

Uso de anticuerpos monoclonales en adultos con COVID-19 en un hospital público de Honduras



Use of monoclonal antibodies in adults with COVID-19 in a public hospital of Honduras

Sauceda-Acosta, Dilcia; Álvarez, Dina Raquel; Díaz, Adolfo Martín; Durón, Rosa; Fernández, Karla Sobeyda; Melgar, Salomón; Pavón, Claudia Patricia; López Mejía, Roni Alberto; Fernández, Victoria

 **Dilcia Saucedá-Acosta**¹
dsauceda@hospitalmaria.org
Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP),
Honduras

 **Dina Raquel Álvarez**²
dalvarez@hospitalmaria.org
Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP),
Honduras

 **Adolfo Martín Díaz**³ mdiaz@hospitalmaria.org
Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP),
Honduras

 **Rosa Durón**⁴ rduron@hospitalmaria.org
Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP),
Honduras

 **Karla Sobeyda Fernández**⁵
fernandez@hospitalmaria.org
Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP),
Honduras

 **Salomón Melgar**⁶ salomelgar91@gmail.com
Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP),
Honduras

 **Claudia Patricia Pavón**⁷
cpavon@hospitalmaria.org
Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP),
Honduras

 **Roni Alberto López Mejía**⁸
rlopez@hospitalmaria.org
Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP),
Honduras

 **Victoria Fernández**⁹
fernandez@hospitalmaria.org
Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP),
Honduras

Resumen: Antecedentes: La pandemia de COVID-19 ha provocado una crisis de salud pública mundial, creando incertidumbre sobre su tratamiento. El Tocilizumab (TCZ), un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa como antagonista del receptor de Interleucina 6 (IL-6), ha sido utilizado en enfermedades inmunológicas y en pacientes críticos por COVID-19

Objetivo: Describir el uso de TCZ en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP), agosto 2020-marzo 2021.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo. Fuente de datos: expedientes clínicos. Criterios de inclusión: Adulto mayor de 18 años, manejo hospitalario por COVID-19, con TCZ y expediente clínico completo. Criterios de exclusión: Haber recibido TCZ en otro hospital. Se utilizó estadística descriptiva y se realizó análisis de sobrevida de Kaplan & Meier para comparar las probabilidades de sobrevida según edad, con un nivel de significancia $p < 0.05$

Resultados: Se analizaron 104 expedientes clínicos. La mediana de edad de los pacientes fue 57 años (RI=44-67), la edad fue mayor en los pacientes fallecidos; 60% (62/104) del sexo masculino. Los pacientes mostraron mejoría en parámetros clínicos y laboratoriales, como descensos en frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca, aumento de linfocitos y descenso de Proteína C Reactiva (PCR). El análisis de sobrevida de Kaplan & Meier mostró que la probabilidad de vivir en estos pacientes disminuye conforme aumenta la edad. . **Discusión:** Los resultados de este estudio coinciden con los encontrados a nivel internacional, avalando el uso de TCZ en pacientes críticos por COVID-19.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales, COVID-19, Síndrome de Liberación de Citoquinas.

Abstract: Background: The COVID-19 pandemic has triggered a global public health crisis, creating uncertainty about its treatment. Tocilizumab (TCZ), a humanized monoclonal antibody that acts as an antagonist of the Interleukin 6 receptor (IL-6), has been used in immunological diseases and for the treatment of critically ill patients due to COVID-19. Objective: To describe the use of TCZ in adult hospitalized COVID-19 patients at Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP),

Revista Médica Hondureña

Colegio Médico de Honduras, Honduras

ISSN: 0375-1112

ISSN-e: 1995-7068

Periodicidad: Semestral

vol. 90, núm. 1, 2022

revmh@colegiomedico.hn

Recepción: 31 Enero 2022

Aprobación: 06 Junio 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/470/4703372005/>

DOI: <https://doi.org/10.5377/rmh.v90i1.14361>

Autor de correspondencia: dsauceda@hospitalmaria.org

Forma de citar: Saucedo-Acosta D, Álvarez DR, Díaz AM, Durón R, Fernández KS, Melgar S, Pavón CP, López Mejía RA, Fernández V. *Uso de Anticuerpos Monoclonales en adultos con COVID-19 en un hospital público de Honduras. Rev Méd Hondur. 2022; 90 (1): 28-35. DOI: <https://doi.org/10.5377/rmh.v90i1.14361>*

August 2020- March 2021. Methods: Descriptive, retrospective study. The data source was the medical records. Inclusion criteria: Adults over 18 years old, hospitalized with COVID-19, treated with TCZ and complete medical record. Exclusion criteria: Patients who received TCZ in another hospital. Descriptive statistics was used; Kaplan & Meier survival analysis were used to compare the probability of survival to age, with a significance level $p < 0.05$. Results: 104 medical records were analyzed. The median age of patients was 57 years (IR=44-67), the age was higher in the deceased; 60% (62/104) of the patients were male. The patients showed improvement in clinical and laboratory parameters such as decreases in respiratory rate and heart rate, an increase in lymphocytes and a decrease in C-reactive Protein (CRP). In The Kaplan & Meier analysis showed that the probability of living decreases with increasing age. Discussion: The results of this study agree with those found in international reports, supporting the use of TCZ in critical patients due to COVID-19.

Keywords: COVID-19, Cytokine Release Syndrome, Monoclonal Antibodies.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo 2020, ha desencadenado una crisis global en los sistemas de salud, economía y educación.¹ El SARS-CoV-2, causante de esta nueva enfermedad ha sido identificado como un virus ARN monocatenario del género betacoronavirus que se une a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2), ubicada principalmente en células alveolares tipo II, células del endotelio y epitelio intestinal, y que provoca un cuadro clínico variable que va desde un estado asintomático hasta la muerte.^{2,3}

Estudios iniciales en China, concluyeron que 81% de los casos tenían síntomas leves, 14% manifestaciones graves y hasta 5% manifestaciones críticas, incluyendo Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SDRA), choque, y disfunción multiorgánica.⁴

