

Tratamiento con tocilizumab en el síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto asociado a SARS COV-2

Treatment with tocilizumab in adult acute respiratory distress syndrome associated with SARS COV-2

BRATTA, DIEGO¹; QUEZADA, FRANZI¹

¹Universidad Técnica Particular de Loja. Loja, Ecuador.

Autor de correspondencia
dnbratta@utpl.edu.ec

Fecha de recepción
15/01/2023

Fecha de aceptación
19/02/2023

Fecha de publicación
21/07/2023

Autores
Bratta, Diego
Universidad Técnica Particular de Loja. Facultad de Ciencias de la Salud Loja, Ecuador.
Correo-e: dnbratta@utpl.edu.ec
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0177-1670>

Quezada, Franz
Universidad Técnica Particular de Loja. Facultad de Ciencias de la Salud Loja, Ecuador
Correo-e: faquezada3@utpl.edu.ec
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2980-8850>

Citación:

Bratta, D. y Quezada, F. (2023). Tratamiento con tocilizumab en el síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto asociado a SARS COV-2. *GICOS*, 8(2), 68-78
DOI: <https://doi.org/10.53766/GICOS/2023.08.02.05>



RESUMEN

En 2019, en China se detectaron casos de una nueva patología causada por una variante desconocida, de la familia de los coronavirus, la cual presentó síntomas leves o incluso pacientes asintomáticos, se denominó SARS-CoV-2, pudiendo evolucionar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), esto debido a la probable falta de tratamientos oportunos y adecuados para controlar el síndrome de liberación de citoquinas, siendo la interleucina-6 (IL-6), la causante principal para el desarrollo de un SDRA. El Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal anti interleucina-6 ha sido estudiado; esto con el fin de intentar en pacientes que presentaban un cuadro de SDRA no lleguen a presentar un cuadro más grave, como necesitar una unidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica. Por lo que se planteó, como objetivo determinar la relación entre disminución de la letalidad y la administración del fármaco Tocilizumab en pacientes con SDRA. Se utilizó una búsqueda en los motores PubMed y BVS y en las bases de datos Medline y LILACS. La búsqueda arrojó unas revisiones sistemáticas, dos revisiones sistemáticas más metaanálisis y dos ensayos clínicos aleatorios. La evidencia consultada demostró que Tocilizumab no provee un beneficio significativo en pacientes que fueron administrados con Tocilizumab en comparación con los grupos control.

Palabras clave: tocilizumab, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, COVID-19, interleucina-6.

ABSTRACT

In 2019, cases of a new pathology caused by an unknown variant of the coronavirus family were detected in China, which presented mild symptoms or even asymptomatic patients, it was called SARS-CoV-2, and could evolve into an acute respiratory distress syndrome (ARDS), due to the probable lack of timely and adequate treatments to control the cytokine release syndrome, interleukin-6 (IL-6) being the main cause for the development of ARDS. Tocilizumab, a monoclonal anti interleukin-6 antibody, has been studied; this in order to try to prevent patients who presented a picture of ARDS from presenting a more serious picture, such as needing an intensive care unit or mechanical ventilation. Therefore, we set ourselves the objective of determining the relationship between the decrease in lethality and the administration of the drug Tocilizumab in patients with ARDS. A search was used in the PubMed and BVS engines and in the Medline and LILACS databases. The search yielded systematic reviews, two systematic reviews plus meta-analyses, and two randomized clinical trials. The evidence consulted showed that tocilizumab did not provide a significant benefit in patients who were administered with tocilizumab compared to control groups.

Keywords: tocilizumab, adult respiratory distress syndrome, COVID-19, interleukin-6.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, (OMS, 2020), la enfermedad por coronavirus (COVID-19), es una enfermedad infecciosa causada por el virus de SARS-CoV-2, en tal caso este tipo de enfermedad provoca enfermedades de las vías respiratorias que pueden ir desde personas asintomáticas que se recuperaran de manera espontánea hasta personas con complicaciones en las cuales van a requerir atención médica.

Este nuevo coronavirus que a la actualidad presenta alrededor de 225 millones de casos a nivel mundial, y en Ecuador cerca de 872,465 mil casos, ha traído consecuencias devastadoras consecuencias tanto para la salud como para la economía de los países y con la necesidad de encontrar tratamientos alternativos eficaces y medicamentos adecuados para el correcto manejo de la enfermedad (Observatorio Social del Ecuador, 2022).

