



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Eficacia del Tocilizumab en el distress
respiratorio por Covid -19**

**Efficacy of Tocilizumab in respiratory
distress due to covid -19**

Alumno:

Matias Adrian Galeano

*MatiasAdrian.Galeano@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Tutor:

Marcelo Adrián Estrin

*Marceloadrian.estrin@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Agradecimientos: (Opcional)

Un enorme agradecimiento al doctor Marcelo Estrin por acompañarme de una manera excelente en este trabajo, sabiendo aclarar mis dudas e incertidumbres propias de un trabajo de esta envergadura, de no ser por el este trabajo no podría haber sido posible

Eficacia del Tocilizumab en el distress respiratorio por covid -19

Efficacy of Tocilizumab in respiratory distress due to covid -19

Autores: Galeano,Estrin.M

Resumen

Antecedentes :La actual pandemia causada por el (covid-19) proveniente de un tipo de coronavirus suele transitarse en su mayoría con síntomas leves a moderados, pero un 15% de los que lo padecen(1) presenta un cuadro de distress respiratorio a causa de la liberación de una tormenta de citoquinas. Esta tormenta es producto a su vez de una sobreexpresión de interleucinas, donde una de las más implicadas en la IL-6,por lo tanto en este trabajo se estudiara el uso de un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que bloquea el receptor de interleucina (IL-6)(2)versus otros tratamientos estándar utilizados **Material y métodos:** se efectuó una búsqueda en el sitio PubMed y otras bibliotecas académicas filtrando entre todos los tipos de estudios clínicos ya sean casos control, aleatorios o no, sin restricción de fecha o idioma, evitando otras revisiones sistemáticas y así pudiendo tener un propio criterio y generar una propia revisión sistemática .

Resultados: el resultado primario y secundario de dicho trabajo es evaluar la mortalidad y/ o la necesidad de ventilación mecánica asistida al día 14 y luego al día 28 del curso de la enfermedad por COVID-19

Conclusión: El uso del tocilizumab demuestra una considerable efectividad frente a un distress moderado, luego, en una instancia grave o critica pierde su efectividad.

Palabras Clave: covid-19, distress respiratorio del adulto, tocilizumab, tormenta de citoquinas, IL-6

Abstract

Background: The current pandemic caused by (covid-19) from a type of coronavirus usually transits mostly with mild to moderate symptoms, but 15% of those who suffer from it (1) present a picture of respiratory distress due to the release from a cytokine storm. This storm is in turn the product of an overexpression of interleukins, where one of the most involved in IL-6, therefore in this work the use of a recombinant humanized monoclonal antibody that blocks the interleukin receptor (IL- 6) (2) versus other standard treatments used. **Material and**

methods: a search was carried out on the PubMed site and other academic libraries, filtering among all types of clinical studies, whether they were control cases, randomized or not, without date or language restriction, avoiding other systematic reviews and thus being able to have their own criteria and generate own systematic review. **Results:** the primary and secondary outcome of this work is to assess mortality and / or the need for assisted mechanical ventilation on day 14 and then on day 28 of the course of the COVID-19 disease

Conclusion: The use of tocilizumab shows considerable effectiveness against moderate distress, then, in a severe or critical instance, it loses its effectiveness.

Keywords: covid-19, adult respiratory distress, tocilizumab, cytokine storm, IL-6

INTRODUCCIÓN

La actual pandemia causada por la enfermedad COVID-19 tiene como principal órgano blanco el sistema respiratorio causando un síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)(3), en los casos graves y críticos por COVID-19 14% Y 5% respectivamente, la neumonía puede progresar a un cuadro de (SARS-CoV-2)(4)

Este cuadro de (SARS-2) es a expensas, en parte de la liberación de citoquinas pro inflamatorias en exceso que causa lo que se conoce como tormenta de citoquinas, teniendo como citoquina más importante la IL-6 (5) por lo tanto en este trabajo se evaluará la eficacia del Tocilizumab que es un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando el receptor de IL-6, con el fin de poder combatir esta hiperinflamación que contribuye directamente con la mortalidad por COVID-19.(6)., ya que el aumento de la IL-6 se correlaciona directamente con la gravedad del cuadro de neumonía(7) y con un alto nivel de viremia(8)

También hay que aclarar que la IL-6 ya jugaba un papel importante al (SARS-1) y la influenza tipo A controlando la infección viral(9)

Por su parte, el tocilizumab tiene como antecedente el ser utilizado en el tratamiento de otro cuadro que genera un síndrome de liberación de citoquinas, por células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T)(10)

para favorecer la originalidad y criterio propio del presente estudio.