Los esfuerzos internacionales se centraron en determinar el modo de transmisión, características genómicas del virus, identificación de poblaciones susceptibles, terapias y desarrollo de vacunas efectivas a fin de disminuir la morbi-mortalidad causada por la enfermedad.^{5,6} Para facilitar la identificación de la evolución de COVID-19, se adoptó la distinción de tres etapas en base a la gravedad de los síntomas y hallazgos clínicos. Etapa I o Fase de Respuesta Viral; Etapa II o Fase Pulmonar, Etapa III Fase de Hiperinflamación.⁷ En esta última fase ocurre una liberación descontrolada, masiva y continua de citocinas y quimiocinas pro inflamatorias que provocan un ataque severo contra los órganos diana, principalmente pulmón, la llamada “tormenta de citoquinas” que en términos prácticos es el resultado de un aumento agudo y repentino de niveles circulantes de citoquinas inflamatorias incluidas Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6), Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF) e interferón gamma.⁸

Este conocimiento científico dio pie para proponer el uso de anticuerpos monoclonales como tratamiento para pacientes críticos con COVID-19 ya que inhiben la IL-6 y por tanto la tormenta de citocinas.^{9,10} El TCZ es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor, tanto soluble como de membrana de la IL-6, es decir, un antagonista del receptor de IL-6. Fue aprobado en 2005 para tratamiento de enfermedad de Castleman y posteriormente para tratamiento de Artritis Reumatoidea (AR) y Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) en 2006.¹¹ Fue inicialmente utilizado en China, Italia y Estados Unidos para tratamiento de pacientes críticos por COVID-19, quienes iban recopilando datos que generaron evidencia científica de su efectividad en estos casos.^{12,13,14}

En Honduras, la Secretaría de Salud (SESAL) incluyó en el Protocolo de manejo clínico del paciente adulto con COVID-19 el uso de TCZ para pacientes en estado crítico en septiembre 2020. El Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP), funcionó como centro hospitalario para adultos y niños afectados por COVID-19, contando con acceso a esta opción terapéutica. Con este panorama, realizamos el presente estudio con el objetivo de describir el uso de TCZ en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en HMEP durante el período de agosto 2020 a marzo 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo retrospectivo, en pacientes adultos atendidos en salas COVID-19 del HMEP en Tegucigalpa. Por su ubicación este hospital recibe mayor cantidad de pacientes del centro, sur y oriente del país. Para esta investigación se incluyeron todos los pacientes manejados con TCZ durante los meses de agosto 2020 a marzo 2021, constituyendo la muestra del estudio. La fuente de datos fue secundaria y constó de los expedientes clínicos de los pacientes, el registro del departamento de farmacia y la ficha de resumen médico de paciente sospechoso o confirmado por COVID-19 de la SESAL, la cual se utilizaba para autorizar la aplicación del TCZ. Esta ficha contenía los antecedentes patológicos y no patológicos, los datos clínicos, laboratoriales y de manejo. Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos mayores a 18 años, ingresados en sala COVID-19; diagnóstico positivo de COVID-19 por pruebas laboratoriales PCR-RT o antígeno, haber recibido TCZ con indicación por médico internista, expediente clínico completo con pruebas laboratoriales previo y 48 horas posterior a la aplicación del TCZ. Se excluyeron los pacientes a los que se les había aplicado TCZ en otro centro hospitalario.

Para la recolección de datos se diseñó un instrumento de recolección en el programa Microsoft Excel, el cual constó de: datos generales, datos clínicos, laboratoriales y tratamiento. La recolección de datos se realizó por parte de los investigadores e incluyó doble digitación del 10% del total de expedientes para verificar el correcto ingreso de los datos. El análisis de datos se realizó en el programa STATA 15.1. Inicialmente se realizó exploración de la distribución de los datos cuantitativos utilizando prueba de Kolmogorov-Smirnov e histogramas, resultando una distribución distinta a la normal. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas utilizando medidas de tendencia central y dispersión, los datos que no seguían distribución

normal se expresaron con mediana y rango intercuartílico (RI). Para la búsqueda de diferencias entre los valores clínicos y laboratoriales antes y después de la aplicación del TCZ se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon. Finalmente, se realizó análisis de supervivencia de Kaplan & Meier por grupos de edad, para indagar diferencias significativas, en este análisis se aplicó la prueba de Breslow. La significancia estadística se fijó en $p < 0.05$

Se contó con la aprobación de las autoridades del HMEP, oficio 2020-DGC-DCI-0071. Se resguardó el anonimato y confidencialidad de cada participante aplicando un número correlativo en la base de datos, teniendo acceso a la misma solo el grupo de investigación.

RESULTADOS

Durante agosto 2020 y marzo 2021, se registraron 111 pacientes que recibieron TCZ. De estos, 7 no cumplían con criterios de inclusión eliminándose del análisis. En total se revisaron 104 expedientes clínicos de pacientes que recibieron por lo menos una dosis de TCZ durante su estancia hospitalaria.

Entre las características sociodemográficas de los participantes se encontró que la mediana de la edad fue de 57 años (RI=44-67), y en los pacientes fallecidos tuvieron una mediana de 64 años (RI=55-74), mayor que los pacientes que sobrevivieron que fue de 55 años (RI=39-65), estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0.00$). El 60% (62/104) del sexo masculino, encontrándose 67% en los fallecidos y 56.8% en los pacientes no fallecidos, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Por otro lado, el 81.7% (85/104) fue procedente del departamento de Francisco Morazán, de estos el 89.4% (76/85) del área Metropolitana de ese departamento, seguido de Olancho en un 5.8% (6/104) y El Paraíso en un 4.8% (5/104).

El porcentaje restante se distribuyó entre los departamentos de Cortés, Comayagua, La Paz y Valle. En cuanto a la ocupación, se identificó a las amas de casa como las más frecuentes, con un 24.7% (24/97), el rubro de Ciencias Económicas y Administrativas con 23.7% (23/97) y el rubro transporte con 12.4% (12/97). En menor porcentaje el sector construcción y electricidad, salud y sistemas agroalimentarios (Cuadro 1)

La cantidad de días al ingreso hospitalario tuvo una mediana de 8 días (RI=6-10). Entre las manifestaciones clínicas encontradas el 97.1% (101/104) presentó dificultad respiratoria, 88.5% (92/104) fiebre, y tos en 82.3% (86/104), otros síntomas frecuentes fueron mialgias en 54.9% (57/104), artralgias en 49.0% (51/104) y cefalea en 45.2% (47/104) estos síntomas se presentaron de forma similar entre los pacientes no fallecidos y los que finalmente fallecieron, a excepción del dolor torácico que se presentó en el 10% (3/30) de los pacientes fallecidos en comparación con 1.2% (1/74) en los no fallecidos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$).