En los casos graves y críticos de COVID-19, que oscilan entre el 14% y el 5% de los pacientes respectivamente, la neumonía asociada a COVID-19 puede llevar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda siendo tal que la insuficiencia respiratoria se encuentra entre las principales causas de muerte en pacientes con COVID-19 (Salama, et al., 2020).

En el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) hay una mayor permeabilidad a líquidos y a proteínas a través del endotelio pulmonar, llevando a un edema en el intersticio pulmonar, posteriormente, este líquido edematoso se traslada a los alveolos. Lo característico en el SDRA, es el aumento de la permeabilidad alveolar-capilar a líquidos, proteínas, neutrófilos, y glóbulos rojos. La hipoxemia arterial resultante se da por un desajuste entre la ventilación y la perfusión, así como por un cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda. (Matthay, et al., 2019)

Entre los tratamientos que están aprobados, está el Remdesivir, siendo el único tratamiento aprobado en Estados Unidos y la dexametasona, siendo la terapia que ha demostrado reducir la mortalidad hasta el momento. La enfermedad por COVID-19 puede estar asociada a una respuesta inmune desregulada e hiperinflamación, lo que conlleva o exacerba, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y lleva a una falla multiorgánica, esto, asociado a niveles altos de interleucina – 6 (IL-6), haciendo que estos pacientes tengan más probabilidades de requerir ventilación mecánica, es por ello que, se requieran nuevas terapias contra este incremento de IL-6. El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal anti- receptor de IL-6, ha sido utilizado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (Salama, et al., 2020).

La inflamación, es una respuesta del cuerpo humano a agresiones que pueden ser tanto de origen interno como externo, donde el sistema inmune innato como el adquirido intervienen en un proceso que tiene efectos locales y sistémicos (González- Costa y Padrón, 2019).

El sistema de complemento que está implicado en este mecanismo inflamatorio, se puede activar por medio de tres vías: clásica, alternativa y de las lectinas. Durante la cascada enzimática se liberan mediadores proinflamatorios que tienen efectos locales y sistémicos. Las citocinas proinflamatorias como las interleucinas

(IL), IL-1,6, y 8, el factor de necrosis tumoral alta (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ), son detectadas en el plasma en las primeras 24 horas (González- Costa y Padrón, 2019).

Síndrome de liberación de citoquinas

El síndrome de liberación de citocinas (CRS), según Zhang et al. (2020), es una respuesta que puede estar causada por una infección, algunos fármacos y otros factores que se caracterizan por un gran número de citocinas proinflamatorias. Este síndrome está ligado a enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario y las terapias que están relacionadas con el sistema inmunitario como la terapia de células T con receptores de antígeno quimérico (CART-T), la sepsis por trasplante de órganos y las infecciones virales que es donde entra el SARS-CoV-2.

En el caso del SARS-CoV-2, el virus se une a las células epiteliales alveolares, donde luego el virus activará los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos lo que da como resultado una gran cantidad de citocinas, en especial la interleucina-6 (IL-6), añadido a esto existirá un aumento de la permeabilidad vascular debido a los factores proinflamatorios dejando que gran cantidad de líquido y células sanguíneas ingresen a los alveolos produciendo disnea e insuficiencia respiratoria.

Según Zhang et al. (2020), la IL-6 juega un papel importante en la red de citoquinas y juega un papel central en la inflamación aguda. Se trata de un polipéptido que consta de cuatro hélices α que es producida por todas las células y del estroma inmunitario, incluidos los linfocitos B, linfocitos T, macrófagos, monocitos, células dendríticas, monocitos, y otras células como los fibroblastos, esta interleucina es una citocina multifuncional que tiene su función en el metabolismo humano, diferenciación de células autoinmunes y el tratamiento de enfermedad.

El Tocilizumab, es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado antihumano de la subclase de inmunoglobulina G1K dirigido contra los receptores de interleucina 6 (IL-6R), solubles y unidos a membrana; Tocilizumab, se puede usar de manera única o en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), para el tratamiento de pacientes adultos artritis reumatoidea activa de moderada a grave (Sheppard et al., 2017).

