

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA**



Trabajo Terminal:

**CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON COVID-19 TRATADOS CON TOCILIZUMAB DE
MARZO A AGOSTO DE 2020, EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI.**

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en
MEDICINA DE URGENCIAS.

PRESENTA:

DRA. MINERVA ALEJANDRA ZAMORA BARRIGA.

MEXICALI, B. C., MARZO DE 2021

AUTORIZACIÓN DEL TRABAJO TERMINAL


DR. HUGO MARTINEZ ESPINOZA

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI


DR. DAVID RAFAEL CÁNEZ MARTINEZ

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION


DR. MANUEL EDMUNDO CABALLERO MEXIA

JEFE DEL SERVICIO DE URGENCIAS ADULTOS


DR. ROMÁN ARTURO DE LA TORRE VALENZUELA

PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA DE URGENCIAS


DR. MARÍA ISABEL AYALA AGUILAR

ASESOR DE LA INVESTIGACION


DRA. MINERVA ALEJANDRA ZAMORA BARRIGA

SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE URGENCIAS.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEÓRICO	5
ANTECEDENTES.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	16
OBJETIVO GENERAL	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
METODOLOGÍA.....	17
TIPO DE ESTUDIO	17
LUGAR DE REALIZACIÓN	17
MUESTRA.....	17
TIPO DE MUESTRA.....	17
INSTRUMENTO DE MEDICION.....	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	17
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	17
DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.....	18
MAPA DEL PROCEDIMIENTO.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
ANEXOS	30
ANEXO 1.	30
ANEXO 2. ÍNDICE DE TABLAS.....	31

RESUMEN

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON COVID-19 TRATADOS CON TOCILIZUMAB DE MARZO A AGOSTO DE 2020, EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI.

Minerva Alejandra Zamora Barriga¹, Román Arturo De la Torre Valenzuela², María Isabel Ayala Aguilar³

¹ Médico residente de Medicina de Urgencias del H.G. de Mexicali, Baja California.

² Médico adscrito al servicio de Urgencias del H.G. de Mexicali, Baja California.

³ Médico adscrito al servicio de Urgencias del H.G. de Mexicali, Baja California.

Antecedentes: La OMS, el 30 de enero, declaró a la infección por SARS CoV2 una emergencia internacional de salud pública. El espectro clínico en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 es amplio, incluye desde casos asintomáticos hasta neumonías graves e incluso la muerte. El Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que inhibe el efecto de una citoquina, la interleucina-6 (IL-6), involucrada en procesos inflamatorios y del sistema inmune. El tratamiento de Tocilizumab se ha incluido formalmente en el programa de diagnóstico y tratamiento de COVID-19 de la Comisión Nacional de Salud de China desde el 3 de marzo de 2020. Si el contenido sérico de IL-6 es superior a 20 pg/ml, se puede utilizar Tocilizumab. **Objetivos:** Conocer las características de los pacientes con COVID-19 tratados con Tocilizumab de Marzo a Agosto de 2020, en el Hospital general de Mexicali. **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, en el Hospital General de Mexicali, en pacientes con diagnóstico de ingreso de COVID-19, en los que se utilizó Tocilizumab. **Resultados:** Las características clínicas de los pacientes tratados con Tocilizumab, concuerdan con la literatura actual de SARS CoV2, se presentó mayormente en el género masculino con el 76.3%, con una media de 58 años de edad. Se correlaciona con hipertensión arterial como principal comorbilidad en el 47.2% de los pacientes tratados. El inicio de síntomas fue a los 8 días, en pacientes con neumonía por COVID-19 con severidad tomografía 25C principalmente en el 50% de los pacientes, según la clasificación de INER. Únicamente el 20.9% de los pacientes contaban con resultados de laboratorio de reactantes de fase aguda. Los días de intubación en promedio fueron de 6 días, y los días de estancia hospitalaria promedio fue de 12 días. El 52.78% de los pacientes falleció a pesar del uso de Tocilizumab. **Conclusiones:** Los datos científicos en los que se apoyan para el uso de Tocilizumab son mayormente anecdóticos, reporte de casos o estudios con poca población, además el seguimiento que

se les da es por periodos cortos de tiempo, y no se evidencian las complicaciones a largo plazo que pueden presentar los pacientes. La pandemia que vivimos actualmente por COVID-19, ha alertado a la comunidad científica a nivel global en busca de un tratamiento efectivo para dicha enfermedad, sin embargo al momento no ha habido aprobación de la autoridad sanitaria en ningún país para el uso de Tocilizumab frente a COVID-19, por lo que se debe restringir o suspender su uso en instituciones públicas, ya que no modifica la evolución de la enfermedad o el riesgo de intubación orotraqueal, y se evidencia una mayor mortalidad.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, un grupo de pacientes con neumonía por causa desconocida se vinculó a un mercado mayorista de mariscos en Wuhan, provincia de Hubei, China. (Na Zhu, 2020). A partir de ahí se expandió a sus países vecinos, como Tailandia, Japón y Corea. De inmediato se observó un incremento exponencial en los casos confirmados. En un inicio la tasa de crecimiento epidémico fue de 0.10 por día (IC 95% 0.050 a 0.16) y el tiempo de duplicación fue de 7.4 días (IC del 95%, 4.2 a 14). El 11 de enero se reportó la primera defunción en China. El 13 de enero en Tailandia se registró el primer caso importado en un paciente de 61 años residente de Wuhan. Estados Unidos de Norteamérica reportó su primer caso confirmado el 20 de enero en un paciente de 35 años que viajó a Wuhan. Entre el 23 y 24 de enero se inició la cuarentena en el área metropolitana de la ciudad de Wuhan junto con varias ciudades cercanas y se establecieron medidas de control en los medios de transporte aéreos y terrestres nacionales e internacionales. La OMS, el 30 de enero, declaró a la infección por nCoV-2019 una emergencia internacional de salud pública. El 11 de febrero el nombre de la enfermedad cambió oficialmente a COVID-19 (coronavirus disease). El nombre del virus, posterior al análisis genómico de las secuencias, es SARS-CoV-2. (Ranferi Aragón-Nogales, 2020).

