

Tocilizumab, riesgo de intubación y sobrevida en pacientes con Neumonía por COVID-19

Tocilizumab, risk of intubation and survival in patients with COVID-19 pneumonia

Maynor Palma⁽¹⁾, Edgar Contreras⁽¹⁾, Johanna Samayoa⁽²⁾, Anabella de Wyss⁽³⁾.

1. Unidad de Neumología, Hospital Roosevelt, Guatemala, Guatemala.

2. Unidad de Infectología, Hospital Roosevelt, Guatemala, Guatemala.

3. Departamento de Farmacia Interna, Hospital Roosevelt, Guatemala, Guatemala.

Autor correspondiente: Dr. Maynor Palma, Enfermedadesrespiratorios@outlook.com

DOI: <https://doi.org/10.36109/rmg.v161i2.466>

Recibido: 11 de Enero 2022 **Aceptado:** 25 de Marzo 2022

Resumen

La Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) produce neumonía que requiere tratamiento con Tocilizumab (TCZ). Existe poca información del TCZ en población guatemalteca. **Objetivo:** describir la asociación del TCZ con el riesgo de intubación orotraqueal (IOT) y sobrevida en pacientes con neumonía por COVID-19. **Materiales y métodos:** Estudio trasversal, de marzo a septiembre 2020, en 144 pacientes del área COVID-19 del Hospital Roosevelt. Recibieron tratamiento estándar y TCZ según protocolo interno. Se comparó el riesgo relativo (IC 95%) de IOT y sobrevida de los que recibieron y los que no recibieron. **Resultados:** se incluyeron 105 hombres y 39 mujeres. La media de edad fue 53 ± 12 (DE) años y 6 ± 4 (DE) días de inicio de síntomas al ingreso. Comorbilidades más frecuentes fueron Hipertensión Arterial Sistémica y Diabetes Mellitus Tipo 2. El estado de gravedad fue severo en 42% de los pacientes. El síndrome de Distrés Respiratorio Agudo fue moderado en el 32%. Se dio ventilación mecánica invasiva a 46 pacientes. Fallecieron 51 sujetos y 93 fueron egresados vivos. Se administró TCZ a 98 pacientes, éste se asoció a una disminución en el riesgo de intubación del 53% (RR 0,47; IC95%: 0.30-0.74; $p=0,02$) y un aumento en las probabilidades de sobrevida del 42% (RR 1.42; IC95%: 1.04-1.95; $p=0,015$). **Conclusión:** Tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19 reduce el riesgo de intubación orotraqueal y mejora las probabilidades de sobrevida.

Palabras clave: Neumonía, Infecciones por Coronavirus, Inmunomodulador.

Abstract

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) causes pneumonia that requires treatment with Tocilizumab (TCZ). There is little information from the TCZ on the Guatemalan population. **Objective:** to describe the association of TCZ with the risk of endotracheal intubation (IOT) and survival in patients with COVID-19 pneumonia. **Material and methods:** Cross-sectional study, from March to September 2020, in 144 patients from the COVID-19 area of the Roosevelt Hospital. They received standard treatment and TCZ according to internal protocol. The relative risk (95% CI) of IOT and survival of those who received and those who did not, were compared. **Results:** 105 men and 39 women were included. The mean age was 53 ± 12 (SD) years and 6 ± 4 (SD) days of onset of symptoms upon admission. The most frequent comorbidities were Systemic Arterial Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. The state of severity was severe in 42% of the patients. Acute Respiratory Distress syndrome was moderate in 32%. Invasive mechanical ventilation was given to 46 patients. 51 subjects died and 93 were discharged alive. TCZ was administered to 98 patients, this was associated with a 53% decrease in the risk of intubation (RR 0.47; 95% CI: 0.30-0.74; $p = 0.02$) and an increase in survival probabilities of 42 % (RR 1.42; 95% CI: 1.04-1.95; $p = 0.015$). **Conclusion:** Tocilizumab in patients with COVID-19 pneumonia reduces the risk of orotracheal intubation and improves the chances of survival.

Keywords: Pneumonia, Coronavirus Infections, Immunomodulator.