En cuanto al examen físico y signos vitales al ingreso, se destaca que la saturación de oxígeno (SaO₂) al ingreso fue menor en los pacientes fallecidos con 90% (SO) (RI=87-93), con respecto a los no fallecidos que presentaron 92% (SO) (RI=90-94) ($p=0.04$). La temperatura, frecuencia respiratoria,

cardíaca, presión arterial e índice de masa corporal no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes (Cuadro 2)

En el ingreso o durante la estancia hospitalaria, también se consignaron las comorbilidades de los pacientes, presentando el 87.5% de ellos alguna patología. La obesidad fue la comorbilidad más frecuente en el 67.3% (70/104) seguido de hipertensión arterial en el 52.9% (55/104) y finalmente Diabetes Mellitus en 18.3% (19/104). El resto de las comorbilidades representaron porcentajes menores al 1% (Cuadro 2).

Entre las características laboratoriales al ingreso se encontraron valores limítrofes de leucocitos con valores de $9.5 \times 10^3/\text{uL}$ (RI=6.3–2.4) (RI=2.4–6.3), así como valores de linfopenia de $0.7 \times 10^3/\text{uL}$ (RI=0.6–0.9) en pacientes fallecidos, los cuales son significativamente menores a los no fallecidos con $0.9 \times 10^3/\text{uL}$ (RI=0.7–1.2) ($p=0.02$). Los pacientes presentaron además niveles altos de marcadores inflamatorios incluyendo proteína C reactiva (PCR), IL-6, ferritina y fibrinógeno, sin mostrar diferencias entre pacientes fallecidos y no fallecidos. Asimismo, otros biomarcadores inflamatorios y de severidad de la COVID-19 como el dímero D y la LDH presentaron niveles elevados, este último con niveles de 434.5 u/L (RI=312.6–548.4) en pacientes fallecidos y 346.0 u/L (272.0–426.0) en los no fallecidos, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.03$). Los niveles de procalcitonina oscilaron alrededor de 0.1 ng/mL (RI=0.1–0.3) en todos los pacientes, pero se observó estadísticamente mayor en los fallecidos ($p=0.00$) (Cuadro 3).

En el 79.8% (83/104) de los pacientes se contó con estudio de imagen Tomografía Axial Computarizada (TAC), se empleó la clasificación de Severidad Total Pulmonar (Total Severity Score: TSS) para la clasificación de los pacientes, encontrando que el 12% (10/83) presentó a su ingreso un TSS-2, es decir un 5-25% de afectación pulmonar; el 36% (30/83) un TSS-3 afectación pulmonar total del 26 al 49%; el 37.3% (31/83) presentó una afectación grado TSS-4 que representa un daño pulmonar del 50-75% y finalmente el 14.4% (12/83) presentó un TSS-5, es decir afectación de más 75% de ambos pulmones. La afectación fue similar entre fallecidos y no fallecidos.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes adultos con COVID-19 que recibieron Tocilizumab, Hospital María Especialidades Pediátricas, agosto 2020-marzo 2021, n=104.

Características	Total n=104 n (%)	Fallecidos n=30 n (%)	No fallecidos n=74 n (%)	Valor de p
Edad	57 [†] (44 – 67) [‡]	64 [†] (55 – 74) [‡]	55 [†] (39 – 65) [‡]	0.00*
20 – 34	15 (14.4)	1 (3.3)	14 (19.0)	
35 – 49	22 (21.2)	4 (13.3)	18 (24.3)	
50 – 64	32 (30.8)	10 (33.3)	21 (28.3)	
65 – 79	30 (28.8)	11 (36.7)	20 (27.0)	
80 o más	5 (4.8)	4 (13.3)	1 (1.4)	
Sexo				
Masculino	62 (59.6)	20 (67.0)	42 (56.8)	0.35
Femenino	42 (40.4)	10 (33.0)	32 (43.2)	
Procedencia				
Comayagua	3 (2.9)	-	3 (4.0)	0.91
Cortés	3 (2.9)	1 (3.3)	2 (2.7)	
El Paraiso	5 (5.0)	2 (6.7)	3 (4.0)	
Francisco Morazán	85 (81.2)	25 (83.0)	60 (80.0)	
La Paz	1 (1.0)	-	1 (1.4)	
Olancho	6 (6.0)	2 (6.7)	4 (5.4)	
Valle	1 (1.0)	-	1 (1.4)	
Ocupación				
Ama de casa	24 (24.7)	7 (25.0)	17 (24.6)	0.76
Ciencias Económicas y administrativas	23 (23.7)	6 (21.4)	17 (24.6)	
Construcción y electricidad	6 (6.2)	3 (10.7)	3 (4.3)	
Jubilado	5 (5.2)	2 (7.1)	3 (4.3)	
Salud	6 (6.2)	1 (3.6)	5 (7.2)	
Sector transporte	12 (12.3)	2 (7.1)	10 (14.5)	
Sistemas agroalimentarios	5 (5.2)	1 (3.6)	4 (5.9)	
Otros	16 (16.5)	6 (21.4)	10 (14.5)	

*significancia estadística p<0.05

[†]Mediana

[‡]Rango Intercuartílico

Cuadro 1.

Características sociodemográficas de pacientes adultos con COVID-19 que recibieron Tocilizumab, Hospital María Especialidades Pediátricas, agosto 2020-marzo 2021, n=104

El tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y uso de primera dosis de TCZ fue de 10 días (RI=9-11) en fallecidos y de 11 días (RI=8-13) en no fallecidos, sin observar diferencias significativas de acuerdo a la condición de egreso. Por otro lado, los días transcurridos desde el ingreso del paciente a la aplicación del TCZ fueron 2 días (RI=1-3) tanto en fallecidos como en no fallecidos, sin observar diferencias significativas entre ambos grupos.

En cuanto a los parámetros clínicos y laboratoriales antes y después de la aplicación de TCZ. Se observó que, a las 48 horas de la aplicación, los pacientes mostraron mejoría en parámetros clínicos y laboratoriales tal como descensos en la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y presión arterial. Siendo estos cambios estadísticamente significativos para la frecuencia respiratoria y cardíaca (p=0.00 y p=0.02 respectivamente). Asimismo, se observó aumento de los niveles de linfocitos y descenso de PCR siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.04 y p=0.00 respectivamente). De igual manera se observó mejoría en los niveles de dímero D, ferritina, fibrinógeno y procalcitonina y

aunque estas no fueron estadísticamente significativas es importante mencionar la significancia clínica de estos descensos (Cuadro 4).