En México el primer caso de COVID-19 se detectó el 27 de febrero de 2020. El 30 de abril, 64 días después de este primer diagnóstico, el número de pacientes aumentó exponencialmente, alcanzando un total de 19.224 casos confirmados y 1.859 (9,67%) fallecidos. (V. Suárez, 2020)

El 17 de Marzo de 2020, el gobierno de Baja California confirmó los primeros dos casos de COVID-19 en el estado, posterior a 54 casos sospechosos y descartando otros 37, se trataba de dos mujeres de 54 y 58 años, ambas residentes de Mexicali, con antecedentes de viaje al estado de Washington en Estados Unidos. Dichas mujeres fueron atendidas en el Hospital general de Mexicali, con medidas de soporte, tal como dicho a nivel mundial.

Se han propuesto múltiples pautas terapéuticas para el COVID-19, aún sin tratamiento específico, entre ellos se propuso el uso de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, Tocilizumab (TCZ) que inhibe el efecto de una citoquina, la interleucina-6 (IL-6), involucrada en procesos inflamatorios y del sistema inmune, que es la base fisiopatológica de esta enfermedad, hasta el momento. El uso de este medicamento se inicia en Europa, propagándose al resto del mundo basados en el de Xu et al. sin brazo

control donde 21 pacientes con neumonía grave o muy grave recibieron TCZ añadido a los cuidados habituales. Sin un planteamiento analítico claro y una pobre calidad metodológica, el estudio describe cómo la mayoría de pacientes experimentó mejora en varios parámetros, sin eventos adversos de importancia en un periodo corto de tiempo. (Fernández, 2020). En este hospital se inicia el uso de dicho medicamento en Abril de 2020, de ahí que en este estudio se trata de describir las características de los pacientes que presentan beneficio a este manejo.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología.

A finales de diciembre de 2019, se notifica grupos de pacientes con neumonía por causa desconocida que estaban vinculados epidemiológicamente a un mercado mayorista de mariscos y animales húmedos en Wuhan, provincia de Hubei, China, en los que también se vendían al público animales no acuáticos como aves de corral vivas y varios tipos de animales salvajes. El 31 de diciembre de 2019, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC de China) envió un equipo de respuesta rápida para acompañar a las autoridades sanitarias de la provincia y Wuhan hubei y llevar a cabo una investigación epidemiológica y etiológica. (Na Zhu, 2020). 01 de enero de 2020 se indicó el cierre del mercado al público.

Las investigaciones iniciales de Zhu y colaboradores en muestras de lavado broncoalveolar de tres pacientes mediante el uso de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) y cultivo viral identificaron un nuevo virus, provisionalmente se nombró “nuevo coronavirus 2019” (nCoV-2019), el cual de acuerdo a sus características genómicas se clasificó dentro del género Betacoronavirus, subgénero Sarbecovirus. El 11 de febrero el nombre de la enfermedad cambió oficialmente a COVID-19 (coronavirus disease). El nombre del virus, posterior al análisis genómico de las secuencias, es SARS-CoV-2. (Ranferi Aragón-Nogales, 2020)

El SARS-CoV fue el agente causal de los brotes graves de síndrome respiratorio agudo en 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, China. El MERS-CoV fue el patógeno responsable de brotes graves de enfermedades respiratorias en 2012 en Oriente Medio. (Na Zhu, 2020).

Los primeros coronavirus de procedencia humana se identificaron en la década de los 60. En el curso de un estudio sobre virus respiratorios realizado en Inglaterra en 1960, se recogió de un muchacho con resfriado una muestra, denominada B814. Los coronavirus son virus de ARN que se distribuyen ampliamente entre los seres humanos, otros mamíferos y aves y que causan enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas. Se sabe que seis especies de coronavirus causan enfermedades humanas. Cuatro virus — 229E, OC43, NL63 y HKU1 —son frecuentes y suelen causar síntomas comunes de resfriado en individuos inmunocompetentes; Las otras dos cepas (coronavirus del síndrome

respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) son de origen zoonótico y se han relacionado con enfermedades mortales. (Na Zhu, 2020).

Muchos coronavirus patógenos del ser humano y de otros vertebrados proceden de diversas especies de murciélagos. De hecho, más de un tercio del viroma de murciélagos secuenciado hasta la fecha consiste en coronavirus(34). Tanto SARS-CoV como MERS-CoV derivaron de virus de murciélagos, aunque antes de llegar al hospedador humano pasaron por hospedadores intermediarios, la civeta de las palmeras (*Paguma larvata*) en el caso del SARS-CoV y el dromedario (*Camelus dromedarius*) en el del MERS-CoV(34). En el caso del SARS-CoV-2, la secuencia de su genoma coincide en más del 96 % con la de un virus de murciélago. (Alfonso Ruiz-Bravo, 2020).

Situación en México.

Desde que se dio a conocer el brote de COVID-2019, se establecieron medidas de control y para el 09 de enero de 2020, la Dirección General de Epidemiología emitió un aviso preventivo de viajes a China, y posteriormente se publicó el lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de enfermedad por nCoV-2019, en el que se establecieron las definiciones operacionales. El 27 de febrero de 2020 por la mañana se anunció un paciente que tuvo una prueba positiva. Este hombre acudió a consulta al INER, tenía el antecedente de haber viajado a Bergamo, Italia, donde estuvo en contacto con un individuo infectado. El 28 de febrero el INDRE confirmó que se trataba del primer caso de COVID-10 en México.

Transmisión.

El SARS-CoV-2 se transmite por contacto persona a persona y a través de secreciones de personas infectadas, principalmente gotitas respiratorias. Las gotitas expulsadas al hablar, estornudar o toser tienen distintos tamaños; las mayores ($> 5 \mu\text{m}$) no suelen dispersarse más allá de un metro de distancia y no se mantienen en el aire más de 17 min, depositándose en el suelo o superficies de objetos; las menores ($< 5 \mu\text{m}$) permanecen en el aire por periodos largos de tiempo, formando aerosoles que pueden dispersarse a distancias mayores. Por tanto, el contagio puede ocurrir por aspiración de las gotitas o por contacto con superficies contaminadas por ellas, que permita al virus acceder a las mucosas de boca, nariz y ojos. Experimentos realizados a lo largo de siete días, a 21-23 °C y 40 % de humedad, revelaron que el virus puede mantenerse infectivo durante distintos periodos

de tiempo, según la naturaleza de la superficie: 4 h sobre cobre, 24 h sobre cartón, 48 h sobre acero inoxidable y hasta 72 h sobre plástico.