La molécula es un anticuerpo monoclonal humanizado modificado genéticamente que se produce injertando la región determinante de la complementariedad del receptor de IL-6 de ratón en humanos. (Sheppard et al., 2017). El Tocilizumab tiene el trabajo de inhibir la unión de IL-6 a sus receptores, reduciendo así la actividad proinflamatoria de esta citocina al competir con las formas solubles y unidas a membrana del receptor humano de IL-6 (IL-6R). La IL-6 participa en efectos fisiológicos como la activación de linfocitos T, la inducción de la secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. (Sheppard et al., 2017)

Se ha sugerido la utilización de Tocilizumab en pacientes hospitalizados de COVID-19 severo o crítico, con una dosis de 8 mg/kg peso real, por vía endovenosa en infusión lenta durante una hora, dosis máxima de

800mg, junto a Tocilizumab se recomienda la administración de dexametasona de 8 mg o equivalente por un periodo de 10 días, esto estaría indicado en pacientes que con una enfermedad severa definida como SpO₂ ≤92% con aire ambiente y/o pacientes que reciban oxígeno suplementario que puede incluir cánula nasal de alto flujo y ventilación no invasiva y en pacientes que tengan una ventilación mecánica (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS], 2021).

Objetivo de la investigación: determinar la relación entre disminución de la letalidad y la administración del fármaco Tocilizumab en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa a través de revisión bibliográfica verificando la eficacia del Tocilizumab.

METODOLOGÍA

La estrategia de búsqueda para la obtención del tema de revisión narrativa se realizó a partir de la estrategia PICO: Paciente, Población en riesgo para sufrir un síndrome de dificultad respiratoria aguda por infección por (SARS CoV2) en el ámbito hospitalario diagnosticados con SDRA; Intervención, Intervención e inicio con el tratamiento con Tocilizumab, para evitar la progresión e ingreso a la unidad de cuidados intensivos y así conseguir una reducción en la letalidad; Comparador, Tratamiento estándar; Resultados, el tratamiento con Tocilizumab resultó ser más efectivo en comparación con el tratamiento estándar. Se utilizaron los términos MESH: respiratory distress síndrome y Tocilizumab y términos DESH: síndrome de dificultad respiratoria del adulto y Tocilizumab. Se utilizaron criterios de inclusión: Artículos originales, Artículos de acceso libre de idioma español e inglés, Artículos relacionados con los objetivos del trabajo y artículos de los últimos 5 años. Fueron seleccionados un total de 9 artículos para la discusión presentada.

RESULTADOS

Toniati et al. (2020), estudio prospectivo: Se evaluó un total de 100 pacientes tratados con Tocilizumab, de los cuales ochenta y siete pacientes que representan un 87%, recibieron 2 infusiones de Tocilizumab, y 13 (13%) de ellos recibieron 3 infusiones. La eficacia del Tocilizumab debe ser evaluada en estudios más grandes. La identificación oportuna del estado hiperinflamatorio y su tratamiento pueden ser cruciales para interrumpir la cascada que va a llevar posteriormente a un daño pulmonar irreversible y posteriormente a la muerte.

Tleyjeh et al. (2020), revisión sistemática: evidencia acumulada de certeza moderada muestra que Tocilizumab reduce el riesgo de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados con COVID-19. La dosis utilizada fue de 8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg, seguido de una segunda dosis después de 12 horas. Si bien, los estudios aleatorios controlados, mostraron que Tocilizumab no redujo la mortalidad a corto plazo, la evidencia de certeza baja de estudios de cohortes sugiere una asociación entre Tocilizumab y una mortalidad más baja.

Shao-Huan Lan et al. (2020), realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, llegando a la conclusión, según la evidencia de baja calidad, que no hay ninguna sugerencia de que Tocilizumab proporcione ningún beneficio adicional para los pacientes con COVID-19 grave. Muchas cuestiones, como qué población puede beneficiarse del Tocilizumab, el momento adecuado, la dosis y el régimen de Tocilizumab, y el riesgo de efectos

adversos siguen sin estar claros. Por lo tanto, se debe suspender la recomendación adicional de Tocilizumab hasta que se disponga de evidencia de alta calidad de ensayos aleatorizados en curso para Tocilizumab.

