

UTILIZACIÓN PRECOZ DE TOCILIZUMAB EN PACIENTES INTERNADOS CON COVID-19 GRAVE Y CRÍTICA: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

MARTÍN SALAZAR^{1,2}, ANA N. VARELA BAINO³, SOLEDAD GONZÁLEZ³, VERÓNICA GONZÁLEZ MARTÍNEZ³, TERESA VARELA³, LORENA REGAIRAZ⁴, KARINA TORRES³, NICOLÁS KREPLAK³, ELISA ESTENSSORO^{1,3}

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, ²Hospital Interzonal General de Agudos General San Martín de La Plata, ³Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, ⁴Hospital Interzonal de Agudos Esp. en Pediatría Sor María Ludovica, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Ana N. Varela Baino, Escuela de Gobierno en Salud Floreal Ferrara, Calle 4 N° 962, esq. 51, 1900 La Plata, Buenos Aires, Argentina

E-mail: anavarelabaino@gmail.com

Recibido: 21-X-2022

Aceptado: 29-XI-2022

Resumen

Introducción: El objetivo principal del estudio fue evaluar la mortalidad en los pacientes con COVID-19 graves y críticos, que recibieron tocilizumab (TCZ) -un antagonista monoclonal del receptor de IL-6- de forma temprana vs. tardía.

Métodos: Cohorte retrospectiva multicéntrica de pacientes >18 años internados con COVID-19 desde el 1/7/2021-1/8/2022, con 5-7 puntos de gravedad inicial (GI) según Escala de la OMS. Se consideró administración temprana o tardía a la infusión de TCZ \leq ó $>$ a 48 h del ingreso. Las variables de resultado fueron mortalidad a 28 días y cambio de la GI. Los factores relacionados con la mortalidad fueron evaluados con regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 266 pacientes, 159(60%) varones; edad 58(\pm 15); con hipertensión arterial (43%), obesidad (37%) y diabetes (27%); 70 presentaban GI = 5 (oxígeno suplementario), 143 GI = 6 (ventilación no invasiva o cánula nasal de alto flujo) y 53 GI = 7 (ventilación mecánica invasiva). La mortalidad a 28 días fue 42%, asociada independientemente a: edad, obesidad, GI, días entre la internación y administración del TCZ, y días entre la fecha de inicio de síntomas y el TCZ. La mortalidad para GI 5, 6 y 7 fue 26%, 39% y 72%, respectivamente; 76% y 62% de los pacientes permanecieron estables o mejoraron la GI a los días 3 y 7 de la infusión de TCZ. La mortalidad a 28 días fue 39% (TCZ temprano) vs. 57% (TCZ tardío); $p = 0.02$; HR = 0.63[0.41-0.99, $p = 0.05$].

Discusión: Estos resultados apoyan la administración temprana de TCZ en pacientes con COVID-19 grave y crítica.

Palabras clave: tocilizumab, COVID-19, antagonista del receptor de IL-6, SARS-CoV-2

Abstract

Early use of tocilizumab in hospitalized patients with severe and critical COVID-19 in the Province of Buenos Aires: a multicentric study

Introduction: Tocilizumab (TCZ), an IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody is warranted in severe and critically-ill COVID-19 patients. The objective was to evaluate 28-day mortality of patients with severe or critical COVID-19 treated with early vs delayed TCZ.

Methods: Multicenter, retrospective cohort study including patients >18 years hospitalized between 7/1/2021-8/1/2022 with confirmed COVID-19, with 5, 6 and 7 points of WHO Ordinal Initial Severity Scale [SS]. Early or late administration was considered if TCZ was administered before or after 48 hours from admission. Outcomes were 28-day mortality and change of SS. Factors related to 28-day mortality were evaluated with Cox regression.

Results: 266 patients were included, 159(60%) male; aged 58(\pm 15); frequent comorbidities were hypertension (42%), obesity (37%) and diabetes (27%). Seventy patients

had a SS = 5 (Supplemental O₂), 143 had SS = 6 (NIV/HFNC), and 53 had SS = 7 (IMV). 28-day mortality was 42% (112/266); predictors were age, obesity, higher SS, days between hospitalization and TCZ administration, and fewer days between symptoms onset and TCZ. Mortality of SS 5, 6 and 7 was 26%, 39% and 72% respectively. Compared with baseline SS points, 76% and 62% of patients remained stable or improved on days 3 and 7 since TCZ administration. 28-day mortality was lower when TCZ was administered before 48 hours (39% vs 57%; $p = 0.02$; HR = 0.63; [0.41-0.99, $p = 0.05$]).

Discussion: This study supports the early use of TCZ in patients with severe or critical COVID-19.

Key words: tocilizumab, COVID-19, anti-interleukin-6 receptor, SARS-CoV-2

PUNTOS CLAVE

- El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor de IL-6, recomendado por la OMS y diversas guías de manejo para pacientes con COVID-19 grave-crítica. Sin embargo, todavía no se ha establecido claramente el momento óptimo para su administración.
- En este estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva, realizado en hospitales públicos en la provincia de Buenos Aires, presentamos datos de 266 pacientes con COVID-19 grave y crítica que apoyan el uso de tocilizumab dentro de las 48 horas de internación, ya que reduce la mortalidad en un 38%.