Fisiopatología.

El origen de todas las alteraciones clínicas de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se inicia con la unión de la glucoproteína S al receptor de la célula huésped (enzima convertidora de angiotensina 2 [ACE2]), que es un paso crítico para la entrada del virus. La ACE2 se encuentra en el riñón, sistema cardiovascular, hígado y tubo digestivo, sistema nervioso central, testículos y placenta, además del tejido adiposo, participa favoreciendo el proceso inflamatorio al aumentar la actividad de los linfocitos T y la secreción de interleucinas.

ACE 2 varía su expresión según la edad: es mayor en los adolescentes de 17 años que en niños pequeños. Además, se expresa más en el género masculino. Se considera, entonces, que el estradiol y la testosterona pueden influir de manera diversa en la actividad de ACE. Esto explica la afectación del SARS-CoV y SARS-CoV-2 en ciertos grupos poblacionales. COVID-19 ha mostrado una diferencia en la tasa de mortalidad entre hombres (2.8%) y mujeres (1.7%). La afinidad en la unión de la proteína S y ACE2 es 10 a 20 veces mayor en SARS-CoV-2 que la observada con SARS-CoV, por lo que lo hace muy infectante.

La célula huésped sufre piroptosis, que es un tipo de muerte celular programada, que se ve comúnmente con los virus citopáticos en donde la activación de la caspasa 1 genera la liberación de patrones moleculares asociados con daño, incluidos ATP, ácidos nucleicos y ASC (oligómeros de proteína adaptadora tipo speck asociada a apoptosis con dominio CARD). A su vez, estos son reconocidos por las células epiteliales vecinas, células endoteliales y macrófagos alveolares, lo que desencadena la generación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (incluidas IL-6, IP-10, proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP1 α), MIP1 β y MCP1). Estas proteínas atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de la infección, promoviendo mayor inflamación (con la adición de IFN γ producido por las células T) y estableciendo un circuito de retroalimentación proinflamatoria que, eventualmente, daña la infraestructura pulmonar. La tormenta de citocinas resultante circula a otros órganos, provocando daño múltiple. El reclutamiento pulmonar de células inmunes de la sangre y la infiltración de linfocitos en las vías respiratorias que pueden explicar la linfopenia y el aumento de la relación neutrófilos-linfocitos observados en alrededor de 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Las personas mayores de 60 años, y

quienes padecen comorbilidades, tienen más probabilidades de tener una respuesta inmune tan disfuncional debido a un microambiente pulmonar envejecido, que altera la maduración de las células dendríticas y activación defectuosa de células T.

En los pacientes infectados, acompañando a la respuesta descontrolada de macrófagos, hay una activación patológica de la trombina; por ello se observan múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar hasta coagulación intravascular diseminada (CID). Podría estar asociada con una microtrombosis pulmonar extensa en lugar de la CID que, generalmente, ocurre con el síndrome de activación de macrófago activado (SAM).

De acuerdo con la progresión del síndrome de dificultad respiratoria aguda, los blancos principales de la infección por SARS-CoV-2 son las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias. Los neumocitos alveolares de tipo II muestran una respuesta inflamatoria inespecífica que juega un papel importante a lo largo del curso de la enfermedad. Se caracteriza por edema e infiltración celular; también exfoliación severa de células epiteliales alveolares, ensanchamiento septal alveolar, infiltración e hiperplasia, daño a las paredes arteriolas intersticiales pulmonares, daño a tabiques alveolares e infiltración organizada del espacio alveolar, formación de membrana hialina y finalmente necrosis. Limita la eficiencia del intercambio de gases en el pulmón, causa dificultad para respirar y bajas concentraciones de oxígeno en la sangre. Así mismo, el pulmón se vuelve más vulnerable a las infecciones secundarias. (Gerardo Tiburcio López-Pérez, 2020).

Clínica.

El espectro clínico en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 es amplio, incluye desde casos asintomáticos hasta neumonías graves e incluso la muerte. El periodo de incubación del SARS-CoV-2 es de 5 días en promedio semejante al del SARS-CoV-1 causante del brote del 2003, pero mayor que el de la influenza H1N1 de 2009 (Paiva-Andrade, 2020). Se demostró la transmisión de una persona a otra y se sabe que el mecanismo de transmisión es mediante gotas respiratorias y contacto cercano, la transmisión fecal-oral también se ha sugerido y recientemente se ha propuesto un mecanismo de transmisión vertical.

Los síntomas que se han reportado en particular son fiebre (68,7% de los casos), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), diarrea (14%) y vómitos (6%). Con respecto a estudios de laboratorio se observan leucocitos en valores

normales o bajos, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas, y elevación de enzimas musculares.

Algunos autores diferencian tres fases en la enfermedad. En la fase I, el virus se replica en la mucosa respiratoria y ocurre la viremia; los síntomas son los propios de la infección respiratoria (tos seca), la viremia (fiebre) y, en su caso, la gastroenteritis (vómitos, diarrea); suele aparecer linfopenia. En la fase II, la infección llega al pulmón; continúan la tos y la fiebre; la neumonía puede ser leve o cursar con signos de gravedad (taquipnea, hipoxia); se acentúa la linfopenia y hay una elevación en los niveles de dímero D. A partir de aquí, la evolución puede ser buena, con eliminación del virus (detectable por la disminución de la carga viral) y paulatina desaparición de los síntomas, o el enfermo puede entrar en el estado crítico que caracteriza a la fase III: extrema dificultad respiratoria y un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, de "Systemic Inflammatory Response Syndrome"), con su cohorte de signos (paso de fiebre a hipotermia, taquipnea, taquicardia, hipotensión) que puede llegar a un choque séptico (hipotensión refractaria, coagulación intravascular, isquemia en extremidades, fallo multiorgánico); se elevan los marcadores de inflamación (proteínas de fase aguda, ferritina) (Ranferi Aragón-Nogales, 2020).

Diagnóstico.

El diagnóstico se realiza mediante prueba RT-PCR de muestras respiratorias que incluyen hisopado orofaríngeo, nasofaríngeo, esputo, lavado broncoalveolar y aspirados traqueales. Para su recolección, almacenamiento y transporte se deben seguir las recomendaciones de la OMS, y los lineamientos establecidos en cada país.