Hermanie et al. (2020), llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado, desde el 24 de julio de 2020 hasta el 18 de mayo de 2021, los pacientes con neumonía por COVID-19 de moderada a grave que requerían oxígeno (>3 L/min) fueron asignados aleatoriamente para recibir Dexametasona (10 mg/d 5 días disminuyendo hasta 10 días) solo o combinado con Tocilizumab (8 mg/kg IV) en el día 1, posiblemente repetido con una dosis fija de 400 mg i.v. en el día 3. El resultado primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta el soporte de ventilación mecánica o la muerte hasta el día 14 y Tocilizumab no redujo las puntuaciones de la OMS-CPS a menos de 5 en el día 4, pero podría haber reducido el riesgo de ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva, o muerte en el día 14.

Wei et al. (2021), realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, llegando a la conclusión de que el tratamiento con Tocilizumab se asocia con un menor riesgo de mortalidad y necesidad de ventilación mecánica entre los pacientes con COVID-19. Tocilizumab puede tener una eficacia sustancial en la reducción de la mortalidad entre los pacientes con COVID-19, especialmente entre los casos críticos.

DISCUSIÓN

El trabajo de Zhnag et al. (2020), reportó que Tocilizumab puede inhibir el síndrome de liberación de citoquinas. El estudio incluyó a 21 pacientes en los que fue administrado Tocilizumab para el tratamiento con COVID-19 grave; el Tocilizumab tuvo una buena eficacia en 20 de los 21 pacientes; 15 (75%) pacientes se redujo el consumo de oxígeno y 1 paciente, no requirió oxígeno, mientras que en el examen de imagen por tomografía computarizada (TC), mostró que el 90,5% (19/21) de los pacientes tenían mejoría de lesiones pulmonares.

El examen de laboratorio mostró que la proporción de linfocitos de sangre periférica y PCR volvió a la normalidad, pero como una característica importante, es que en este estudio, solo se informó los niveles de IL-6 en sangre periférica antes del tratamiento con Tocilizumab, que tuvo un valor medio de 132 como parte final, por lo que se concluyó que el síndrome de liberación de citoquinas, ocurre en mayor medida en los pacientes que presentaron una infección de COVID-19 grave, siendo la IL-6 la molécula clave, y por ello, el Tocilizumab pudo ser el éxito para el tratamiento este síndrome. (Zhang et al., 2020)

Toniati et al. (2020), en Brescia Italia, también utilizaron Tocilizumab para su estudio, donde evaluaron un total de 100 pacientes tratados con Tocilizumab, de los cuales ochenta y siete pacientes, que representan un 87% recibieron 2 infusiones de Tocilizumab, y 13 (13%) de ellos recibieron 3 infusiones.

De 24 a 72 horas después de la administración del Tocilizumab, 58 pacientes (58%) mostraron una notable mejoría con respecto al cuadro de base inicial, 37 de ellos (37%) se estabilizaron en comparación con la condición previa a la administración de Tocilizumab, y 5 pacientes (5%) empeoraron, de los cuales 4 de ellos fallecieron. Diez días después de haber iniciado el Tocilizumab, la condición respiratoria mejoró y se estabilizó en 77 pacientes (77%), 61 pacientes mostraron una mejoría significativa en las opacidades bilaterales, y 15

fueron dados de alta en el hospital (Toniati et al., 2020).

De los 57 pacientes tratados fuera de la unidad de cuidados intensivos (UCI), 37 pacientes (65%) mejoraron y se suspendió la ventilación mecánica no invasiva, 7 permanecieron estables con ventilación no invasiva (VNI) y por último, 13 de ellos (23%) empeoraron, no obstante, de los 43 pacientes que fueron tratados en UCI, 32 (74%) pacientes mejoraron, a 17 de ellos se les retiró el ventilador, 1 se mantuvo estable según el Brescia -COVID respiratory severity scale (BCRSS clase 5), y 10 (24%) pacientes fallecieron, pero con la característica que estos pacientes tuvieron BCRSS clase \geq a 7 antes de la administración de Tocilizumab (Toniati et al., 2020).

Tleyjeh et al. (2021), llevaron a cabo una revisión sistemática continua y metaanálisis, donde incluyeron un total de 24 estudios entre ensayos controlados aleatorizados (ECA) y 19 cohortes con un total de 1325 y 10021 respectivamente. Entre estos estudios los ECA expusieron que Tocilizumab no redujo la mortalidad a corto plazo en comparación con los estudios mencionados anteriormente. Estos resultados pudieron ser influenciados por la población estudiada, estado inflamatorio y al momento de la administración de Tocilizumab.