La enfermedad COVID-19, causada por el SARS-CoV-2 fue declarada pandemia en marzo de 2020, y hasta octubre de 2022 ha ocasionado 6 573 407 muertes a nivel global y 129 970 en Argentina¹.

La COVID-19 grave y crítica se ha asociado a una respuesta inflamatoria exagerada con un aumento de las concentraciones de interleucina 6 (IL-6), que junto con otras citoquinas como IL-1 β y IL-8 tendrían un rol significativo en el daño pulmonar agudo. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria con diversos roles en la respuesta inflamatoria aguda a diferentes infecciones y otros estados inflamatorios, por lo que el

bloqueo del receptor de la IL-6 podría ser beneficioso. Esto generó la búsqueda de tratamientos que pudieran frenar la respuesta inflamatoria exacerbada^{2,3}.

El tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor de IL-6, autorizado en Argentina para el tratamiento de la artritis reumatoidea y artritis idiopática juvenil⁴. Desde el inicio de la pandemia el tocilizumab fue considerado un candidato para el manejo de la tormenta de citoquinas, siendo incluido para su uso en las guías de manejo de pacientes COVID-19 graves en varios países. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos fueron contradictorios, probablemente por los distintos criterios de inclusión utilizados⁵⁻¹¹.

El 6 de julio de 2021, la Organización Mundial de la Salud actualizó sus recomendaciones terapéuticas, incorporando a los inhibidores del receptor de IL-6 en los pacientes graves o críticamente enfermos con COVID-19^{12,13}. Actualmente el TCZ cuenta con recomendaciones de distintos organismos nacionales e internacionales a favor de su uso para el manejo de los pacientes con COVID-19 grave¹⁴⁻¹⁷. Y aunque su uso se encuentra recomendado, todavía no se ha establecido claramente el momento óptimo de administración^{6,18-21}.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la mortalidad de los pacientes en los que se administró TCZ dentro de las 48 horas del ingreso hospitalario en relación con la administración luego de las 48 horas.

Materiales y métodos

El presente es un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico, observacional efectuado en la provincia de Buenos Aires, que incluyó pacientes adultos mayores de 18 años internados en forma consecutiva, con COVID-19 confirmada mediante RT-PCR para SARS CoV-2, desde el 1 de julio de 2021 hasta el 1 de agosto de 2022, y con al menos 28 días de seguimiento desde la aplicación del TCZ. En la provincia de Buenos Aires este medicamento se encuentra disponible desde julio de 2021, para su aplicación en personas que padecen COVID-19 con indicaciones específicas, con la firma de consentimiento informado por parte del paciente y debiendo completarse un registro de datos sobre seguridad y eficacia. La dosis recomendada fue una dosis única de 8 mg/kg vía intravenosa a administrar en 60 minutos. Dosis máxima 800 mg.

La gravedad de la COVID-19 se evaluó con la escala de 8 puntos propuesta por la OMS, al ingreso al estudio, antes de la administración de TCZ -día 1-, y a los días 3, 7, y 28²². La escala se compone de los siguientes puntos:

1. No internado sin ninguna limitación
2. No internado con actividad limitada o soporte de oxígeno domiciliario
3. Internado sin necesidad de oxígeno pero que no requiere cuidados médicos continuos
4. Internado sin oxígeno pero que requiere cuidados médicos continuos
5. Internado con oxígeno suplementario
6. Internado con ventilación mecánica no invasiva (VNI) o cánula de oxígeno de alto flujo (CAFO)
7. Internado con ventilación mecánica invasiva (VMI) u oxigenación a través de membrana extracorpórea (ECMO)
8. Fallecido

La administración de TCZ se efectuó a solicitud del médico tratante, a través de un procedimiento centralizado en la Dirección Provincial de Hospitales. De acuerdo con las normas establecidas por el Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires para la administración del TCZ, fueron incluidos los pacientes que cumplían con:

*Enfermedad por COVID-19 CRÍTICA (estadios 6 y 7 de la escala de gravedad de la OMS) confirmada por laboratorio (o contacto estrecho de caso confirmado) que incluye: 1-Deterioro respiratorio progresivo con requerimiento de VMI, VNI o CAFO (> 0.4 fracción inspirada de oxígeno (FiO_2)/30 l/min de flujo de oxígeno), o 2-Disfunción cardiovascular con requerimiento de vasopresores o 3-Requerimiento de ECMO. Se recomendó priorizar pacientes con internación reciente, dentro de las 72 horas de ingreso hospitalario o ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) en las últimas 24 horas.

*Enfermedad por COVID-19 GRAVE confirmada por laboratorio, que presenten contraindicación para recibir suero equino hiperinmune o falta de respuesta al mismo, respuesta luego de 48 horas de última administración o falta de disponibilidad y presenten las siguientes condiciones: 1. Internación reciente, dentro de las 96 horas de ingreso hospitalario. 2. Requerimiento de oxígeno en rápido aumento con máscara con reservorio a 15 l/min. 3. PCR ≥ 75 mg/L (criterio no excluyente en caso de no disponibilidad).