La elevación sostenida de IL-6 e IL-1, además proteína C reactiva (PCR) muy elevada e hiperferritinemia, es decisiva para el diagnóstico.

La RxTx se considera el método de primera elección en la evaluación inicial de pacientes con sospecha de proceso infeccioso pulmonar. Puede detectar hasta un 50% de alteraciones. Su mayor utilidad es en la evolución de la enfermedad. La TC es un método de imagen efectivo en la evaluación de la neumonía viral, cuando la radiografía de tórax es normal o inconclusa. En pacientes con neumonía por COVID-nj19, tiene una sensibilidad de hasta el 97%, según el reporte de las últimas series de casos. La TC no es considerada como un método de tamizaje para neumonía viral por COVID19 de acuerdo a las diferentes sociedades internacionales de radiología.

Los hallazgos más importantes son: patrón en empedrado, de distribución subpleural bilateral y con predominio en lóbulos inferiores; se debe destacar la ausencia de derrame pleural. (Hernández, 05)

Tratamiento.

Hasta la fecha no hay un tratamiento específico y probado contra la infección por COVID-2019, se recomienda de forma inmediata establecer las medidas de prevención y control, con una monitorización estrecha, aunque en los casos leves se puede dar manejo ambulatorio, en los casos que se requiera hospitalización se debe hacer en hospitales y áreas designadas para su manejo, con medidas de precaución estándar, de contacto por gotas y de vía aérea cuando se realicen procedimientos que generen aerosoles. Proporcionar tratamiento sintomático y de soporte respiratorio y en casos graves con disfunción orgánica su ingreso a terapia intensiva. No existen ensayos clínicos aleatorizados que apoyen un fármaco antiviral.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que inhibe el efecto de una citoquina, la interleucina-6 (IL-6), involucrada en procesos inflamatorios y del sistema inmune y ha demostrado su seguridad y e efectividad en el tratamiento para la artritis reumatoide.

La estrategia de inmunoterapia sobre el tratamiento con Tocilizumab se ha incluido formalmente en el programa de diagnóstico y tratamiento de COVID-19 de la Comisión Nacional de Salud de China desde el 3 de marzo de 2020 como sigue: Tocilizumab se puede utilizar en pacientes con opacidad de lesiones pulmonares bilaterales extensas o en pacientes graves o críticos, que han detectado niveles elevados de laboratorio de IL-6. La primera dosis es de 4-8 mg/kg (la dosis recomendada es de 400 mg, diluida a 100 ml con 0.9% de solución salina normal, y el tiempo de perfusión es superior a 1 h). Para pacientes con baja eficacia inicial, se puede hacer una aplicación adicional después de 12 h (la dosis es la misma que antes). El número máximo de veces de administración es de dos, y la dosis máxima de una dosis única no debe exceder de 800 mg. Se puedan detectar concentraciones de IL-6 si la fiebre persiste durante más de 3 días, si el contenido sérico de IL-6 es superior a 20 pg/ml, se puede utilizar Tocilizumab. La IL-6 se incrementará temporalmente en suero en los próximos días, ya que sus receptores han sido bloqueados por Tocilizumab. juntos, se recomienda el tratamiento con Tocilizumab para reducir la mortalidad de COVID-19 grave.

Recomendaciones.

1. Lavado frecuente de manos con agua y jabón al menos por 60 segundos, en especial después de ir al baño, antes de comer, y después de sonarse la nariz, toser o estornudar, así como después del contacto directo con personas enfermas o su entorno. En el caso de que las manos no estén visiblemente sucias o contaminadas, se puede utilizar un producto para desinfección de manos que contenga 70% de alcohol (por 20-30 segundos).
2. Limpiar y desinfectar los objetos y las superficies que se tocan con frecuencia, usando un producto común de limpieza de uso doméstico en rociador o toallita.
3. Cubrirse la nariz y la boca con un pañuelo desechable al toser o estornudar y depositarlo inmediatamente en la basura (de preferencia en un cesto manos libres para no tocar la tapa).
4. Evitar el contacto cercano con personas que padecen infecciones respiratorias agudas (mantenerse al menos a un metro de distancia, mayor a la longitud de un brazo).
5. Reducir el tiempo en lugares concurridos, así disminuye la probabilidad de estar en contacto con personas enfermas.
6. Evitar el contacto sin protección con animales de granja o animales salvajes. Después del contacto, lavarse las manos con agua y jabón.
7. Evitar tocarse la cara, sobre todo ojos y la boca.
8. Las personas con síntomas de infección respiratoria aguda (tos, rinorrea, dolor faríngeo, estornudos) deben practicar la etiqueta respiratoria, es decir, cubrirse la nariz y boca con un pañuelo desechable al toser y estornudar, si no se cuenta con un pañuelo utilizar el ángulo del codo.
9. Las personas con síntomas de infección respiratoria no deben acudir a lugares y espacios concurridos (cines, fiestas, conciertos, transporte público, entre otros).
10. Evitar saludar de mano y de beso. Las medidas se refuerzan de acuerdo a la situación existente.
11. Acudir al médico si se presenta una infección respiratoria con fiebre, cefalea, dolor faríngeo, rinorrea. No automedicarse. Es recomendable utilizar una mascarilla facial (cubre bocas) durante los traslados.

2. Acudir inmediatamente al médico si hay además falta de aire o dificultad respiratoria.
13. No se recomienda el uso rutinario de mascarilla facial en personas sanas.
14. Dentro de las instalaciones sanitarias, mejorar las prácticas de precaución estándar y por mecanismo de transmisión para prevención y control de infecciones.

ANTECEDENTES

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que inhibe el efecto de una citoquina, la interleucina-6 (IL-6), involucrada en procesos inflamatorios y del sistema inmune. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) comenzó autorizándolo para el manejo de varias patologías de la esfera reumática (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica, arteritis de células gigantes y artritis idiopática juvenil poliarticular). Posteriormente (2018) se ampliaron sus indicaciones a pacientes con afectación grave del denominado síndrome de liberación de citoquinas (SLC) inducido por células T-CAR. No obstante, esta nueva indicación no ha sido el resultado de un desarrollo clínico específico, sino que se ha derivado del uso empírico de TCZ en el contexto de determinados ensayos clínicos relacionados con fármacos T-CAR. La hipótesis de una potencial utilidad de TCZ en pacientes con COVID-19 se vincula estrechamente a esta indicación. (Fernández, 2020).