Introducción

La Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) produce neumonía y el 20% de estos cuadros moderados a graves necesitarán hospitalización o cuidados intensivos [1]. El tratamiento de la COVID-19 requiere de antivirales, esteroides y de inmunomoduladores como Tocilizumab (TCZ); este último bloquea la interleucina 6 (IL-6), un potente mediador de inflamación sistémica. Durante la pandemia COVID-19, diversos estudios demostraron la eficacia del TCZ en cuando mejoría clínica, reducción del riesgo de intubación y mortalidad intrahospitalaria. En Guatemala existe poca información sobre el uso de TCZ en pacientes con neumonía por COVID-19. **Objetivo:** describir la asociación del TCZ con el riesgo de intubación orotraqueal (IOT) y sobrevida en pacientes con neumonía por COVID-19.

Material y métodos

Estudio transversal, de marzo a septiembre 2020, en 144 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 confirmada mediante RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, ingresados al área COVID-19 del Hospital Roosevelt en la Ciudad de Guatemala. La gravedad de la enfermedad se categorizó en leve, moderada, severa o crítica según recomendaciones de la OMS [2]. Se incluyeron a los pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado. Se recopilaron datos clínicos y de laboratorio del expediente clínico desde su ingreso hasta su alta hospitalaria o muerte. Se indicó tratamiento estándar siguiendo el protocolo interno intrahospitalario de manejo COVID-19 del Hospital Roosevelt [3]. Los criterios para recibir TCZ fueron: hombre o mujer >de 18 años de edad con datos clínicos, radiológicos, de laboratorios compatibles con neumonía por COVID y con elevación de marcadores de inflamación sistémica (PCR>50 mg/L, IL-6>40 ng/L, Ferritina>900 ug/L, DD>900 ng/L, Fibrinógeno> 450 mg/dL, LDH>400 U/L). La administración de TCZ (ACTEMRA®) fue 8 mg/kg de peso real (máximo 800 mg dosis). El análisis fue descriptivo y analítico, los datos son presentados con porcentajes, frecuencias, medias, desviación estándar y rangos intercuartiles, según la distribución de las variables. La asociación entre las variables fue evaluada utilizando la prueba X². Se comparó la tasa de riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza al 95% de (IOT) y sobrevida en pacientes que recibieron Tocilizumab con los que no, utilizando el programa SPSS v.21. Fueron considerados valores de $p < 0.05$. El estudio fue avalado por el Comité Bioética en Investigación.

Resultados

Se incluyeron 105 hombres y 39 mujeres. La media de edad fue 53 ± 12 (DE) años y 6 ± 4 (DE) días de inicio de síntomas al ingreso. Comorbilidades más frecuentes fueron Hipertensión Arterial Sistémica (31%) y Diabetes Mellitus Tipo 2 (28%). El estado de gravedad más frecuente fue severo (42%) seguido de moderado (29%). El síndrome de Distrés Respiratorio Agudo fue moderado en el 32%. Se dio ventilación mecánica invasiva a 46 pacientes. De 144 evaluados, fallecieron 51 (35%) sujetos y 93 (65%) fueron egresados vivos. Los parámetros clínicos y de laboratorios al ingreso se muestran en la **Tabla 1**. Se administró TCZ a 98 pacientes, de los cuales 71% sobrevivieron y 29% fallecieron; mientras que a los pacientes que no se les administró TCZ ($n=46$), 50% sobrevivieron y 50% fallecieron (**Fig. 1**). En cuanto a IOT, aquellos que recibieron TCZ ($n=98$), 23.5% requirieron esta intervención y 77.5% no la necesitaron, mientras que los que no recibieron TCZ ($n=46$), 50% la necesitaron y 50% no (**Fig. 2**).

Tabla 1. Características demográficas, laboratorios y ultrasonido pulmonar (n=144)