De acuerdo a las mismas normas, fueron excluidos los pacientes con puntuación de la escala de gravedad de la OMS ≤ 4 ; antecedente de hipersensibilidad al TCZ; o con riesgo inminente de muerte por COVID-19 (pacientes con cuadro de extrema gravedad, en las que las posibilidades de supervivencia son escasas, de acuerdo con el juicio clínico de su médico/a tratante)²³.

Teniendo en cuenta la gravedad de la COVID-19 al momento de la administración del TCZ, la cohorte fue estratificada en 3 grupos excluyentes entre sí: escala de OMS 5, 6 y 7.

Los datos fueron recolectados prospectivamente por medio de un formulario especialmente diseñado para tal fin. Se registraron características epidemiológicas: edad, sexo biológico, presencia y tipo de comorbilidad. Las siguientes comorbilidades fueron registradas: diabetes; hipertensión arterial; enfermedad cardiovascular estructural, definida como historia de infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedad coronaria, revascularización coronaria, historia de enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica, insuficiencia cardíaca o antecedentes de cualquier otra lesión estructural cardíaca; obesidad; tabaquismo; enfermedad pulmonar crónica; inmunodeficiencia (primaria o secundaria); antecedentes de cáncer o quimioterapia; insuficiencia renal crónica; enfermedad hepática crónica; otras (Material Suplementario, S1).

Se registraron fechas de: inicio de los síntomas, diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, internación, ingreso a la UTI, inicio de la ventilación mecánica, fallecimiento a los 28 días, y alta hospitalaria.

Adicionalmente, se registraron tratamientos concomitantes: Heparina, suero equino hiperinmune (CoviFab), plasma de convaleciente COVID-19 y corticoides (tipo, dosis y duración del tratamiento).

Variable de resultado primaria: Mortalidad a los 28 días

Variable de resultado secundaria: Cambio en la escala de gravedad consistente en mejoría o estabilidad: disminución ≥ 1 punto o sin cambios y empeoramiento: aumento ≥ 1 punto

Tiempo de administración del TCZ: Se consideró administración temprana si la infusión de TCZ se iniciaba dentro de las 48 h desde la internación y tardía si era luego de este período.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como media y desvío estándar (DS) o como mediana y rango intercuartil (IQR) y comparadas con test de T o pruebas no paramétricas según corresponda. Las categóricas fueron expresadas como n y porcentaje y comparadas con Chi2. Se estimó supervivencia a 28 días de la administración de TCZ. Se construyeron curvas de Kaplan-Meier dividiendo la cohorte por gravedad inicial y por la administración temprana vs. tardía del TCZ. Los factores relacionados con la mortalidad a 28 días fueron evaluados con regresión de Cox y expresados como *hazard ratio* (HR) e intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se utilizó un modelo

de regresión condicional escalonada hacia adelante con inclusión de las variables con $p < 0.10$ en el análisis univariado. Se consideró significativo $p < 0.05$ (dos colas). Los análisis estadísticos se efectuaron con el software SSPS.

Aspectos éticos

Consentimiento informado para la administración de TCZ y participación en el estudio

El consentimiento informado de este estudio está asociado al consentimiento informado que firma el paciente si se le administra TCZ. El profesional a cargo solicitó, además, el consentimiento para el uso de los datos de su enfermedad exclusivamente con fines científicos y aclarando que se le garantiza el anonimato, pues no se incluyen datos que permitan identificarlo. Se explicó a los pacientes que la negativa a este segundo consentimiento no modificaba la posibilidad de recibir TCZ.

Los datos fueron anonimizados mediante el siguiente procedimiento: se utilizó el número de identificación personal y se creó un nuevo número de referencia para la identificación de cada individuo. El número de referencia no está asociado con ninguna información personal. Además, el resto de las variables seleccionadas no hacen posible la identificación de individuos particulares.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Bioética Central de la provincia de Buenos Aires (Acta-2022-35324974-GDEBA-CECMSALGP).

Resultados

En el periodo mencionado fueron analizados 280 pacientes internados que recibieron TCZ en hospitales públicos de la provincia de Buenos Aires; de los que 266 contaban con los datos necesarios para su inclusión (Fig. 1).

Del total de pacientes, 159 eran varones (59.8%); la edad media fue 58 ± 15 años; las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (42.5%), obesidad (37.2%) y diabetes (26.7%) (Tabla 1). En el momento de la indicación del TCZ, 70 (26.3%) pacientes con gravedad inicial 5 (requerimiento de oxígeno suplementario), 143 (53.8%) con gravedad inicial 6 (VNI o CAFO) y 53 (19,9%) con gravedad inicial 7 (VMI).

La mortalidad global a 28 días fue 42.1% (112/266). En la Tabla 1 se presentan los factores que se asociaron a la mortalidad global: edad ($p < 0.001$), obesidad ($p = 0.017$), puntaje de la escala de gravedad inicial ($p < 0.001$), cantidad de días entre la internación y la administración de TCZ ($p = 0.026$) y menor cantidad de días entre la fecha de inicio de síntomas y el TCZ ($p = 0.033$).