Muchos de estos utilizaban un grupo a tratar con el tocilizumab y otro grupo control, donde se utilizaba el tratamiento estándar que difería en cada artículo, por lo tanto, al ser heterogéneo se lo consideró a todo tratamiento como estándar.

Se tomaron los porcentajes de pacientes fallecidos o que requirieron ventilación mecánica al día 14 y 28 respectivamente y se los promedió a fin de conseguir un resultado unánime que nos pudiera orientar a la eficacia del tocilizumab, cabe aclarar que las dosis utilizadas varían desde 8mg/kg a inclusive 400mg dosis endovenosa

Por otra parte, se halló otro grupo de artículos donde diferenciaban la gravedad del síndrome respiratorio agudo severo determinando hasta qué punto era eficaz el uso del tocilizumab, apoyando el enfoque de que en un cuadro grave el fármaco ya no tiene un efecto terapéutico considerable para prolongar la sobrevivencia.

En todos los artículos analizados se tomaron como criterios de inclusión común poblaciones mayores de edad con PCR positiva que constate la infección por COVID-19

Por otro lado, la población tomada como muestra para los estudios en cada uno de los artículos es sumamente heterogénea tanto en su origen étnico como en sus enfermedades pre existentes, los resultados que arrojan los artículos analizados se expresan en cifras totales y no diferencia por cada enfermedad pre existente o etnia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda en PubMed utilizando los términos tocilizumab AND covid-19 dando como resultado 582 artículos, luego de aplicar los filtros ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorios, excluyendo revisiones, revisiones sistemáticas, libros y documentos se obtuvieron 12 artículos idóneos para el pertinente trabajo.

Dentro de estos 12 artículos se encontraron casos control, ensayos clínicos aleatorizados, no aleatorizados y casos control. se evitaron otras revisiones sistemáticas

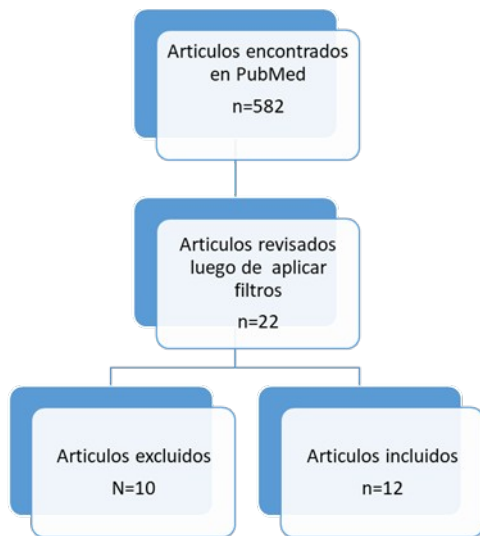
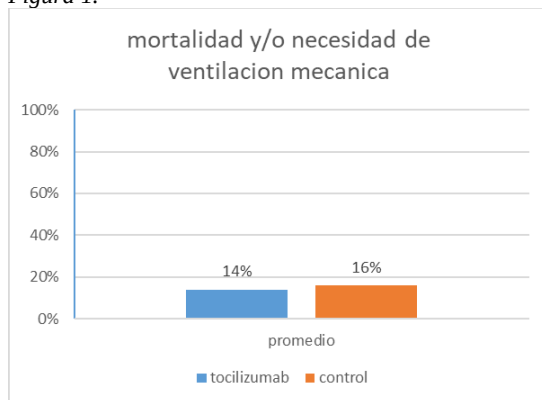


Figura1: Diagrama de flujo de la revisión sistemática

RESULTADOS

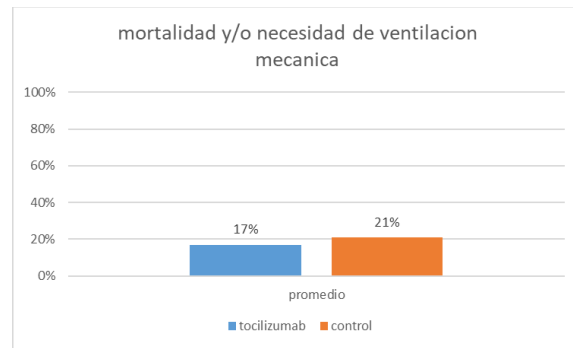
El resultado primario fue estudiar la mortalidad y/o la necesidad de ventilación mecánica al día 14 del curso de la enfermedad

Figura 1.