Sexo (%)	
Hombre	105 (73)
Edad, años, media ± DE	53±12
IMC, kg/m ² , media ± DE	28±5
Días de síntomas antes de ingreso, media ± DE	6±4
Comorbilidades (%)	
Hipertensión Arterial Sistémica	45 (31)
Diabetes Mellitus Tipo 2	40 (28)
Más de 2 comorbilidades	23 (16)
Gravedad al Ingreso (%)	
Leve	3 (2)
Moderado	41 (29)
Severo	61 (42)
Crítico	39 (27)
Falla Renal Aguda	39 (27)
SDRA	
Leve	34 (24)
Moderado	46 (32)
Severo	38 (26)
VMI	46 (32)
Fallecidos	51 (35)
Parámetros Clínicos	
SPO ₂ , %, mediana; RIC	78;55-87
SaFIO ₂ , %, mediana; RIC	357;224-410
TAM, mmHg, mediana; RIC	87;83-94
FC, lpm, media ± DE	106±17
FR, rpm; mediana; RIC	25;23-30
Temperatura, °C, mediana; RIC	37;36,9-37,2
Laboratorios al Ingreso	
Leucocitos, K/uL; media ± DE	13,1±6
Neutrófilos, mm ³ , media ± DE	11,1±6
Linfocitos, mm ³ , media ± DE	1,1±0,6
Radio N/L, mm ³ , mediana; RIC	9;6-18
Hemoglobina, mg/dL; mediana; RIC	14,7;13,7-15,6
Plaquetas, K/uL; media ± DE	286±101
Creatinina, mg/dL; mediana; RIC	0,87;0,66-1,08
Lactato Deshidrogenasa, U/L; media ± DE	537±259
Fibrinógeno, mg/dL; media ± DE	776±258
Dímero D, ng/mL; mediana; RIC	5,810;740-3,725
Ferritina, mg/dL; mediana; RIC	887;499-1,978
Procalcitonina, mg/dL; mediana; RIC	0,41;0,19-1,19
Velocidad Sedimentación, mm/s; media ± DE	49±27
PCR, mg/dL; media ± DE	18±15
PaO ₂ , mmHg; media ± DE	72±31
Puntaje Severidad de Ultrasonido Pulmonar, media ± DE	23±6

RIC: Rango Intercuartil, **IMC:** Índice de Masa Corporal en Kg/m²; **DE:** Desviación Estándar; **SPO₂:** Saturación Periférica de Oxígeno; **SaFIO₂:** Radio Saturación Periférica de Oxígeno y Fracción Inspirada de Oxígeno; **TAM:** Tensión Arterial Media. **mmHg:** milímetros de Mercurio; **FC:** Frecuencia Cardíaca; **lpm:** latidos por minuto; **Fr:** Frecuencia Respiratoria; **rpm:** respiraciones por minuto; **K/uL:** Células por microlitro **mm³:** milímetro cúbico; **NL:** Neutrófilos/Linfocitos; **mg/dL:** miligramos por decilitro; **U/L:** unidades por litro; **ng/mL:** nanogramos por mililitro; **mm/s:** milímetros por segundo; **SDRA:** Síndrome Distraes Respiratorio Agudo, **VMI:** Ventilación Mecánica Invasiva.