La estrategia de inmunoterapia sobre el tratamiento de Tocilizumab se ha incluido formalmente en el programa de diagnóstico y tratamiento de COVID-19 de la Comisión Nacional de Salud de China desde el 3 de marzo de 2020 como sigue: Tocilizumab se puede utilizar en pacientes con lesión pulmonar bilateral extensa o en pacientes graves o críticos, que tienen niveles de IL-6 detectados en laboratorio elevado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neumonía causada por COVID-19 puede provocar un síndrome de dificultad respiratoria aguda, requiriendo intubación orotraqueal o provoca la muerte de los pacientes por la gran respuesta inflamatoria.

Aun no hay tratamiento específico.

Se plantea el uso de Tocilizumab en pacientes con COVID-19 para tratar de frenar esta respuesta inflamatoria.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características de los pacientes con COVID-19 tratados con Tocilizumab de Marzo a Agosto de 2020, en el Hospital general de Mexicali?

JUSTIFICACIÓN

La neumonía severa por COVID-19, es un problema de salud pública a nivel nacional y mundial de etiología reciente, sin tratamiento específico demostrado en la actualidad, por lo que ha requerido el uso de tratamientos empíricos basados en conocimientos teóricos previos de otras patologías, como es el caso del Tocilizumab, el cual ha sido utilizado en esta institución requiriendo el análisis de su efectividad en los pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Conocer las características de los pacientes con COVID-19 tratados con Tocilizumab de Marzo a Agosto de 2020, en el Hospital general de Mexicali.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las características clínicas, laboratoriales y tomográficas de los pacientes en los que se utilizó Tocilizumab.
- Establecer los días que se requirieron de intubación orotraqueal en los pacientes con uso de Tocilizumab.
- Conocer el porcentaje de mortalidad de los pacientes en los que se utilizó Tocilizumab.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo, descriptivo, observacional.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Hospital general de Mexicali, Baja California, México.

MUESTRA

A conveniencia (73 pacientes).

TIPO DE MUESTRA

No Probabilística.

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

Expediente clínico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes Adultos en los que se utilizó Tocilizumab para tratamiento por COVID-19 de Marzo a Agosto de 2020.

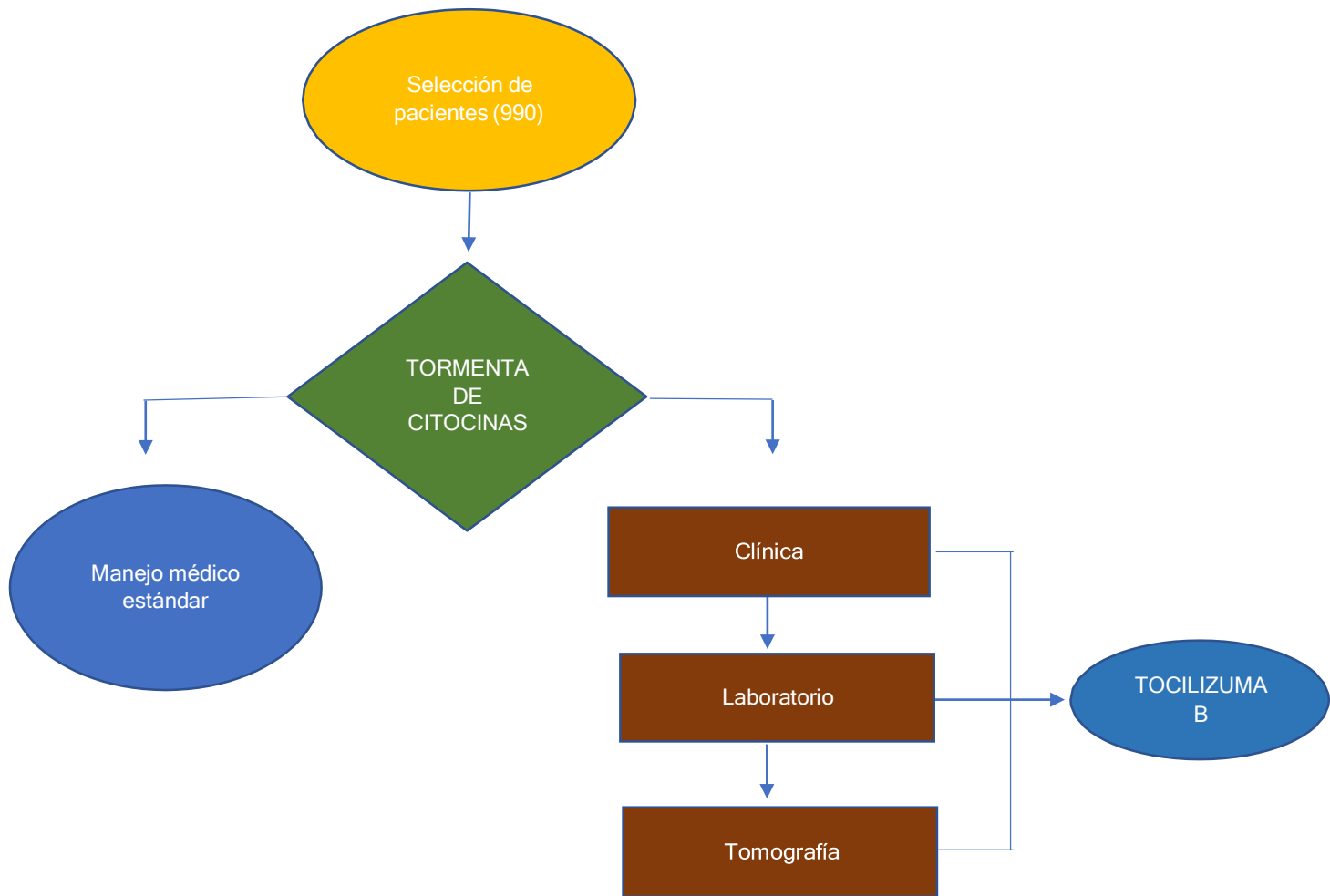
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes descartados de covid-19.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Se revisaron 990 expedientes clínicos electrónicos con diagnósticos de COVID-19, Neumonía no específica, Neumonía viral, en pacientes que ingresaron al Hospital general de Mexicali, de Marzo a Agosto de 2020; de los cuales se seleccionaron 72 pacientes tratados con Tocilizumab consignado en el expediente clínico.

