración de tocilizumab. A. Conteo celular (Leucocitos, neutrófilos, linfocitos), B. Marcadores de inflamación (DHL, Triglicéridos, Ferritina, PCR, Procalcitonina). C. Marcadores de trombosis (Plaquetas, fibrinógeno, dímero D) y D. Marcadores globales (Linfocitos, ferritina, PCR y Procalcitonina)

Dentro de los desenlaces de interés, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los días de estancia en la UTI, días de ventilación mecánica invasiva y de necesidad de traqueostomía. Por otra parte, la presencia de complicaciones como la lesión renal aguda y de tratamiento sustitutivo de la función renal fue similar en ambos grupos. **(Tabla 5)**

Tabla 5. Desenlaces en los pacientes con neumonía grave por COVID-19

Desenlace	Grupo A	Grupo B	p
	40 (49%)	41(51%)	
Días de estancia			
Hospitalización	8 [3-10]	4 [2 - 7]	0.010
UTI	14 [8-19.7]	16 [10 - 27]	0.317
Total	21 [16-26]	22 [14 - 32]	0.573
Ventilación mecánica			
Días de ventilación	11 [6-16]	12 [6 – 21]	0.736
Traqueostomía	15% (n= 6)	22% (n= 9)	0.569
Complicaciones			
Lesión renal aguda	47.5% (n= 19)	43.9% (n= 18)	0.825
Terapia de sustitución renal	15% (n= 6)	17.1% (n= 7)	1.000
Co-infecciones	65% (n= 26)	61% (n= 25)	0.819
Mortalidad	20% (n= 8)	14.6% (n= 6)	0.569

La tasa de mortalidad global fue del 17.8% (n= 14), sin diferencias estadísticamente significativa en ambos grupos (*grupo A* del 20% versus *grupo B* del 14.6%, p= 0.569). **(Tabla 5)**

DISCUSIÓN

A poco más de un año del origen de la pandemia por el virus SARS-CoV-2, se han implementado una serie de estrategias terapéuticas con la finalidad de disminuir la replicación viral, sin embargo, la mayoría de ellas no han demostrado un perfil de efectividad, eficacia y seguridad, por lo que, se han dejado de utilizar en el manejo de los pacientes con la COVID-19, como lo son la hidroxiclороquina con o sin azitromicina, lopinavir-ritonavir, por citar algunos.

Otra de las estrategias implementadas, con el objetivo de disminuir la respuesta inflamatoria secundaria a la descarga de citocinas de los pacientes con la COVID-19, ha sido la administración de tocilizumab, el cual, ha mostrado resultados variables de efectividad en los diferentes estudios que se han publicados en la actualidad.

En nuestra población de estudio, 1 de cada 4 pacientes correspondieron al género femenino con una mediana de edad de 58 [46 - 68] años, siendo las principales comorbilidades la obesidad, hipertensión y diabetes, similar a lo reportado por Gupta⁵ y Toniati⁶, siendo la hipertensión arterial la entidad más frecuente en ambos estudios.

Los pacientes del grupo B, al igual que lo reportado por Gupta y colaboradores,⁵ recibieron esteroide en un mayor porcentaje de pacientes en comparación del grupo A, sin una diferencia estadísticamente significativa (70.7% [n= 29] vs 57.5% [n= 23], p= 0.252).

El comportamiento de los biomarcadores en los pacientes que recibieron tocilizumab presentaron un incremento en los niveles de linfocitos y plaquetas, así como una

disminución en los niveles de fibrinógeno, PCR y procalcitonina; similar al comportamiento observado en los pacientes del estudio de Toniati y colaboradores.⁶ Por otra parte, al comparar los pacientes que recibieron tocilizumab versus los que no, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores de leucocitos, neutrófilos, fibrinógeno y PCR a favor del uso de tocilizumab.

Las dosis de tocilizumab administradas fueron de 400 a 800 mg, de las cuales, el 100% (n= 41) de los pacientes recibió una dosis y el 31.7% (n= 13) una segunda dosis. A diferencia de lo reportado por Toniati y colaboradores,⁶ el 87% y 13% de los pacientes recibió una segunda y tercera dosis respectivamente.

Los desenlaces de interés en nuestra población no se mostró diferencia estadísticamente significativa en en los días de estancia en la UTI, los días bajo ventilación mecánica, requerimiento de traqueostomía y de complicaciones como lesión renal aguda e infecciones agregadas; sin embargo, de acuerdo a lo publicado por Somers y colaboradores los pacientes presentaron mayor riesgo de infecciones agregadas (54% vs. 26%; $p < 0.001$), pero no hubo diferencias en los días bajo ventilación mecánica.⁷ Similar a lo reportado por Stone y colaboradores en el subgrupo de pacientes intubados, en el cual, no hubo cambios en los días de ventilación mecánica (15 versus 27.9) y la media de egreso (6 días) entre el grupo que recibió tocilizumab y el grupo placebo, respectivamente.⁸

A diferencia de lo reportado por otros estudios, donde demostraron una reducción de la mortalidad del 28.9% (HR 0.71, IC95% 0.56-0.92) y del 45% (HR 0.55, IC95% 0.33 – 0.90), respectivamente.^{5,7} En nuestra población, no hubo diferencia en la mortalidad en

los pacientes que recibieron tocilizumab 14.6% (n= 6, p= 0.569), al igual que lo reportado por Fisher y colaboradores que fue del 29% (OR 1.04; IC95% 0.27-3.75);⁹ la cual, fue menor a la publicada por Toniati y colaboradores, del 24%.⁶

Las principales limitaciones del estudio es que es retrospectivo, unicéntrico y un tamaño de muestra pequeño, por lo que, los resultados de las medidas de correlación entre las diferentes intervenciones, deberán tomarse con reserva hasta tener un mayor número de pacientes y estudios con mayor rigor metodológico.

CONCLUSIONES

Los pacientes con neumonía grave por COVID-19 se caracterizan por un estado proinflamatorio y protrombótico intenso, las cuales, pueden ser modificadas por una serie de intervenciones farmacológicas, sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos en nuestra población, la administración de tocilizumab en pacientes con neumonía grave por COVID-19 no mostró un impacto significativo en los desenlaces de interés.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se contó con la firma del consentimiento informado por el paciente o representante legal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Jonh Hopkins University.** [Consulta: 13/01/2021]. Liga: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. **World Health Organization 2020.** [Consulta: 13/01/2021]. Liga: [https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
3. **Sosa-García JO, Gutiérrez-Villaseñor AO, García-Briones A, Romero-González JP, Juárez-Hernández E, González-Chon O.** Experience in the management of severe COVID-19 patients in an intensive care unit. *Cir y Cir.* 2020;88(5):569-575
4. **Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. R.** Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig.* 2020.40(6):511-518
5. **Gupta S, Wang W, Hayek S, Chan L, Mathews K, Melamed M, et al.** Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021.181(1):41-51
6. **Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, 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. *Autoimmun Rev.* 2020.19(7):102568

7. **Somers E, Eschenauer G, Troost J, Golob J, Gandhi T, Wang L, et al.** Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020. ciaa954. doi: 10.1093/cid/ciaa954. Online ahead of print.
8. **Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al.** Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med.2020.383(24):2333-2344
9. **Fisher M, Marcos-Raymundo LA, Monteforte M, Taub E, Go R.** Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. Int J Infect Dis. 2020.103:536-539