Figura 1. Sobrevida en pacientes con TCZ vs No TCZ

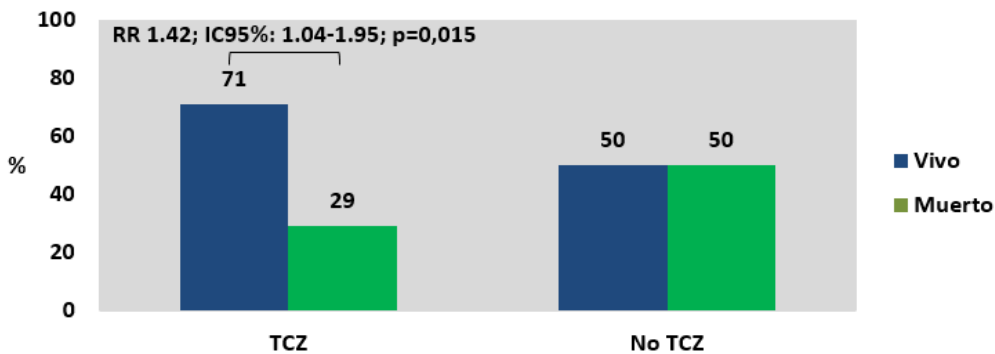


Figura 2. Intubación orotraqueal en paciente con TCZ vs No TCZ

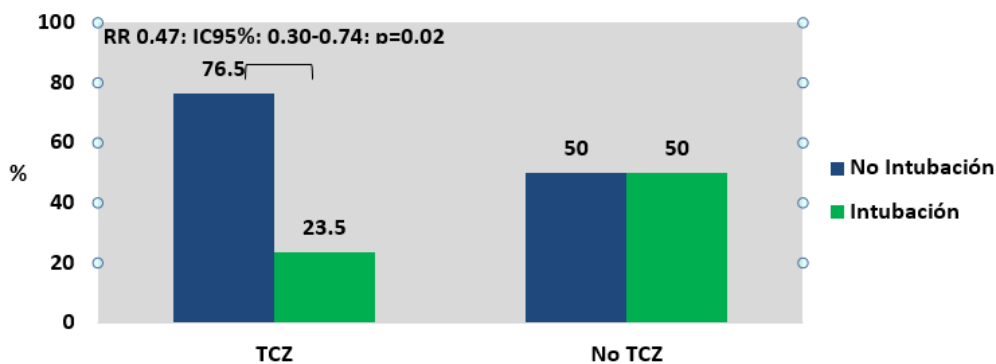
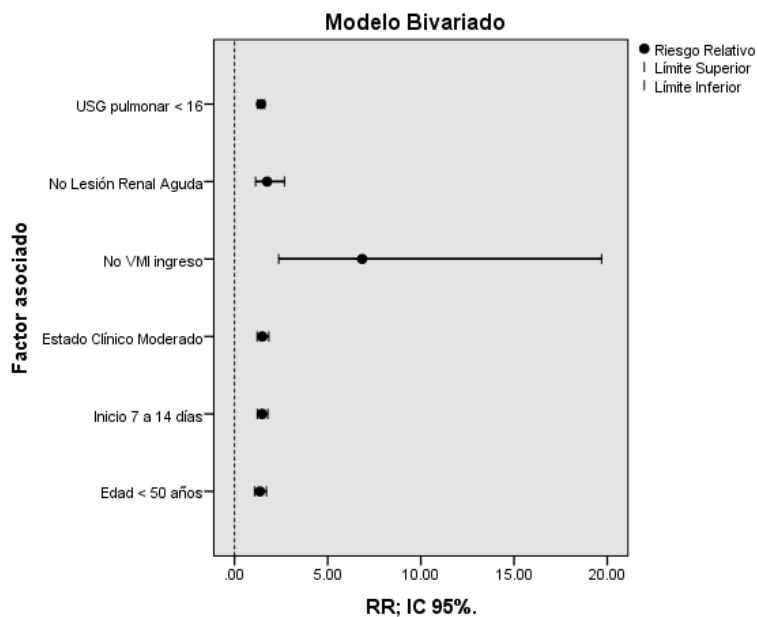


Figura 3. Factores asociados a sobrevida con uso de TCZ



Discusión

En el presente estudio el uso de TCZ en pacientes con neumonía por COVID-19 se asoció a una disminución en el riesgo de intubación del 53% (RR 0,47; IC95%: 0.30-0.74; p=0,02) y un aumentando en las probabilidades de sobrevida del 42% (RR 1.42; IC95%: 1.04-1.95; p=0,015). Estos hallazgos, aunque mayores, son similares a los reportados en el estudio RECOVERY [4] (26% para sobrevida y 17% para IOT) y en los diversos metaanálisis de la literatura mundial [5]. Realizamos un modelo bivariado encontrando que los factores asociados, a aumento, a la sobrevida al recibir TCZ fueron: edad menor a 50 años (RR 1.36; IC95%: 1.08-1.72; p=0,02), tener 7 a 14 días de inicio de síntomas (RR 1.48; IC95%: 1.22-1.79; p=0,03), estado clínico moderado al ingreso (RR 1.48; IC95%: 1.22-1.79; p=0,03), no lesión renal aguda (RR 1.75; IC95%: 1.13-2.68; p=0,002), puntaje de ultrasonido pulmonar <16 puntos (RR 1.42; IC95%: 1.25-1.62; p=0,02) y no recibir ventilación mecánica invasiva (RR 6.85; IC95%: 2.37-19.7; p<0,005). Nuestro estudio aporta información importante ya que permite conocer los beneficios, en población guatemalteca, del uso de TCZ y las características de los pacientes que se favorecerán del mismo. Reconocemos la limitación que nuestro estudio no es un ensayo clínico aleatorizado controlado, sin embargo, este se suma a otros estudios transversales y el resto de la evidencia científica que apoya el uso de inmunomoduladores como tratamiento de la COVID-19. **Conclusiones:** Tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19 reduce el riesgo de intubación orotraqueal y mejora las probabilidades de sobrevida, los factores asociados a este beneficio incluyen datos clínicos, radiológicos y de laboratorio.

Referencias bibliográficas / References

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
2. Manejo clínico de la COVID-19, 27 de mayo de 2020, Orientaciones provisionales, WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5.
3. PROTOCOLO INTERNO INTRAHOSPITALARIO DE MANEJO COVID-19, HOSPITAL ROOSEVELT, GUATEMALA 15 ABRIL 2020. V.3.0
4. RECOVERY Collaborative Group (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* (London, England), 397(10285), 1637–1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).
5. Chen, Cx., Hu, F., Wei, J. et al. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Leukemia* 35, 1661–1670 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01264-8>.