Cuadro 2. Características clínicas al ingreso de pacientes adultos con COVID-19 que recibieron Tocilizumab, Hospital María Especialidades Pediátricas, agosto 2020-marzo 2021, n=104.

Características	Total n=104 n (%)	Fallecidos n=30 n (%)	No fallecidos n=74 n (%)	Valor de p
Días de enfermedad desde el inicio de síntomas	8 [†] (6 – 10) [‡]	7 (6 – 10)	8 (6 – 10)	0.24
Síntomas				
Dificultad respiratoria	101 (97.1)	26 (83.3)	73 (98.7)	0.14
Fiebre	92 (88.5)	25 (83.3)	67 (90.6)	0.30
Tos	86 (82.3)	25 (83.3)	61 (82.4)	0.91
Mialgias	57 (54.9)	17 (56.7)	40 (54.1)	0.80
Artralgias	51 (49.0)	15 (50.0)	36 (48.7)	0.90
Cefalea	47 (45.2)	17 (56.7)	30 (40.5)	0.13
Disfagia	40 (38.5)	14 (46.7)	26 (35.1)	0.27
Anosmia	31 (30.0)	9 (30.0)	22 (29.7)	0.98
Ageusia	28 (27.0)	7 (23.3)	21 (28.4)	0.60
Diarrea	14 (13.4)	5 (16.7)	1 (12.2)	0.54
Náuseas	14 (13.4)	4 (13.3)	10 (13.5)	0.98
Dolor torácico	4 (3.9)	3 (10.0)	1 (1.2)	0.04*
Signos				
Temperatura	36.7 (36 – 37)	36.7 (36 – 37)	36.8 (36 – 37)	0.20
Saturación de Oxígeno	91 (88 – 94)	90 (87 – 93)	92 (90 – 94)	0.04*
Frecuencia respiratoria	26 (24 – 30)	27 (24 – 32)	26 (24 – 30)	0.45
Frecuencia cardíaca	88 (76 – 97)	85 (76 – 104)	88 (76 – 97)	0.76
Presión arterial sistólica	134 (120 – 147)	140 (122 – 150)	131 (120 – 141)	0.25
Presión arterial diastólica	80 (70 – 89)	80 (70 – 86)	80 (70 – 89)	0.60
Índice de masa corporal	32.3 (28.5 – 37.8)	33.0 (28.4 – 36.0)	32 (28.6 – 38.6)	0.92
Escala qSOFA				
qSOFA 0	7 (6.7)	4 (10.0)	4 (5.4)	0.00
qSOFA 1	83 (79.8)	16 (53.3)	67 (90.5)	
qSOFA 2	14 (13.4)	11 (36.7)	3 (4.1)	
Comorbilidades				
Hipertensión	55 (52.9)	19 (63.3)	36 (48.7)	0.54
Diabetes Mellitus	19 (18.3)	4 (13.3)	15 (20.2)	
Obesidad	70 (67.3)	18 (60.0)	53 (71.6)	

*Significancia estadística p<0.05

[†]Mediana

[‡]Rango Inter cuartilico

Cuadro 2.

Características clínicas al ingreso de pacientes adultos con COVID-19 que recibieron Tocilizumab, Hospital María Especialidades Pediátricas, agosto 2020-marzo 2021, n=104.

Las dosis de TCZ aplicadas a los pacientes se encontraron en el rango de 8 mg/kg diluidos en 100 ml de solución salina normal. No hubo reportes de complicaciones inmediatas por la aplicación del fármaco. En este grupo de pacientes el 3.8% (4/104) presentaron Infecciones Asociadas a Servicios de Salud (IAAS) clasificadas de acuerdo a los Centros para el Control y Prevención de enfermedades (CDC) por sus siglas en inglés; siendo en igual porcentaje para los pacientes fallecidos y no fallecidos. Estas IAAS no fueron atribuidas al tratamiento con TCZ.

El 67.3% (70/104) de los pacientes fueron dados de alta, el restante 32.7% (34/104) falleció. Al realizar el análisis de sobrevivencia de Kaplan & Meier se observó que entre el día 20 y 22 de hospitalización en el grupo de edad de 20-44 años disminuye la probabilidad de vivir al 65%, por su parte el grupo de edad de 45-66 años presenta una probabilidad del 60% de sobrevivir y finalmente el grupo de 67-88 años presenta una probabilidad de sobrevivir del 10% para esos

días de hospitalización, siendo estas diferencias de sobrevida estadísticamente significativas ($p= 0.03$) (Figura 1)

DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 es un problema de salud pública mundial aún con muchos desafíos en lo que respecta a manejo farmacológico en las distintas fases o espectros de la enfermedad. A lo largo de la pandemia se han propuesto diversos tratamientos, sin embargo, algunos de ellos se han desestimado por no mostrar resultados favorables en estudios robustos y metodológicamente válidos, no obstante, el manejo de esta patología implica el uso de muchos fármacos simultáneamente. El TCZ se propone como tratamiento en la fase inflamatoria o “tormenta de citoquinas”.⁸

Este estudio analizó 104 pacientes en estado crítico, de acuerdo con la definición actual de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y diferentes publicaciones a nivel mundial.⁸ La totalidad de los pacientes ingresados recibieron fármacos como esteroides intravenosos, oxigenoterapia (en diferentes modalidades), anti-coagulantes y sumado a estos se administró TCZ. Encontramos que el 67.3% (70/104) de los casos fueron satisfactoriamente dados de alta. Muy importante de destacar que se observó mejoría clínica en el 75% (9/12) de los parámetros clínicos y laboratoriales alterados después de 48 horas de la aplicación del TCZ.

Cuadro 3. Estudios laboratoriales al ingreso de pacientes adultos con COVID-19 que recibieron Tocilizumab, Hospital María Especialidades Pediátricas, agosto 2020-marzo 2021, n=104.