El resultado secundario fue estudiar la mortalidad y/o la necesidad de ventilación mecánica al día 28 del curso de la enfermedad

Figura 2



Los gráficos de las figuras 1 y 2 son de elaboración propia basados en datos obtenidos de los artículos(9),(8), (11),(1) (4),(7),(2)

Por otro lado, un estudio arroja que el 5% de los pacientes graves y un 22% de críticos con (SARS-2) Fallecieron al día 28, apoyando que el tocilizumab es efectivo si se aplica inmediatamente en el inicio de la etapa grave(5)

Así también otro arroja datos similares con un 7% pacientes fallecidos en estado grave frente a un 60% de los críticos(3)

Por ultimo un artículo indica que el tocilizumab proporcione un efecto terapéutico significativo antes de instaurarse un (SARS-2) con un valor de PaFi<100mmHg, luego de ese evento el efecto del mismo fue prácticamente nulo(12)

DISCUSIÓN

El uso del tocilizumab, es claramente efectivo solo en el inicio de los síntomas de un (SARS-2) grave proporcionando una importante oportunidad de sobrevida en esa instancia. A largo plazo, no obstante, pierde su efecto terapéutico e inclusive empeora el cuadro una vez que el paciente debe recibir ventilación mecánica

También se debe aclarar que la población de estudio, sus características previas, etnias y enfermedades pre existentes eran diversas, así como también lo fueron los tratamientos estándar, pero este hecho es esperable frente a un nuevo agente patógeno

Algunos artículos median los resultados de las variables no en porcentajes sino en medidas de media y mediana, dificultando su comparación y teniendo que analizar los resultados descriptos que arrojaban esas medidas, dificultando tanto al investigador como a un posible profesional que deba buscar respuestas para

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 25 de febrero de 2021;NEJMoa2028700.
2. Mehta M, Purpura LJ, McConville TH, Neidell MJ, Anderson MR, Bernstein EJ, et al. What about tocilizumab? A retrospective study from a NYC Hospital during the COVID-19 outbreak. *PLoS ONE*. 8 de abril de 2021;16(4):e0249349.
3. Malekzadeh R, Abedini A, Mohsenpour B, Sharifipour E, Ghasemian R, Javad-Mousavi SA, et al. Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: A prospective open-label uncontrolled multicenter trial. *Int Immunopharmacol*. diciembre de 2020;89:107102.
4. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 17 de diciembre de 2020;NEJMoa2030340.
5. Dastan F, Saffaei A, Haseli S, Marjani M, Moniri A, Abtahian Z, et al. Promising effects of tocilizumab in COVID-19: A non-controlled, prospective clinical trial. *Int Immunopharmacol*. noviembre de 2020;88:106869.
6. Stroehbehn GW, Heiss BL, Rouhani SJ, Trujillo JA, Yu J, Kacew AJ, et al. COVIDOSE: A Phase II Clinical Trial of Low-Dose Tocilizumab in the Treatment of Noncritical COVID-19 Pneumonia. *Clin Pharmacol Ther*. 10 de diciembre de 2020;10.1002/cpt.2117.
7. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, 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*. mayo de 2021;9(5):511-21.
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*. 21 de octubre de 2020;NEJMoa2028836.
9. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *The BMJ*. 20 de enero de 2021;372:n84.
10. Perrone F, Piccirillo MC, Ascierto PA, Salvarani C, Parrella R, Marata AM, et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm

TOCIVID-19 prospective trial. *J Transl Med*. 21 de octubre de 2020;18:405.

11. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 de febrero de 2021;NEJMoa2100433.

12. Della-Torre E, Lanzillotta M, Campochiaro C, Cavalli G, De Luca G, Tomelleri A, et al. Respiratory Impairment Predicts Response to IL-1 and IL-6 Blockade in COVID-19 Patients With Severe Pneumonia and Hyper-Inflammation. *Front Immunol*. 29 de abril de 2021;12:675678.