Lan et al. (2020) coinciden con los resultados del estudio de Tleyjeh et al. (2021), en su revisión sistemática donde reportaron 7 estudios retrospectivos con un total de 592 pacientes, 240 en el grupo Tocilizumab y 352 en el grupo control, este estudio reveló que la tasa de mortalidad por todas las causas de los pacientes con COVID-19 en el grupo Tocilizumab fue del 16,3% (39/240), este dato fue inferior en comparación con el grupo control que representó el 24,1% (85/352).

Los resultados del estudio no aportaron una diferencia estadísticamente significativa, revelando que Tocilizumab no era efectivo en la mejoría de estos pacientes graves, aunque en el grupo tratado con Tocilizumab, la tasa de mortalidad fue menor variando entre 3,2% y 38,6 % que la del grupo control, este no tuvo una diferencia significativa entre el grupo Tocilizumab y el grupo control. Los autores mencionaron, que se debe suspender la recomendación sobre el Tocilizumab hasta que existan nuevas evidencias de alta calidad. (Lan et al., 2020)

Hermine et al. (2021), en su ensayo clínico aleatorizado, evaluó a 131 pacientes, de los cuales, 64 pacientes fueron asignados al grupo de Tocilizumab y 67 pacientes fueron asignados al grupo control, durante el tratamiento, además de Tocilizumab, se administraron medicamentos antivirales, glucocorticoides, y anticoagulantes preventivos o terapéuticos en 7 (11%), 21 (33%) y 59 (94%) pacientes respectivamente en el grupo Tocilizumab y en el grupo control 16 (24%), 41 (61%), 61 (91%), respectivamente.

Para el día 14, se requirió de ventilación no invasiva (VNI), oxígeno de alto flujo (HFO), ventilación mecánica (VM) y hubo 15 decesos en el grupo que recibió Tocilizumab y 24 decesos en el grupo control. La probabilidad posterior de cualquier eficacia de Tocilizumab ($HR < 1$), fue del 95,0%, y de eficacia moderada o mayor ($HR < 0,85$), fue del 87,4 %, presentándose valores similares en ambos grupos por lo que Tocilizumab no redujo las puntuaciones de la escala de progresión clínica de 10 puntos de la Organización Mundial de la Salud (OMS-CPS) a menos de 5 puntos en el día 4, pero si podría haber reducido el riesgo de VNI, VM o muerte en el día 14, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas para el día 28.(Hermine et al., 2021)

Salvarani et al. (2021), incluyeron a 123 pacientes con neumonía por COVID-19, 60 pacientes fueron seleccionados para recibir Tocilizumab, y 63 fueron aleatorizados para recibir el tratamiento estándar. Los pacientes del grupo control recibieron los protocolos de cada centro clínico hasta el empeoramiento clínico y luego pudieron recibir Tocilizumab como terapia de rescate. De estos pacientes, 17 pacientes de 60 (28,3%) en el grupo Tocilizumab y 17 pacientes de 63 (27,0%) en el grupo de atención estándar mostraron un empeoramiento clínico dentro de los 14 días de la aleatorización, estos 34 casos de deterioro clínico, se produjeron dentro de los 6 días posteriores a la aleatorización. Cabe mencionar que 11 pacientes ingresaron a UCI, todos después de los 14 días de la aleatorización. La conclusión reportada fue que la administración de Tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19 y una relación de PaO₂/FiO₂ entre 200 y 300 mmHg no redujo el riesgo de empeoramiento clínico.

Salama et al. (2021), evaluó el efecto del Tocilizumab en 389 pacientes, 249 pacientes fueron asignados al grupo Tocilizumab más atención estándar y 128 pacientes en el grupo placebo más atención estándar. El porcentaje acumulado de pacientes que recibieron ventilación mecánica o que fallecieron el día 28 fue de 12,0% en el grupo Tocilizumab y del 19,3% en el grupo placebo. Cabe mencionar, que el porcentaje acumulado de pacientes que recibieron ventilación mecánica o que fallecieron el día 28 fue significativamente menor en el grupo Tocilizumab que en el grupo placebo, estos resultados se presentaron con una mediana de alta hospitalaria durante 28 días donde fue de 6,0 días en el grupo Tocilizumab y de 7,5 días en el grupo placebo. La mediana de tiempo hasta la mejoría del estado clínico durante el periodo de 28 días fue de 6,0 días en el grupo Tocilizumab y de 7,0 días en el grupo placebo.