Marcador de Laboratorio	Total n=104 Mediana (RI)	Fallecidos n=30 Mediana (RI)	No Fallecidos n=74 Mediana (RI)	Valor de p Mediana (RI)
Hemoglobina (g/dL) ^a	14.7 (13.6 – 16.0)	15.2 (3.7 – 6.0)	14.5 (13.6 – 15.5)	0.60
Hematocrito (%) ^a	43.2 (40.1 – 47.0)	45.0 (41.3 – 47.0)	42.6 (40.0 – 46.8)	0.36
Neutrófilos (x10 ³ /uL) ^c	9.5 (6.3 – 2.4)	10.2 (7.5 – 12.7)	9.0 (6.0 – 12.4)	0.17
Leucocitos (x10 ³ /uL) ^c	10.7 (7.7 – 3.7)	11.4 (9.0 – 14.0)	10.4 (7.5 – 13.1)	0.15
Linfocitos (x10 ³ /uL) ^c	0.8 (0.6 – 1.1)	0.7 (0.6 – 0.9)	0.9 (0.7 – 1.2)	0.02*
Plaquetas (x10 ³ /uL) ^c	231 (189 – 283)	217 (184 – 272)	237 (195 – 292)	0.24
PCR (mg/L) ^d	96 (48 – 192)	96 (48 – 192)	96 (48 – 192)	0.88
Glicemia (mg/dL) ^a	116 (128 – 204)	174 (150 – 201)	163 (120 – 206)	0.42
IL-6 (ng/L) ^f	29 (15 – 79)	31 (16 – 68)	28 (14 – 85)	0.77
Dímero D (µg/mL) ^g	0.36 (0.3 – 0.6)	0.4 (0.3 – 0.6)	0.3 (0.2 – 0.5)	0.18
Ferritina (µg/L) ^h	568 (352 – 895)	660 (356 – 919)	562 (351 – 878.)	0.39
LDH (u/L) ^e	357 (278 – 467)	434 (312 – 548)	346 (272 – 426)	0.03*
Fibrinógeno (mg/dL) ^a	682 (550 – 815)	640 (500 – 797)	717 (577 – 834)	0.31
Procalcitonina (ng/mL)	0.1 (0.1 – 0.3)	0.2 (0.1 – 0.6)	0.1 (0.1 – 0.2)	0.00*

*Valor estadísticamente significativo.

a= gramos por decilitro, b =porcentaje, c=unidades por litro, d=miligramos por litro, e miligramos por decilitro, f=nanogramo por litro, g=microgramo por mililitro, h=nanogramo por litro, i=nanogramo por mililitro

Cuadro 3.

Estudios laboratoriales al ingreso de pacientes adultos con COVID-19 que recibieron Tocilizumab, Hospital María Especialidades Pediátricas, agosto 2020-marzo 2021, n=104

Cuadro 4. Parámetros clínicos y marcadores laboratoriales antes y después de la aplicación de TCZ en pacientes adultos con COVID-19 que recibieron Tocilizumab, Hospital María Especialidades Pediátricas, agosto 2020-marzo 2021, n=104.

Marcador	Total n=104		Fallecidos n=30		No Fallecidos n=74	
	Antes Mediana (RI)	Después Mediana (RI)	Antes Mediana (RI)	Después Mediana (RI)	Antes Mediana (RI)	Después Mediana (RI)
Signos Vitales						
Frecuencia respiratoria	26 (22 – 28)	23 (20 – 26)	26 (25 – 34)	26 (23 – 31)	24 (22 – 28)	22 (20 – 24)
Frecuencia cardiaca	80 (70 – 88)	78 (67 – 85)	80 (71 – 85)	80 (72 – 87)	80 (70 – 88)	77 (67 – 84)
PA sistólica	128 (120 – 140)	125 (115 – 137)	136 (128 – 150)	135 (123 – 143)	125 (120 – 130)	120 (115 – 130)
PA diastólica	79 (70 – 82)	75 (70 – 80)	80 (70 – 88)	76 (70 – 82)	76 (70 – 80)	74 (70 – 80)
Hemoglobina (g/dL) ^a	14.7 (13.5 – 15.6)	14.8 (13.8 – 15.8)	15.0 (13.6 – 16.0)	15.1 (13.8 – 15.9)	14.3 (13.2 – 5.6)	14.8 (14 – 15.6)
Hematocrito (%) ^b	43.0 (39.0 – 46.0)	42.6 (40.1 – 46.3)	44.0 (40.5 – 47.1)	44.0 (40.5 – 48.0)	42.6 (40 – 46.8)	42.6 (40 – 45.8)
Neutrófilos (x10 ³ /uL) ^c	10.5 (8.0 – 13.8)	10.3 (7.9 – 13.1)	12.5 (9.0 – 15.0)	12.1 (10.4 – 5.2)	10.0 (7.7 – 13.1)	9.7 (7.6 – 2.0)
Leucocitos (x10 ³ /uL) ^c	12.2 (9.7 – 15.6)	12.0 (9.2 – 14.6)	13.8 (10.5 – 17.2)	13.4 (11.3 – 6.4)	11.6 (9.6 – 14.7)	11.6 (8.9 – 13.8)
Linfocitos (x10 ³ /uL) ^c	0.8 (0.6 – 1.0)	0.9 (0.6 – 1.3)	0.74 (0.50 – 0.96)	0.74 (0.51 – 0.98)	0.89 (0.7 – 1.19)	0.94 (0.7 – 1.32)
Plaquetas (x10 ³ /uL) ^c	279 (215 – 332)	333 (280 – 414)	248 (214 – 320)	332 (324 – 376)	237 (195 – 292)	345 (296 – 427)
PCR (mg/L) ^d	48 (48 – 96)	12 (6 – 48)	48 (48 – 96)	24 (6 – 48)	48 (48 – 96)	12 (6 – 48)
IL-6 (ng/L) ^e	80 (19 – 215)	115 (62 – 244)	166 (80 – 269)	286 (163 – 527)	61 (16 – 151)	102 (37 – 193)
Dimero D (µg/mL) ^f	0.5 (0.3 – 0.7)	0.4 (0.2 – 0.8)	0.52 (0.37 – 0.87)	0.82 (0.63 – 1.39)	0.42 (0.3 – 0.68)	0.38 (0.24 – 0.57)
Ferritina (µg/L) ^g	717 (422 – 1001)	654 (484 – 953)	836 (587 – 1001)	845 (591 – 1001)	624 (403 – 966)	610 (456 – 876)
LDH (u/L) ^h	369 (287 – 475)	370 (258 – 547)	452 (370 – 556)	587 (440 – 682)	336 (277 – 428)	297 (249 – 421)
Fibrinógeno (mg/dL) ⁱ	689 (521 – 815)	434 (333 – 590)	732 (559 – 874)	410 (330 – 482)	676 (510 – 797)	457 (336 – 597)
Procalcitonina (ng/mL) ^j	0.17 (0.17 – 0.20)	0.13 (0.13 – 0.14)	0.10 (0.10 – 0.22)	0.10 (0.10 – 0.14)	0.10 (0.10 – 0.13)	0.10 (0.10 – 0.12)

^aValor estadísticamente significativo. a = gramos por decilitro, b = porcentaje, c = unidades por litro, d = miligramos por litro, e = miligramos por decilitro, f = nanogramo por litro, g = microgramo por mililitro, h = microgramo por litro, i = nanogramo por mililitro.