MAPA DEL PROCEDIMIENTO



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Medidas de tendencia central.
- Medidas de dispersión.
- Epidat: Programa para análisis epidemiológico de datos. 4.2.

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

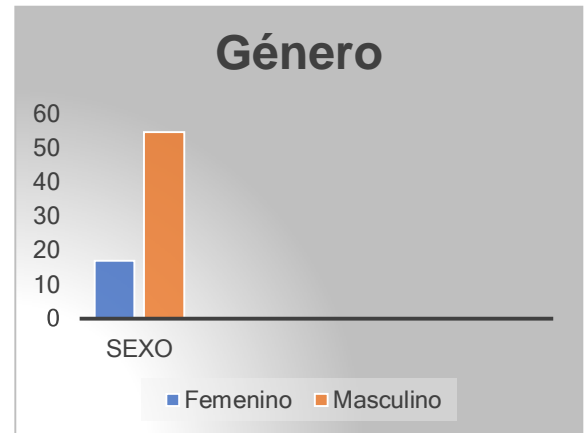
Número de registro ante el comité de ética: HGMXL/URG//201-02-11-233.

RESULTADOS

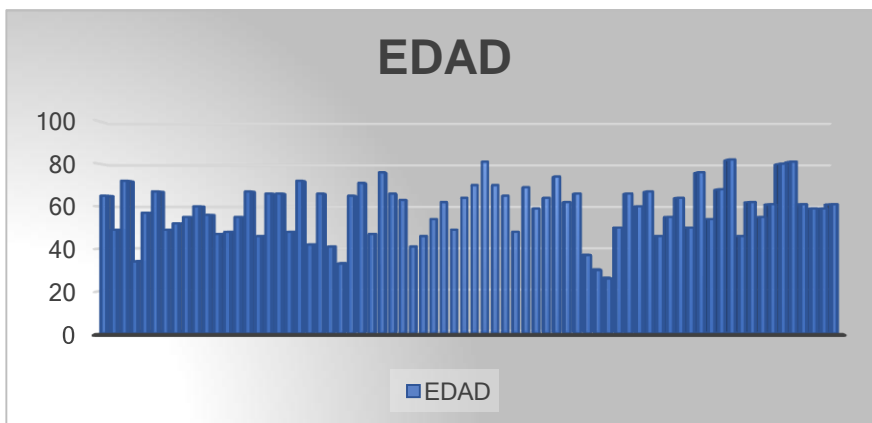
- Distribución por género de los pacientes de los pacientes de COVID-19 tratados con Tocilizumab.

Se encontró que mayormente se utilizó en el género masculino.

Valor	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	55	76.39%
Femenino	17	23.61%
Total	72	100%



- Distribución por edad de los pacientes de COVID-19 tratados con Tocilizumab.



N	72
Media	58.3
Mediana	60.5
Desviación estándar	12.42
Mínimo	26
Máximo	82

La edad promedio de los pacientes tratados fue de 58 años.

- Análisis de Comorbilidades de los pacientes con COVID-19 tratados con Tocilizumab.

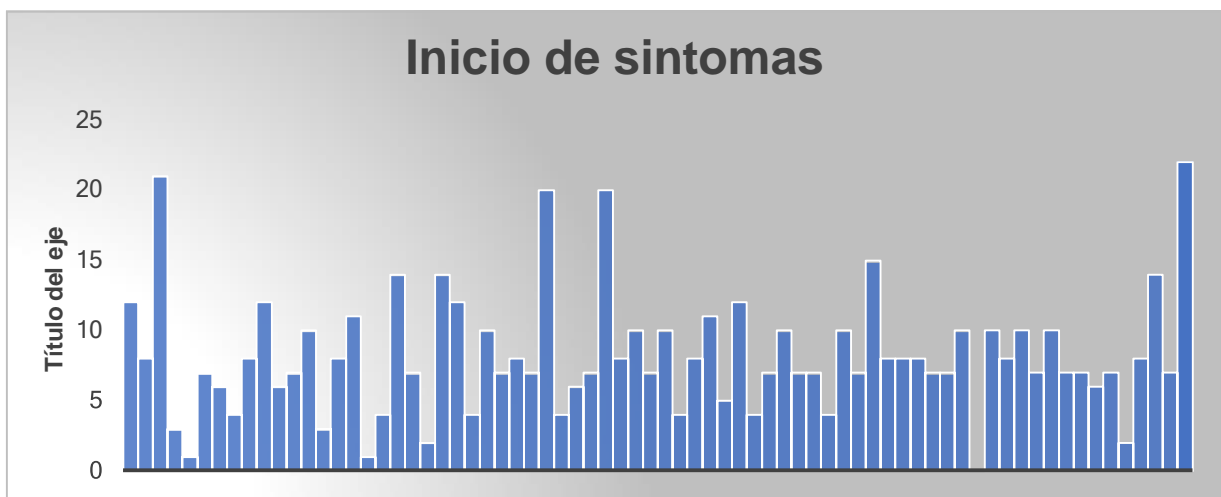
Valor	Diabetes Mellitus	Porcentaje	Valor	Hipertensión Arterial	Porcentaje
Si	23	31.94%	Si	34	47.22%
No	49	68.06%	No	38	52.78%
Total	72	100%	Total	72	100%

Las comorbilidades de los pacientes se correlacionan mayormente con hipertensión arterial.

- Inicio de la sintomatología en días de los pacientes con COVID-19 tratados con Tocilizumab.

N	72
Media	8.23
Mediana	7
Desviación estándar	4.38
Mínimo	0
Máximo	22

El inicio de síntomas en los pacientes tratados fue de 8 días.



- Severidad de la neumonía por Tomografía según la clasificación de INER en los pacientes con COVID-19 tratados con Tocilizumab.

Valor	Frecuencia	Porcentaje
5	1	1.39%
15	2	2.78%
17	1	1.39%
18	1	1.39%
19	2	2.78%
20	2	2.78%
21	6	8.33%
22	5	6.94%
23	8	11.11%
24	8	11.11%
25	36	50%

Se trataron mayormente pacientes con neumonía severa según la clasificación de INER, con puntaje 25C.