La mortalidad se incrementó con el aumento de la escala de gravedad inicial, 25.7% para

Figura 1 | Flujo de los pacientes



Tabla 1 | Comparación de las características de la población según si sobrevivieron o fallecieron a los 28 días de la administración de tocilizumab

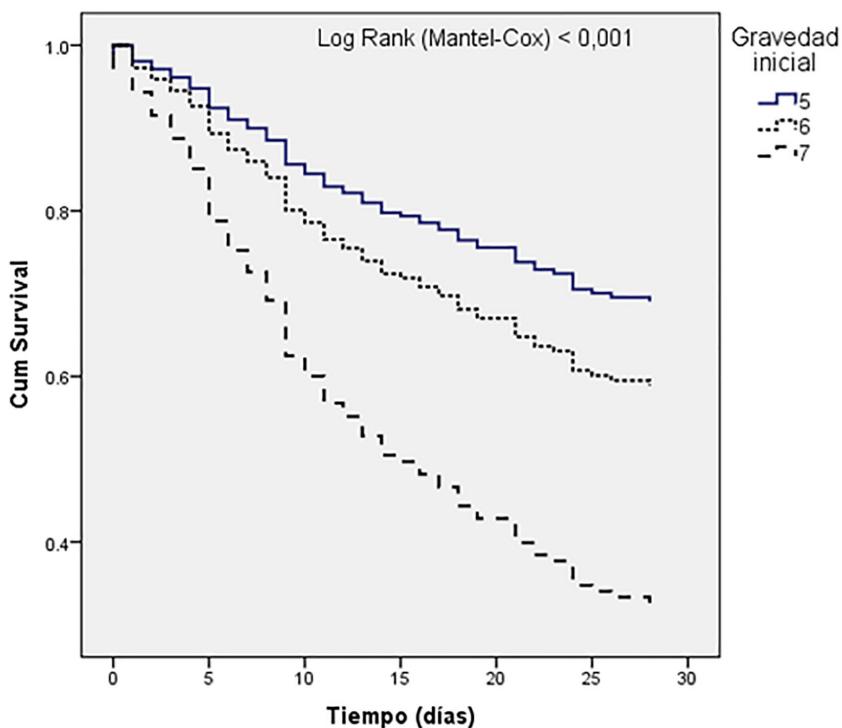
	Sobrevivientes n 154	Fallecidos n 112	Total n 266	p
Sexo masculino	93 (60.4)	66 (58.9)	159 (59.8)	0.810
Edad. años	55 ± 15	61 ± 15	58 ± 15	< 0.001
Diabetes	38 (24.7)	33 (29.5)	71 (26.7)	0.383
Hipertensión arterial	60 (39.0)	53 (43.7)	113 (42.5)	0.173
Enfermedad cardiovascular	15 (9.7)	15 (13.4)	30 (11.3)	0.352
Obesidad	48 (31.2)	51 (45.5)	99 (37.2)	0.017
EPOC	12 (7.8)	10 (8.9)	22 (8.3)	0.740
Gravedad inicial*				< 0.001
5	52 (33.8)	18 (16.9)	70 (26.3)	
6	87 (56.5)	56 (50.0)	143 (53.8)	
7	15 (9.7)	38 (33.9)	53 (19.9)	
Días internación - administración TCZ	2.5 ± 2.4	3.1 ± 2.6	2.7 ± 2.5	0.026
Días FIS - administración TCZ	9.1 ± 3.7	8.1 ± 3.7	8.9 ± 3.7	0.033
Dexametasona (6-8 mg)	141 (91.6)	95 (84.4)	236 (88.7)	0.086
Plasma	2 (1.3)	4 (3.6)	6 (2.3)	0.454
Vacunación previa	45 (28.8)	33 (28.0)	78 (28.5)	0.873
Administración TCZ ≤ 48 h	132 (86.8)	85 (75.9)	217 (82.2)	0.022

TCZ: tocilizumab; FIS: fecha de inicio de síntomas; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

*Puntaje de gravedad según la escala de gravedad de la OMS

Las variables categóricas son expresadas como n y porcentaje y comparadas con test de χ^2 , las variables continuas son expresadas como media ± desvío estándar y comparadas con test de "t" para muestras independientes.

Figura 2 | Curvas de supervivencia ajustadas por edad y presencia de obesidad (n = 266)



gravedad 5, 39.2% para gravedad 6 y 71.7% para gravedad 7. La Figura 2 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier ajustadas por edad y presencia de obesidad.

Fueron reevaluados al tercer día 199 (74.8%) pacientes y al séptimo día 178 (66.9%). Respecto a la condición basal al 3er día de la infusión de TCZ permanecían estables o habían mejorado 76.4%. Al 7mo día, permanecían estables o habían mejorado 62.4%. En la Tabla 2 se observan los cambios de estado de acuerdo con los grados de gravedad inicial.

En 264 (99.2%) pacientes se registró el tiempo desde la fecha de internación a la administración del TCZ. En 217 (82.2%) se administró antes de la 48 h de la internación y en 47 (17.8%) en forma más tardía. La mortalidad a los 28 días fue significativamente menor en quienes habían recibido TCZ antes de las 48 h (39.2% vs. 57.4%; $p = 0.022$); con un 38% de reducción de riesgo comparado con quienes lo recibieron después de las 48 h (HR no ajustado 0.624; IC95% = 0.405-0.963, $p = 0.033$; HR ajustado 0.634; [0.405-0.994, $p = 0.047$]). (Fig. 3 y Tabla 3).