Cuadro 4.

Parámetros clínicos y marcadores laboratoriales antes y después de la aplicación de TCZ en pacientes adultos con COVID-19 que recibieron Tocilizumab, Hospital María Especialidades Pediátricas, agosto 2020-marzo 2021, n=104

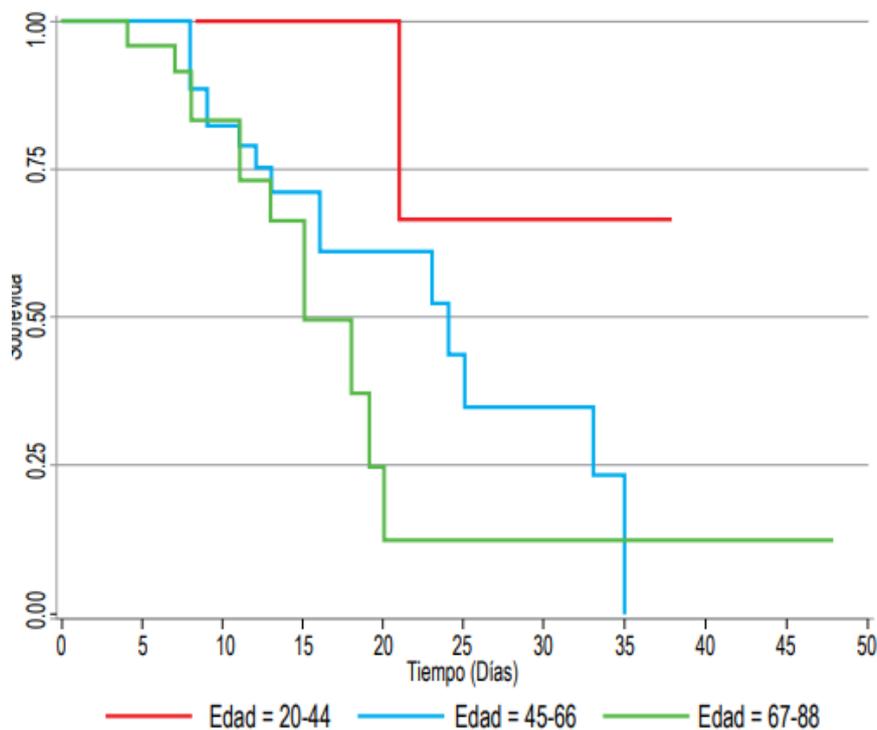


Figura 1. Análisis de supervivencia de Kaplan & Meier en pacientes adultos con COVID-19 que recibieron Tocilizumab de acuerdo con el grupo de edad, Hospital María Especialidades Pediátricas, agosto 2020-marzo 2021, n=104.

Figura 1.

Análisis de supervivencia de Kaplan & Meier en pacientes adultos con COVID-19 que recibieron Tocilizumab de acuerdo con el grupo de edad, Hospital María Especialidades Pediátricas, agosto 2020-marzo 2021, n=104.

La mediana de edad de los pacientes de nuestro estudio fue de 57 años, edad semejante a la observada en el estudio de Andrade-Castellano en México en donde los pacientes presentaron una mediana de 58 años.¹⁵ Sin embargo difiere de la edad de pacientes hospitalizados por COVID-19 en varios centros hospitalarios en España, que reportaron una mediana de 70 años.¹⁶ Estas diferencias pueden ser explicadas por las características demográficas que presentan algunos países europeos como España e Italia, a los cuales se les considera “poblaciones envejecidas” siendo la población mayor de 65 años más del 20% de la población total,¹⁷ al contrario de Honduras, por ejemplo, donde este grupo de población solamente alcanza el 5%. Es sabido que la edad juega un papel importante en el desenlace de COVID-19, comportándose como factor de riesgo de mortalidad, concordando el presente estudio, en el que observamos que la edad aumenta en los pacientes fallecidos, quienes presentaron mediana de 64 años, resultados similares fueron encontrados en el estudio de Morales-Avalos et al. en Perú donde la edad en los fallecidos fue de 65 años.¹⁸

El sexo mayoritario fue el masculino con 60%, aumentando a 67% en los pacientes fallecidos, coincidiendo con los resultados presentados por Baralezo et al., donde el 70% de los pacientes fueron del sexo masculino.¹⁹ Los signos y síntomas más frecuentes fueron fiebre, tos y dificultad respiratoria, mismos que han sido descritos como los más frecuentes, tal como lo muestran Long-quan et al. en su metaanálisis de estudios en China.²⁰ Así también lo muestra Meléndez et al. en su estudio realizado en Venezuela y Álvarez-Arroyo en España.^{21,22} Los síntomas gastrointestinales fueron los menos frecuentes, coincidiendo con el estudio de Khan et al. en Medio Oriente.²³

El mayor porcentaje de pacientes de este estudio son de la región Metropolitana de Tegucigalpa, por la ubicación geográfica de HMEP, seguidos por zonas aledañas de Francisco Morazán y departamentos de la región Centro-Oriental, ya que se habilitaron centros de atención en cada departamento de país. Las amas de casa resultaron la mayor proporción con respecto al resto de ocupaciones, probablemente debido a que existe una gran población de amas de casa en el país y a que las medidas de bioseguridad son menos estrictas en casa, especialmente por sus convivientes que se exponen fuera de casa y no utilizan en el domicilio las medidas correspondientes, lo que las convierte en sujetos de exposición al virus.