Valor	Frecuencia	Porcentaje
A	13	18.06%
B	21	29.17%
C	38	52.78%
Total		100%

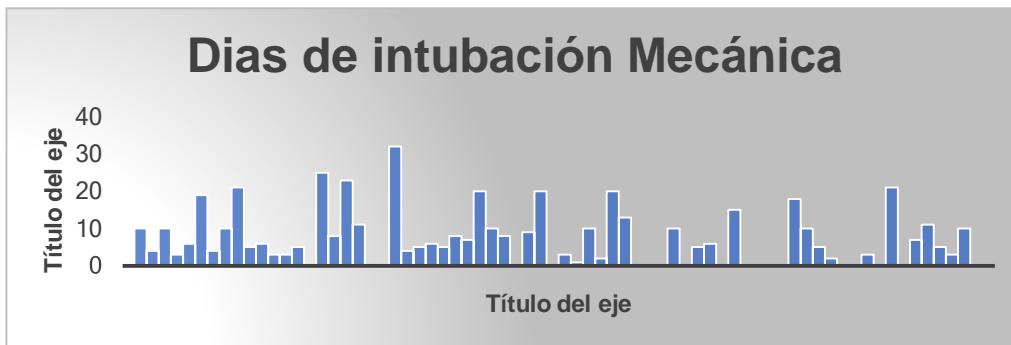
- Marcadores inflamatorios medidos en pacientes con COVID-19 tratados con Tocilizumab.

	Resultados	Falta de resultado
Dimero d	25 (58.1%)	18 (41.8%)
Ferretina	9 (20.9%)	34 (79.6%)
Procalcitonina	19 (44.1%)	24 (55.8%)
Proteína C reactiva	16 (37.2%)	27 (62.7%)
Reactivos completos	9 (20.9%)	18 (41.8%)

- Días de intubación mecánica en pacientes con COVID-19 tratados con Tocilizumab.

N	72
Media	6.8
Mediana	5
Desviación estándar	7.36
Mínimo	0
Máximo	32

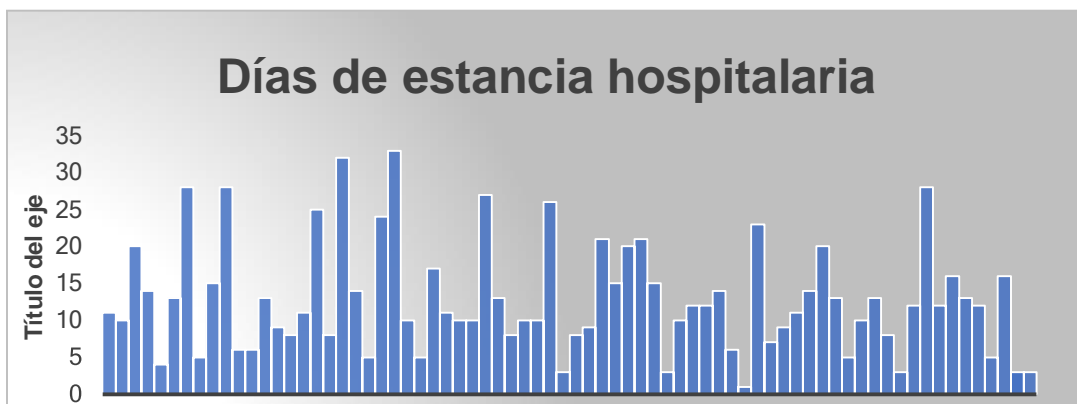
El promedio de días de intubación mecánica fue de 6 días.



- Días de estancia hospitalaria de los pacientes con COVID-19 tratados con Tocilizumab.

El promedio de días estancia hospitalaria fue de 12 días.

N	72
Media	12.8
Mediana	11.5
Desviación estándar	7.49
Mínimo	1
Máximo	33



- Análisis porcentuales de las defunciones de pacientes con COVID-19 tratados con Tocilizumab.

Valor	Frecuencia	Porcentaje
Si	38	52.78%
No	34	47.22%
Total	72	100%

El 52.78% de los pacientes falleció a pesar del uso de Tocilizumab.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron las características de los pacientes con COVID-19 tratados con Tocilizumab, corroborando lo visto en la bibliografía mundial que se presenta principalmente en el género masculino siendo en este estudio el 76.3% de la población estudiada, con una media de edad de 58 años, y con comorbilidades cardiovasculares principalmente como la hipertensión arterial en el 47.2%.

Las indicaciones del uso de Tocilizumab son específicas para la limitación de la tormenta de citosinas, la cual se puede evaluar laboratorialmente con la medición de IL-6 o en su defecto de reactantes de fase aguda, sin embargo en el presente estudio esta medida estuvo limitada por la falta de solicitud o resultados de laboratorio de los mismos, por lo que no se pudo evidenciar el momento del inicio de dicho medicamento.

La mayoría de los pacientes tratados presentaban neumonía severa por COVID-19 por tomografía, por lo cual se desconoce la evolución de los pacientes con patología leve o moderada, los cuales probablemente se beneficiarían más con este tipo de medicamento.

Se corrobora lo visto en diversos estudios realizados a nivel mundial sobre que Tocilizumab no modifica la evolución de la enfermedad, los días de estancia hospitalaria o días de intubación, además de presentar misma tasa de mortalidad, corroborándose en el presente estudio con 52.78% de la población estudiada.

CONCLUSIONES

Uno de los factores que podrían precipitar el aumento de la mortalidad en estos pacientes, es la inmunosupresión que provoca Tocilizumab y la facilidad de colonización por microorganismos oportunistas en pacientes con ventilación mecánica. Se requieren más estudios para evidenciar probables complicaciones asociadas al uso de Tocilizumab en pacientes con COVID-19.

Los datos científicos en los que se apoyan para el uso de Tocilizumab son mayormente anecdóticos, reporte de casos o estudios con poca población, además el seguimiento que se les da es por periodos cortos de tiempo, y no se evidencian las complicaciones a largo plazo que pueden presentar los pacientes.