Esta investigación reveló, que la probabilidad de progresión a ventilación mecánica o muerte durante el día 28 fue significativamente menor en el grupo Tocilizumab más la atención estándar en comparación con los que recibieron placebo más la aplicación de la atención estándar. En este caso, los pacientes que pueden beneficiarse de Tocilizumab que tienen una enfermedad moderada o grave, donde Tocilizumab pueda aumentar el potencial de los antivirales y los glucocorticoides, en el grupo Tocilizumab en un 55,4%, y en un 67,2% del grupo placebo que, además, recibieron dexametasona concomitante, donde se observó un mayor beneficio del Tocilizumab que con placebo (Salama et al., 2021).

La investigación de Wei et al. (2021), en su revisión sistemática y metaanálisis incluyó 25 publicaciones, dando un total de 10 201 pacientes en 25 publicaciones distintas, junto con el metaanálisis efectuado, reveló que el grupo de Tocilizumab, tuvo una mejoría en relación al grupo control, lo que puede sugerir la eficacia del tratamiento con Tocilizumab para COVID-19, esto también se basó en la necesidad de la utilización de la ventilación mecánica, y se encontró, que el tratamiento con Tocilizumab redujo significativamente la necesidad de ventilación mecánica, asociando a Tocilizumab con una menor probabilidad de requerir una ventilación invasiva, y en pacientes graves con COVID-19, la administración de Tocilizumab se correlaciona con un pronóstico notablemente mejor, concluyendo así que Tocilizumab beneficia a los pacientes con COVID-19 en estado crítico.

Hueda et al. (2021), llevaron a cabo un trabajo descriptivo, realizado en el hospital III Daniels Alcides Carrión

en la ciudad de Tacna, Perú, donde se evaluaron 480 historias clínicas de pacientes hospitalizados por neumonía secundaria a SARS CoV-2; 24 pacientes fueron tratados con Tocilizumab, entre estos la mediana de tiempo entre la presentación de síntomas y hospitalización fue de 7 días. Un total de 21 (87,5%) pacientes presentaron mejoría clínica y 3 (12,5%) fallecieron, el 66,6% de pacientes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, requiriendo todos ellos ventilación mecánica con una mediana de estancia con ventilación mecánica de 8,5 días, donde Tocilizumab fue administrado con una mediana de 12,5 días desde del inicio de los síntomas y 4,5 días después de la hospitalización. El total de los pacientes presentaba SDRA y la mediana de PaO₂/FiO₂ de 159,2 al momento de la administración de Tocilizumab.

Al día 3 y 10, después de la administración de Tocilizumab, mostraron una disminución del recuento de leucocitos, incrementó el porcentaje de linfocitos y disminución de la proteína C reactiva. Se observó una mortalidad de 12,5% y mejoría clínica en la escala de mejoría clínica (SOC) en la mayoría de los pacientes luego de 10 días tras la administración de Tocilizumab, haciendo que la mortalidad reportada en aquellos pacientes que lo recibieron fuera relativamente más baja e incluso en aquellos que ingresaron con ventilación mecánica invasiva. Finalmente, luego de la administración de Tocilizumab la mortalidad reportada fue baja y la mayoría de los pacientes mejoraron.

CONCLUSIONES

Con base en la revisión bibliográfica realizada, se concluye que del 100% de estudios revisados que suman un total de 9 artículos, el 88.8% (8 artículos), no tienen evidencia que respalde el uso de Tocilizumab en pacientes con SDRA grave causado por COVID-19, ya que, si bien en algunos estudios, Tocilizumab podría estar relacionado con la disminución de la letalidad, en los estudios revisados, en los que se estudió a pacientes que recibieron Tocilizumab, se encontró que dicho medicamento no brindó beneficios adicionales. Esto se puede apreciar en los resultados y conclusiones brindadas por cada artículo, en los que los pacientes que recibieron Tocilizumab como el grupo control se mantuvieron con un porcentaje similar, no llegando a tener una diferencia significativa, por lo tanto, se llegó a la conclusión de que Tocilizumab no brinda un beneficio adicional a pacientes con SDRA causado por COVID-19. Por esta razón, se debe suspender la recomendación sobre la administración de este medicamento hasta que exista mayor certeza y mayor evidencia sobre el uso de Tocilizumab y su relación con la disminución de la letalidad en pacientes con SDRA grave por COVID-19.