Las comorbilidades que encontramos coinciden con las reportadas por Hernández-Garduño et al. en México,²⁴ destacándose la obesidad, hipertensión arterial y diabetes, lo que deja al descubierto además la alta prevalencia de enfermedades crónicas en la población hondureña, esto se sustenta en el último informe de la Encuesta Nacional de Demografía y salud (ENDESA) 2019, donde se reporta que el 62% de las mujeres entre 15 – 49 años en Honduras tienen sobrepeso u obesidad.²⁵ Del mismo modo la hipertensión arterial ha ido en aumento y presenta prevalencia por encima del 22.3%, la diabetes mellitus por su parte se encuentra con una prevalencia por encima del 7.3% afirma la OMS y el Instituto Nacional del Diabético de Honduras (INADI).²⁶ Asimismo confirmando la susceptibilidad de esta población a cursar cuadros moderados y graves por COVID-19, ya descrita en muchos estudios.²⁷

En cuanto a los hallazgos laboratoriales, los pacientes presentaron al ingreso niveles elevados de PCR, IL-6, ferritina, fibrinógeno, entre otros, característico de COVID-19 severo tal como ha sido descrito por Seok Kim et al.²⁸ y como lo presenta Ramiro et al. en su estudio prospectivo realizado en Países Bajos utilizando Glucocorticoides y TCZ como tratamiento.²⁹

Por otro lado, se contó con estudios de imagen Tomografía Axial Computarizada (TAC) al ingreso en el 79.8% (83/104) que ya mostraban compromiso pulmonar de diverso grado, sin embargo, en 21 pacientes no tuvimos acceso a estudios de imagen por la gravedad con que se presentó el paciente (no fue posible trasladarles a sala de TAC), aunque clínicamente presentaron evidencias de afectación pulmonar con hallazgos similares a los encontrados en el estudio de Li et al., utilizando la misma escala de afectación pulmonar que la utilizada en este estudio.³⁰

En este estudio se observó que luego de la administración del TCZ, hubo mejoría clínica de los pacientes, con descenso en la frecuencia respiratoria y en los hallazgos laboratoriales, específicamente con aumento de los niveles de linfocitos y descenso en PCR y procalcitonina, además se constató mejoría, aunque menos notable, para ferritina, fibrinógeno y dímero D, evidenciando efecto parcial del TCZ frente a la cascada inflamatoria y un poco menos en la cascada de coagulación. Semejante a lo observado por Keske et al. en Estambul y Morales-Avalos et al. en Perú.^{15,31} En cuanto a los niveles de IL-6, hubo aumento de ésta y consideramos importante mencionar que los pacientes fallecidos tuvieron niveles aún mayores. Este comportamiento es semejante luego de la aplicación de TCZ en otras enfermedades inmunológicas como AR y enfermedad de Castleman. Resultados semejantes fueron encontrados por Sciascia y Toniati en Italia.^{32,33} Al contrario en China, en un estudio de cohorte realizado en Hubei, el cual reportó descenso significativo de IL-6 en los pacientes con alta médica.³⁴

Las infecciones son complicaciones conocidas del uso de TCZ, no obstante, en esta investigación se encontró un porcentaje bajo de infecciones (4%), y las encontradas no fueron atribuidas a su uso. De igual forma lo presenta el metaanálisis de Avni et al.³⁵

La limitante del estudio, por ser un diseño descriptivo, es que no se pudo establecer asociación de causa y efecto; la fuente de recolección de datos secundaria también fue otra limitante que no permitió que los datos faltantes fueran recuperados para ser analizados. Sin embargo, consideramos este estudio como un aporte valioso a los datos del país y como insumo para el planteamiento de hipótesis de futuros estudios analíticos.

Finalmente, basados en los hallazgos, este estudio provee evidencia que luego de la aplicación de TCZ hubo mejoría en parámetros clínicos y laboratoriales de los pacientes. Recomendamos realización de estudios analíticos que permitan establecer asociaciones y efectos de tratamientos concomitantes al uso de TCZ.

Agradecimientos

En la realización de este estudio contribuyó muy activamente la jefa de Documentación y archivo del HMEP: Licenciada Nadia Reyes, además oficiales

de atención al paciente quienes prestaron los expedientes para revisión por el equipo investigador.

REFERENCIAS

1. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol* [Internet]. 2020 [citado julio 2020];42(1):3-11. Disponible en: <http://www.mjpath.org.my/2020/v42n1/properties-of-coronavirus.pdf>
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019. (COVID19). Situation Report-67. [Internet]. Ginevra: WHO; 2020. [citado julio 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200327-sitrep-67-covid-19.pdf>
3. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* [Internet]. 2020 [citado julio 2020];9(1):221-236. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7067204/pdf/TEMI_9_1719902.pdf Importar imagen
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 2020 [citado julio 2020];395(10223):497-506. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) Importar imagen
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* [Internet]. 2020 [citado agosto 2020]; 382(8):727-733. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
6. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* [Internet]. 2020 [citado agosto 2020];41(2):145-151. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32064853/>
7. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* [Internet]. 2020 [citado agosto 2020];39(5):405-407. Disponible en: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/fulltext)
8. Pelaia C, Tinello C, Vatrella A, De Sarro G, Pelaia G. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Ther Adv Respir Dis.* [Internet]. 2020 [citado agosto 2020]; 14:1-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1753466620933508> Importar imagen
9. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clinical Drug Investig.* [Internet]. 2020 [citado julio 2020];40(6):511-518. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-020-00917-3> Importar imagen
10. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2020 [citado agosto 2020];16(10):1753-66. Disponible en: <https://www.ijbs.com/v16p1753.htm>
11. Blanco-Alonso R, Agudo-Bilbao M. La inhibición de la interleucina-6, una nueva opción terapéutica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.*