La pandemia que vivimos actualmente por COVID-19, ha alertado a la comunidad científica a nivel global en busca de un tratamiento efectivo para dicha enfermedad, sin embargo al momento no ha habido aprobación de la autoridad sanitaria en ningún país para el uso de Tocilizumab frente a COVID-19, por lo que se debe restringir o suspender su uso en instituciones públicas, ya que no modifica la evolución de la enfermedad o el riesgo de intubación orotraqueal, y se evidencia una mayor mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Na Zhu, Ph.D., Dingyu Zhang, M.D., Wenling Wang, Ph.D., Xingwang Li, M.D., Bo Yang, M.S., Jingdong Song, Ph.D., Xiang Zhao, Ph.D., Baoying Huang, Ph.D., Weifeng Shi, Ph.D., Roujian Lu, M.D., Peihua Niu, Ph.D., Faxian Zhan, Ph.D., et al., for the China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. (2019). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. Febrero, 2019, de N Engl J Med 2020; 382:727-733 Sitio web: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>.

Roberto Alfonso AccinelliCristian Mingxiong Zhang XuJia-Der Ju WangJosé Miguel Yachachin-ChávezJaime Augusto Cáceres-PizarroKarla Beatriz Tafur-BancesRoberto Gabriel Flores-TejadaAlejandra del Carmen Paiva-Andrade. (2020). COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. Apr-Jun 2020, de SciELO - Scientific Electronic Library Online Sitio web: <https://scielosp.org/article/rpmesp/2020.v37n2/302-311/>.

Ranferi Aragón-Nogales, Iván Vargas-Almanza, María Guadalupe Miranda-Novales. (2020). COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. 02/03/2020, de Revista Mexicana de PEDIATRÍA Sitio web: www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2019/sp196a.pdf.

Luis Carlos Saiz Fernández. (2020). Tocilizumab como potencial terapia frente al COVID-19.. 31-Marzo-2020, de Servicio Navarro de Salud. Osasunbidea. Sitio web: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_covid-19_tocilizumab.pdf.

Alfonso Ruiz-Bravo, María Jiménez-Valera. (2020). SARS-CoV-2 and acute respiratory síndrome pandemic (COVID-19). 30-03-2020, de Ars Pharm. 2020;61(2): 63-79 Sitio web: <http://scielo.isciii.es/pdf/ars/v61n2/2340-9894-ars-61-02-63.pdf>.

V. Suárez, M. Suarez Quezada Oros Ruiz. Ronquillo De Jesús. (2020). Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. 15-05-2020, de ELSEVIER. 0014-2565/© 2020 Elsevier Espana, ~ S.L.U. y Sociedad Espanola ~ de Medicina Interna Sitio web: <https://salud.edomex.gob.mx/cevece/documentos/covid/Epidemiologia%20de%20COVID-19%20en%20Mexico.pdf>.

Binqing Fu, Xiaoling Xu & Haiming Wei. (2020). Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19?. 14-04-2020, de Fu et al. J Transl Med (2020) 18:164 Sitio web: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02339-3?report=reader>.

Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li, Wei Sun, Dongsheng Wang, Binqing Fu, Yonggang Zhou, Xiaohu Zheng, View ORCID Profile Yun Yang, Xiuyong Li, Xiaohua Zhang, Aijun Pan, and Haiming Wei. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. 19-05-2020, de PNAS 117 (20) 10970-10975 Sitio web: <https://www.pnas.org/content/117/20/10970.short>.

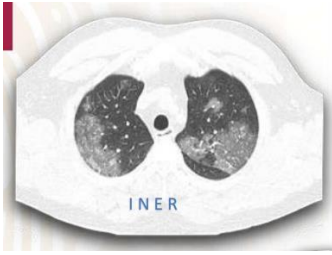
Rand Alattar Tawheeda B. H. Ibrahim Shahd H. Shaar Shiema Abdalla Kinda Shukri Joanne N. Daghfal Mohamed Y. Khatib Mohamed Aboukamar Mohamed Abukhattab Hussam A. Alsoub Muna A. Almaslamani Ali S. Omrani. (2020). Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. 05-05-2020, de Journal of medical virology Sitio web: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25964>.

Gerardo Tiburcio López-Pérez, María de Lourdes Patricia Ramírez-Sandoval, Mayra Solyenetzin Torres-Altamirano. (2020). Pathophysiology of multi-organ damage in SARS-CoV-2 infection. 10-05-2020, de INP Acta Pediatr Mex.;41(Supl 1):S27-S41. Sitio web: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apms201f.pdf>.

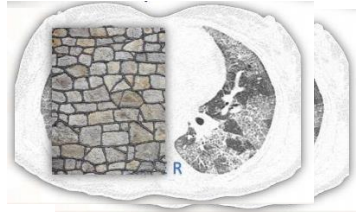
Dr. Fortunato Juárez Hernández. (2020) COVID-19 Diagnóstico por imagen y espectro radiológico. Marzo 2020, de INER. Departamento de imagenología. Sitio web: <https://saluddigital.com/wp-content/uploads/2020/04/Correos-electr%C3%B3nicos-COVID-19-Dx-Imagen-y-Espectro-radiolo%CC%81gico.pdf>.

Fortunato Juárez-Hernández, Marina Patricia García-Benítez, Alda Marcela Hurtado-Duarte, Randall Rojas-Varela, Juan Pablo Farías-Contreras, Lya Edith Pensado Piedra, Aloisia Paloma Hernández Moralesa, Roberto Sotelo Robledo, Julio César Gómez Penagos. (2020). Hallazgos tomográficos en afectación pulmonar por COVID-19, experiencia inicial en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. 07-05-2020, de Neumol Cir Torax. 2020; 79 (2): 71-77 Sitio web: <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2020/nt202c.pdf>

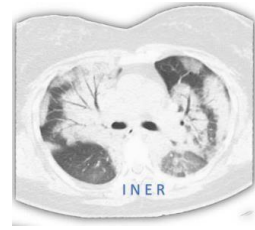
ANEXOS



Vidrio deslustrado



Empedrado



Consolidación

ANEXO 2. ÍNDICE DE TABLAS

Evaluación de la severidad de neumonía por tomografía de tórax.

Valoración semicuantitativa de extensión de lesiones por lóbulos pulmonares		
Puntuación	Rangos	Interpretación
1	≤5%	<u>Afectación leve:</u> 1 a 5 puntos
2	>5- 25%	
3	>25% - 50%	
4	>50-75%	
5	>75%	
25 (Máxima)		<u>Afectación severa:</u> >15 puntos

Valoración cualitativa del aspecto y la atenuación de las lesiones pulmonares		
Categoría	Patrón predominante	Fase de la enfermedad
A	Vidrio deslustrado	Inicial
B	Empedrado	Progresión de la enfermedad
C	Consolidación	Enfermedad avanzada