Tabla 2 | Cambios en la escala de gravedad al 3º y 7º día de la administración de tocilizumab de acuerdo a la gravedad inicial

	3er día			7mo día		
	5 n 47	6 n 110	7 n 42	5 n 39	6 n 98	7 n 41
Mejor/estable	29 (61.7)	84 (76.4)	39 (92.9)	24 (61.5)	56 (57.2)	31 (75.6)
Empeoramiento	18 (38.3)	26 (23.6)	3 (7.1)	15 (38.5)	42 (42.9)	10 (24.4)

Mejor/estable: diferencia ≤ 1 o sin cambios, empeoramiento: diferencia ≥ 1 . Datos expresados como n y (porcentaje)

Figura 3 | Curvas de supervivencia según la administración temprana o tardía del tocilizumab ajustado por edad, obesidad y gravedad inicial

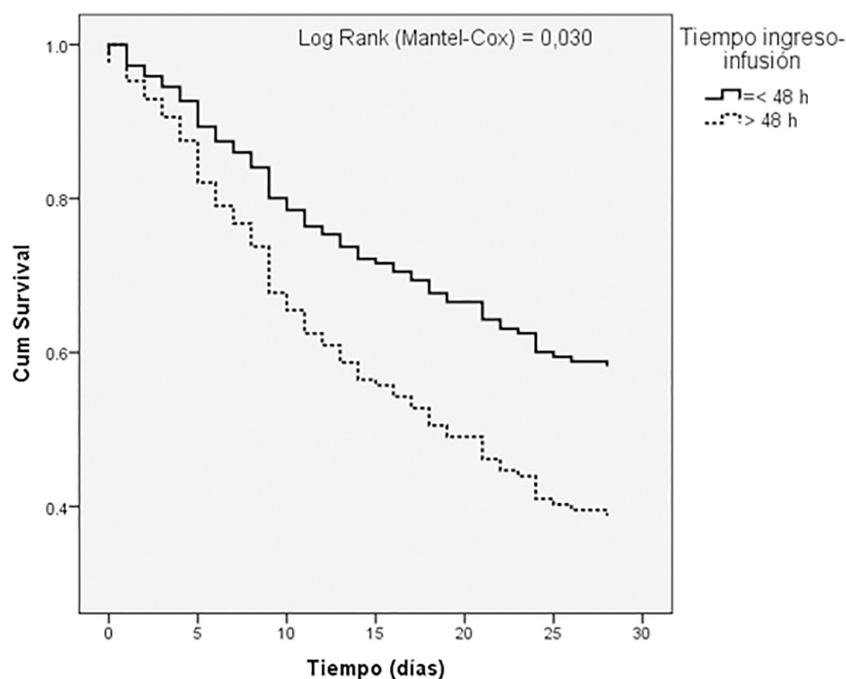


Tabla 3 | Estimación de los HR (hazard ratio) de mortalidad a los 28 días por modelos de regresión de Cox

	B	SE	Sig.	HR	IC95.0%
Administración de TCZ ≤ 48h	-0.455	0.229	0.047	0.634	0.405-0.994
Edad	0.018	0.007	0.010	1.018	1.004-1.032
Obesidad	0.429	0.194	0.027	1.535	1.050-2.244
Gravedad 5*			0.000		
Gravedad 6*	0.361	0.278	0.194	1.435	0.832-2.475
Gravedad 7*	1.155	0.295	0.000	3.176	1.782-5.659

TCZ: tocilizumab

*Puntaje de gravedad según la escala de gravedad de la OMS

Discusión

En este estudio multicéntrico observacional se analizaron 266 pacientes con COVID-19 grave/crítico (estadio 5-6-7) que recibieron TCZ en 53 hospitales públicos en la provincia de Buenos Aires. El principal resultado fue que la administración de TCZ de forma temprana -dentro de las 48 horas de la internación- se asoció a una reducción de la mortalidad del 38% (Material Suplementario, S2).

La mortalidad global observada fue del 42.1%, que fue mayor que la observada en el grupo que recibió TCZ en los estudios controlados aleatorizados, situada dentro de un rango de 10 a 31%⁶⁻⁹. La mayor mortalidad observada en nuestro estudio podría ser atribuida a una mayor proporción de pacientes con soporte crítico (19.9% VMI, 53.8% VNI o CAFO).