- [Internet]. 2009 [citado agosto 2020];5(3):121-127. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794593/>
12. Ragab D, Salah- Eldin H, Tacimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. [Internet]. 2020 [citado agosto 2020];11(1446). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
 13. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, Deng Y. et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Chin J Tuberculosis Resp Dis* [Internet]. 2020 [citado noviembre 2021]; 43(0): E005. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026671/>
 14. Antony SJ, Davis MA, Davis MG, Almaghouth NK, Guevara R, Omar F, et al. Early use of tocilizumab in the prevention of adult respiratory failure in SARS - CoV - 2 infections and the utilization of interleukin - 6 levels in the management. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado noviembre 2021];93(1):491-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26288> Importar imagen
 15. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE. Características epide[1]miológicas relacionadas con la mortalidad en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en el estado de Jalisco, México. *Med Int México* [Internet]. 2021 [citado diciembre 2021];37(3):366–72. Disponible en: [https://medicinainterna.org.mx/article/caracteristicas-epidemiologicas\[1\]relacionadas-con-la-mortalidad-en-pacientes-adultos-hospitalizados-con\[1\]covid-19-en-el-estado-de-jalisco-mexico/](https://medicinainterna.org.mx/article/caracteristicas-epidemiologicas[1]relacionadas-con-la-mortalidad-en-pacientes-adultos-hospitalizados-con[1]covid-19-en-el-estado-de-jalisco-mexico/)
 16. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 [citado diciembre 2021];26(11):1525-1536. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30431-6/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30431-6/fulltext)
 17. Instituto Nacional de Estadística (HN). ENDESA MICS [Internet]. Tegucigalpa: INE; 2019. [citado agosto 2021]. Disponible en: <https://www.ine.gob.hn/V3/endesa/>
 18. Morales-Avalos A, Vargas-Ponce KG, Idrogo-Alfaro JJ, Salas-López JA, Llanos-Tejada FK. Experiencia del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 atendidos en un hospital de referencia del Perú. *Rev. perú med exp salud publica* [Internet]. 2021 [citado agosto 2021];38(2):360– 362. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/6756/4116>
 19. Balarezo-Aguilar SJ, Fátima Linares-Delgado MS, Mayorga-Huallpa VS, Rivas-Arana DA, Espinoza-Vargas MG. Respuesta inflamatoria al Tocilizumab en pacientes con COVID-19 en Lima, Perú. *Diagnóstico* [Internet]. 2020 [citado noviembre 2021];59(1):38-44. Disponible en: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/206>
 20. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB et al. COVID - 19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta - analysis. *J Med Virol*. [Internet]. 2020 [citado noviembre 2021];92(6):577- 583. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25757> Importar imagen
 21. Meléndez A, Segovia M, Cova S, Hernández M, Martínez A, Magallanes A, et al. Características y evolución clínico-epidemiológica según su gravedad en pacientes ingresados con la COVID 19 confirmado. *Bol Venez Infectol* [Internet]. 2021 [citado noviembre 2021];32(1):27-42. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/07/1255119/02-melendez-a-27-42.pdf>

22. Álvarez-Arroyo L, Carrera-Hueso FJ, El-Qutob D, Robustillo-Villarino M, Girona-Sanz AM, Pin-Godos MT, et al. Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes con COVID-19 hospitalizados en España. *Gaceta Med Mex [Internet]*. 2021 [citado noviembre 2021];157(1):80-7. Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_eng.php?id=549
23. Khan M, Khan H, Khan S, Nawaz M. Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study. *J Med Microbiol [Internet]*. 2020 [citado noviembre 2021];69(8):1114-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.001231> Importar imagen
24. Rísquez-Parra A, Carvajal de Carvajal A. Epidemiología de la COVID-19 y la embarazada en el mundo y Venezuela. *Bol Venez Infectol. [Internet]*. 2020 [citado noviembre 2021]; 31(2): 87-93. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1252743/01-risquez-a-87-93.pdf>
25. Instituto Nacional de Estadística (HN). Salud reproductiva y materna. En: ENDESA MICS [Internet]. Tegucigalpa: INE; 2019.p:140-315. [citado diciembre 2021]. Disponible en: [https://www.ine.gob.hn/V3/imag\[1\]doc/2021/10/Cap%C3%ADtulo-6-Prosperar-Salud-de-las-mujeres.pdf](https://www.ine.gob.hn/V3/imag[1]doc/2021/10/Cap%C3%ADtulo-6-Prosperar-Salud-de-las-mujeres.pdf)
26. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de Cooperación: resumen Honduras. [Internet]. Ginebra: OMS; 2018. [citado diciembre 2021]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259939/ccsbrief-hnd-spa.pdf;jsessionid=E1349A27C7B1BF3DE1ED39BFF1A118 CC?sequence=1>
27. Devaux CA, Rolain J-M, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect [Internet]*. 2020 [citado diciembre 2021];53(3):425-235. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>
28. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics [Internet]*. 2021 [citado diciembre 2021];11(1):316-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7681075/>
29. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2020 [citado diciembre 2021];79(9):1143-1151 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218479>
30. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *European Radiology [Internet]*. 2020 [citado diciembre 2021];30(8):4407- 4416. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6>
31. Keske S, Tekin S, Sait B, İrkören P, Kapmaz M, Çimen C, et al. Appropriate use of tocilizumab in COVID-19 infection. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2020 [citado agosto 2021]; 99:338-343. Disponible en: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7382959&blobtype=pdf>
32. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol [Internet]*. 2020 [citado diciembre 2021];38(3):529-532. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=15723>

33. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. 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. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 [citado diciembre 2021];19(7):102568. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>
34. Li P, Lu Z, Li Q, Wang Z, Guo Y, Cai C, et al. Administration Timing and Efficacy of Tocilizumab in Patients with COVID-19 and Elevated IL-6. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2021 [citado diciembre 2021];8(651662). Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2021.651662/full>
35. Avni T, Leibovici L, Cohen I, Atamna A, Guz D, Paul M, et al. Tocilizumab in the treatment of COVID-19 - a meta-analysis. *QJM Int J Med* [Internet]. 2021 [citado diciembre 2021];114(5):1-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8243364/agen.pdf/hcab142.pdf>

Notas

CONTRIBUCIONESDA, AD, DS, RL, CP concibieron el artículo, DA, DS, AD posteriormente diseñaron el estudio. DA, RD, SL, KF y VF dirigieron la recolección de datos. DS y DA lideraron el análisis de datos, no obstante, todos los autores contribuyeron en el mismo. La redacción del manuscrito final estuvo liderada por DS y DA, contribuyendo todos los autores en las revisiones hasta obtener el manuscrito final. Además, todo el equipo de investigación atendió las recomendaciones editoriales y aprobaron la versión final del manuscrito.

Notas de autor

- 1 Hospital María Especialidades Pediátricas (HMEP)
- 2 Médica, Especialista en Pediatría
- 3 Médico, Especialista en Pediatría, Subespecialista en Inmunología y alergias
- 4 Doctora en Ciencias Químicas y Farmacia, Máster en Gerencia de Servicios de Salud
- 5 Médica, Especialista en Pediatría, Subespecialista en Inmunología y alergias
- 6 Doctor en Medicina y Cirugía
- 7 Médica, Especialista en Pediatría
- 8 Médico, Especialista en Pediatría
- 9 Médica, Especialista en Anestesiología

dsauceda@hospitalmaria.org

Enlace alternativo

<http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2022/pdf/Vol90-1-2022-6.pdf> (pdf)
<https://www.lamjol.info/index.php/RMH/article/view/14361> (html)