La población estudiada para la valoración de la eficacia de Tocilizumab con la disminución de la letalidad, de alguna manera, estuvo sesgado, esto debido a que los pacientes que recibieron Tocilizumab, recibieron medicamentos adjuntos lo que pudo comprometer los resultados y no tener una evidencia exacta para la valoración del mismo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declararon que no tienen ningún conflicto de interés

REFERENCIAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (AEMPS, 2021). *Roactemra*. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/08492003/FT_08492003.html#6-datos-farmac-uticos
- González- Costa, M. y Padrón, A. (2019). La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 18(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000100030
- Hermine, O., Mariette, X., Tharoux, P.-L., Resche-Rigon, M., Porcher, R., Ravaud, P., Bureau, S., Dougados, M., Tibi, A., Azoulay, E., Cadranel, J., Emmerich, J., Fartoukh, M., Guidet, B., Humbert, M., Lacombe, K., Mahevas, M., Pene, F., Pourchet-Martinez, V., & Schlemmer, F. (2021). Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 32. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
- Huan Lan, S., Cheng Lai, C., Ting Huang, H., Peng Chang, S., Chin Lu, L. y Ren Hsueh, P. (Septiembre de 2020). Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(3), 1-7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920302867?via%3Dihub>
- Hueda Zavaleta, M., Bardales Silva, F., Copaja Corzo, C., Flores Palacios, R., Barreto Rocchetti, L. y Córdova Tejada, E. (2021). Tratamiento con Tocilizumab en COVID-19 crítico: Reporte de un centro hospitalario [Breve]. *ACTA MEDICA PERUANA*, 38(2). <https://doi.org/10.35663/amp.2021.382.1919>
- Matthay, M., Zemans, R., Zimmerman, G., Arabi, Y., Beitler, J., Mercat, A., Adrienne, Randolph & Calfee, C. (2019). Acute respiratory distress syndrome. *Nature reviews disease primers*. <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0069-0>
- Lan, S. H., Lai, C. C., Huang, H. T., Chang, S. P., Lu, L.-C. & Hsueh, P. R. (2020). Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(3), 106103. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106103>
- Observatorio Social del Ecuador. (septiembre 2022). *Monitoreo del coronavirus covid-19 en Ecuador*. <https://www.covid19ecuador.org/ecuador>
- Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020) *Coronavirus*. https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
- Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W., Kramer, B., Neidhart, J., Criner, G., Kaplan-Lewis, E., Baden, R., Pandit, L., Cameron, M., García-Díaz, J., Chávez, V., Mekebek-Reuter, M., Lima de Menezes, F., Shah, R., González-Lara, M., Assman, B. Freedman, J. & Mohan, S. (17 de Diciembre de 2020). Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 7(384), 20-30. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2030340>
- Salvarani, C., Dolci, G., Massari, M., Merlo, D. F., Cavuto, S., Savoldi, L., Bruzzi, P., Boni, F., Braglia, L., Turrà, C., Ballerini, P. F., Sciascia, R., Zammarchi, L., Para, O., Scotton, P. G., Inojosa, W. O., Ravagnani, V., Salerno, N. D., Sainaghi, P. P. & Brignone, A. (2021). Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 24. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>
- Sheppard, M., Laskou, F., Stapleton, P., Hadavi, S., y Dasgupta, B. (2017). Tocilizumab (Actemra). <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1316909>
- Toniati, P., Piva, S., Cattalini, M., Garrafa, E., Regola, F., Castelli, F., Franceschini, F., Airò, P., Bazzani, C., Beindorf, E.-A., Berlendis, M., Bezzi, M., Bossini, N., Castellano, M., Cattaneo, S., Cavazzana, I., Contessi, G.-B., Crippa, M., Delbarba, A. & De Peri, E. (2020). 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*, 19(7), 102568. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>
- Tleyjeh, I. M., Kashour, Z., Damlaj, M., Riaz, M., Tlayjeh, H., Altannir, M., Altannir, Y., Al-Tannir, M., Tleyjeh, R., Hassett, L. & Kashour, T. (2021). Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), 215–227. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.03>
- Wei, Q., Lin, H., Wei, R.-G., Chen, N., He, F., Zou, D.-H. & Wei, J.-R. (2021). Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00857-w>

Zhang, C., Wu, Z., Wen, J., Zhao, H. & Qiang Wang, G. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5), 1-6. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920301047?via%3Dihub>