El estudio RECOVERY (n = 2022, mortalidad 31%) incluyó 41% de individuos con requerimientos de VNI y 13% en ventilación mecánica; otro estudio, realizado en 9 países de Europa y América del Norte (n = 294, mortalidad 19%) no incluyó pacientes en ventilación mecánica, y 62% de los pacientes correspondían a categorías 2-3-4 OMS; y finalmente, un estudio realizado en los Países Bajos (n = 174, mortalidad 12%) excluyó pacientes en VMI; con solo 23% en CAFO/VNI^{6, 9, 20}. Sin embargo, el estudio REMAP-CAP (n = 353, mortalidad 27%), incluyó 29% de casos en ventilación mecánica⁷. Es de remarcar que el estudio mencionado evaluó la mortalidad a los 21 días, a diferencia de la mayoría de los trabajos -incluyendo el nuestro- que refieren la mortalidad a los 28 días. Adicionalmente, es importante señalar que la mortalidad en el distrés respiratorio por cual-

quier causa, la sepsis y el shock séptico es más elevada en América Latina que la informada en EE.UU. y Europa^{24, 25}. Los resultados de la utilización de TCZ en países de bajos y medianos ingresos, semejantes a la Argentina, han sido muy variables. Por ejemplo, en Rumania (n = 221, 66% de pacientes con escala de gravedad 6-7) la mortalidad fue 11.3%; en la India (n = 269, 14% de pacientes en ventilación mecánica y 37% con VNI) la mortalidad fue 52.3%; y en Turquía (n = 39, con 45.9% de pacientes en ventilación mecánica), la mortalidad fue 25.6%^{19, 26, 27}.

Otros factores independientes asociados a mortalidad en nuestro estudio fueron la edad, la gravedad inicial, y la obesidad coincidiendo con la literatura sobre factores de riesgo de mortalidad en COVID-19^{19, 26-30}. Un estudio realizado en un centro privado de Argentina no encontró asociación entre el uso de TCZ y mortalidad ni mejora en la gravedad clínica de los pacientes, pero sí con un descenso en los marcadores de inflamación y una tendencia a disminuir los días de internación hospitalaria³¹.

Otra causa de resultados diferentes entre los estudios, además de la gravedad inicial, podría deberse a los diferentes momentos de administración del TCZ^{5, 20}. El estudio REMAP-CAP que demostró beneficio del TCZ en términos de mortalidad, incluyó sólo pacientes en UTI dentro de las 24 h del ingreso, con necesidad de soporte ventilatorio y/o hemodinámico. A su vez, el estudio RECOVERY -ya mencionado- incluyó pacientes graves o críticos que fueron aleatorizados para recibir TCZ dentro de las 48 h del

ingreso. En nuestro estudio observamos una reducción del 38% de la mortalidad a los 28 días en quienes habían recibido TCZ antes de las 48 h, comparado con quienes lo recibieron más tardíamente; este resultado es similar a lo reportado por los ensayos clínicos^{6, 7}. En cambio, otros estudios que administraron TCZ de forma más temprana en el curso de la enfermedad, teniendo como punto de partida el inicio de los síntomas, no encontraron beneficios³²⁻³⁵. Se hipotetizó entonces, que existe una ventana de tiempo para los inhibidores de la IL-6 durante la cual serían más beneficiosos. Esta ventana se podría correlacionar con un tiempo justo antes o justo después del deterioro clínico, cuando la disfunción orgánica se encuentra en desarrollo, y potencialmente resultaría más reversible. La mayoría de los ensayos analizaron el intervalo entre el inicio de los síntomas y la aleatorización; otros estudios analizaron a partir del inicio de la administración de corticosteroides. Es posible que el inicio del deterioro clínico fuera más importante para definir el período de máxima eficacia del uso de antagonistas IL-6^{10, 21, 36, 37}.

Este estudio presenta varias limitaciones: el diseño observacional y la falta de grupo control, lo que no permite calcular la eficacia de la terapéutica. Adicionalmente, este estudio se efectuó solamente en hospitales públicos; podría ocurrir que la utilización de TCZ en clínicas y hospitales privados se asociara a resultados diferentes. La no asignación aleatoria de la intervención, inherente a la naturaleza observacional del estudio. Otra limitación es el diferente número de pacientes que recibieron TCZ de forma temprana vs. tardía.

En conclusión, este estudio brinda datos que sostienen la administración de TCZ dentro de las 48 h desde la internación en los pacientes con COVID-19 grave o crítico.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Agradecimientos: A Magdalena Datri, Evangelina Datri, Matías Quiroga, Carla Schumacher, Ana Onofri, María Laura Cueva Rey, Marina Zambrini, Úrsula Pontieri, Soledad Martínez López, Pamela Silva, Jessica Laura Scalzo, Cristina Miglioranza, Antonella Ciappina, Antonella Bobatto, Víctor Pebe, Diego Mirra y Carlos Cuchetti por su valioso aporte a este estudio.

Bibliografía

1. Coronavirus updates. 2022. En: <https://www.worldometers.info/>; consultado octubre 2022.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 324: 782-93.
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844-7.
4. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), 2015. En: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2015/Dispo_7858-15.pdf; consultado septiembre 2022.
5. Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 655-64.
6. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 1637-45
7. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 1491-502.
8. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384: 20-30.
9. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2021; 47: 1258-70.
10. Rubio-Rivas M, Forero CG, Mora-Luján JM, et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2021; 41: 884-906.
11. Malgie J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in Coronavirus Disease 2019 patients treated with Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 742-9.
12. World Health Organization. 2021. The WHO recom-

- mends life-saving interleukin-6 receptor blockers for COVID-19 and urges producers to join efforts to rapidly increase access. En: <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-who-recommends-life-saving-interleukin-6-receptor-blockers-for-covid-19-and-urges-producers-to-join-efforts-to-rapidly-increase-access>; consultado septiembre 2022.
13. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2021; 326: 499-518.
 14. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2021. En: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>; consultado agosto 2022.
 15. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, et al. Recomendaciones de la IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas) sobre el tratamiento y el manejo de pacientes con COVID-19. En: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>; consultado agosto 2022.
 16. Saúl P, Chediack V, Sabater L, y col. Comité de Infectología Clínica, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Pautas preliminares para el uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19. *RATI* 2021; 38: e781.16072021.
 17. Sociedad Argentina de Infectología. Terapia para SARS-CoV-2. 25 de febrero de 2021. En: <https://www.sadi.org.ar/centros-de-formacion-en-infectologia/itemlist/tag/CORONAVIRUS>; consultado agosto 2022.
 18. Cardona-Pascual I, Berlana D, Martínez-Valle F, Company-Herrero D, Montoro-Ronsano JB. Effect of tocilizumab versus standard of care in adults hospitalized with moderate-severe COVID-19 pneumonia. *Med Clin (Barc)* 2022; 158: 301-7.
 19. Radulescu A, Istrate A, Muntean M. Treatment with Tocilizumab in Adult Patients with Moderate to Critical COVID-19 Pneumonia: A Single-Center Retrospective Study. *Int J Infect Dis* 2022; 117: 1-7.
 20. Rutgers A, Westerweel PE, van der Holt B, Postma S, van Vonderen MGA, Piersma DP, et al. Timely administration of tocilizumab improves outcome of hospitalized COVID-19 patients. *PLoS One* 2022; 17: 1-13.
 21. Kawamata T, Tanino Y, Nikaido T, Minemura H, Sato Y, Togawa R, et al. Clinical effect of early administration of tocilizumab following the initiation of corticosteroid therapy for patients with COVID-19. *J Infect Chemother* 2022; 28: 1639-44
 22. Rubio-Rivas M, Mora-Luján JM, Formiga F, et al. SEMI-COVID-19 Network. WHO Ordinal Scale and Inflammation Risk Categories in COVID-19. Comparative Study of the Severity Scales. *J Gen Intern Med* 2022; 37: 1980-7.
 23. Ministerio de Salud. Gobierno de la Provincia de Buenos Aires. 3 de noviembre de 2021. En: <https://portal-coronavirus.gba.gob.ar/docs/protocolo/Protocolo%20COVID-19.pdf>; consultado abril 2022.
 24. Laffey JG, Madotto F, Bellani G, et al. Geo-economic variations in epidemiology, patterns of care, and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 627-38.
 25. Estenssoro E, Kanoore Edul VS, Loudet CI, et al. SATISEPSIS Investigators. Predictive Validity of Sepsis-3 Definitions and Sepsis Outcomes in Critically Ill Patients: A Cohort Study in 49 ICUs in Argentina. *Crit Care Med* 2018; 46: 1276-83.
 26. Gokhale Y, Mehta R, Kulkarni U, et al. Tocilizumab improves survival in severe COVID-19 pneumonia with persistent hypoxia: a retrospective cohort study with follow-up from Mumbai, India. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 241.
 27. Ercan S, Ergan B, Özüyüç SS, et al. Clinical Predictors of Response to Tocilizumab: A Retrospective Multicenter Study. *Türk Thorac J* 2022; 23: 225-30.
 28. Sánchez-Montalvá A, Sellarés-Nadal J, Espinosa-Pereiro J, y col. Early outcomes in adults hospitalized with severe SARS-CoV-2 infection receiving tocilizumab. *Med Clin (Engl Ed)* 2022; 158: 509-18.
 29. Alex R, Gulam SM, Kumar K. Real-Life Use of Tocilizumab in the Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia. *Adv Virol* 2022; 2022:7060466.
 30. Wong CKH, Lau KTK, Au ICH, et al. Initiation of Tocilizumab or Baricitinib Were Associated With Comparable Clinical Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Treated With Dexamethasone. *Front Pharmacol* 2022; 13: 866441.
 31. Galvalisi N, Pagotto V, Tudanca V, et al. From publications to every day clinical practice: tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 659-66.
 32. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 511-21.
 33. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Ef-

- ficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). *E Clinical Medicine* 2022; 47: 101409.
34. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2333-44.
 35. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 32-40.
 36. Moreno Diaz R, Amor García MA, Teigell Muñoz FJ, et al. Does timing matter on tocilizumab administration? Clinical, analytical and radiological outcomes in COVID-19. *Eur J Hosp Pharm* 2021; 29: 340-5
 37. Richier Q, Jachiet V, Bonnemains V, et al. Tocilizumab and COVID-19: Timing of administration assessment. *Infect Dis Now* 2022; 52: 31-4.

Material Suplementario

S1. Definiciones operativas de las variables clínicas evaluadas

-Diabetes, tratamiento para la diabetes o antecedentes del diagnóstico de diabetes por un médico o glucemia al azar > 200 mg/dl;

-Hipertensión arterial (HTA), diagnóstico de HTA en tratamiento farmacológico o con lesión en órgano blanco o PA \geq 160/100 mmHg en el promedio de tres mediciones;

-Enfermedad cardiovascular estructural, definida como historia de infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedad coronaria, revascularización coronaria, historia de enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica, insuficiencia cardíaca o antecedentes de cualquier otra lesión estructural cardíaca;

-Obesidad definida como BMI IMC > 35;

-Tabaquismo: nunca fumó, ex fumador, fumador actual;

-Enfermedad pulmonar crónica, antecedentes clínicos de enfermedad estructural del parénquima pulmonar (EPOC, bronquiectasias, fibrosis pulmonar idiopática o secundaria, fibrosis quística, etc.);

-Inmunodeficiencia (primaria o secundaria);

-Antecedentes de cáncer/quimioterapia;

-Insuficiencia renal crónica: antecedentes de filtrado glomerular <60 ml/min, o recibiendo terapia sustitutiva renal;

-Enfermedad hepática crónica, enfermedad hepática previa clínicamente demostrada (cirrosis, hepatitis, otras).

S2. LISTA DE HOSPITALES PARTICIPANTES

1. Hospital Interzonal Especializado Neuropsiquiátrico de Agudos y Crónicos Dr. Alejandro Korn, Melchor Romero
2. Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Oscar Eduardo Alende, Mar del Plata
3. Hospital Municipal Anita Elicagaray, Adolfo Chávez
4. Hospital Municipal de Coronel Pringles, Coronel Pringles
5. Hospital de Alta Complejidad Cuenca Alta Néstor Kirchner, Cañuelas
6. Hospital Municipal Domingo Anglo, José C. Paz
7. Hospital Zonal General de Agudos Dr. Alberto Antranik Eurnekian, Ezeiza
8. Hospital Especializado de Agudos y Crónicos Dr. Antonio A. Cetrángolo, Florida
9. Hospital Zonal Dr. Enrique Erill, Escobar
10. Hospital Interzonal General de Agudos Dr. José Penna, Bahía Blanca
11. Hospital Zonal General de Agudos Mario V. Larrain, Berisso
12. Hospital Zonal General Dr. Posadas, Saladillo
13. Hospital Municipal Dr. Emilio Ferreyra, Necochea
14. Hospital Municipal Emilio Zerboni, San Antonio De Areco
15. Hospital Municipal Esteban Iribarne, Suipacha
16. Hospital Municipal Eva Perón, Benito Juárez
17. Hospital Interzonal General de Agudos Evita, Lanús
18. Hospital Zonal General de Agudos Descentralizado Evita Pueblo, Berazategui
19. Hospital Interzonal General de Agudos Pedro Fiorito, Avellaneda
20. Hospital Interzonal General de Agudos Luisa C. de Gandulfo, Lomas De Zamora
21. Hospital Zonal de Agudos Gdor. Domingo Mercante, José C. Paz
22. Hospital Municipal de Gral. Lamadrid, Gral. Lamadrid
23. Hospital Interzonal General de Agudos Gral. José de San Martín, La Plata
24. Hospital Zonal General de Agudos Héroes de Malvinas, Merlo
25. Hospital Interzonal General de Agudos Abraham Félix Piñeyro, Junín
26. Hospital Zonal General de Agudos Julio de Vedia, 9 de Julio
27. Hospital Municipal Dr. Lino Piñeyro, Baradero
28. Hospital Zonal Gral. de Agudos Magdalena Villegas de Martínez, Gral. Pacheco
29. Hospital Modular de Mar del Plata, Mar del Plata
30. Hospital Modular 9, Longchamps
31. Hospital Municipal de General Villegas, Gral. Villegas

32. Hospital Municipal de Salto, Salto
33. Hospital Municipal de San Andrés, San Andrés de Giles
34. Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca
35. Hospital Municipal Eustoquio Díaz Vélez, Rauch
36. Hospital Municipal Pedro Solanet, Ayacucho
37. Hospital Municipal Ramón Santamarina, Tandil
38. Hospital Municipal San Cayetano, Virreyes
39. Hospital Municipal San José, Capilla del Señor
40. Hospital Municipal Subzonal Dr. Felipe Fossati, Balcarce
41. Hospital Nacional Baldomero Sommer, Gral. Rodríguez
42. Hospital Zonal General de Agudos Dr. Narciso López, Lanús
43. Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Paroissien, Isidro Casanova
44. Hospital Interzonal General de Agudos Presidente Perón, Avellaneda
45. Hospital Zonal General de Agudos Dr. Ramón Carrillo, Ciudadela
46. Hospital Municipal Dr. Ramón Carrillo, Roque Pérez
47. Hospital Interzonal General de Agudos San Felipe, San Nicolás
48. Hospital Interzonal Gral. de Agudos San José, Pergamino
49. Hospital Zonal General de Agudos Simplemente Evita, González Catán
50. Hospital Interzonal Gral. de Agudos V. López y Planes, Gral. Rodríguez
51. Hospital Zonal General de Agudos Descentralizado Virgen del Carmen, Zárate
52. Hospital Municipal de Niños Dr. Debilio Blanco Villegas, Tandil
53. Hospital Zonal General de Las Flores, Las Flores