



Original breve

Glucocorticoides solos versus tocilizumab solo o glucocorticoides más tocilizumab en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 e inflamación moderada



Ismael Francisco Aomar-Millán^{a,*}, Juan Salvatierra^{b,◇}, Úrsula Torres-Parejo^c,
María Nuñez-Nuñez^{d,e}, José Hernández-Quero^e y Francisco Anguita-Santos^e

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^c Departamento de Estadística, Universidad de Granada, Granada, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^e Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2020

Aceptado el 13 de enero de 2021

On-line el 28 de enero de 2021

Palabras clave:

Tocilizumab

Metilprednisolona

Inflamación

Síndrome de tormenta de citoquinas

COVID-19

R E S U M E N

Objetivos: Analizar si existen diferencias en desenlaces clínicos según el tratamiento inmunosupresor recibido en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 e inflamación moderada.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo de 142 pacientes con neumonía grave COVID-19 e inflamación moderada. Se dividieron en tres grupos de tratamiento (pulsos de metilprednisolona solo [grupo I], tocilizumab solo [grupo II] y metilprednisolona más tocilizumab [grupo III]). Analizamos las diferencias intergrupos en el curso clínico con un seguimiento de 60 días y factores clínicos analíticos relacionados.

Resultados: Fallecieron 14 pacientes (9,8%): 8 (10%) del grupo I y 6 (9,5%) de los grupos II y III. Quince (10,6%) ingresaron en UCI: 2 (2,5%) del grupo I, 4 (28,5%) del grupo II y 9 (18,4%) del grupo III. La estancia media hospitalaria fue mayor en los del grupo II. La evolución clínica no se asoció al tratamiento administrado.

Conclusiones: El uso de tocilizumab debería reservarse para escenarios de ensayos clínicos. Su utilización generalizada podría acompañarse de mayor estancia media hospitalaria e ingreso en UCI sin diferencias en la mortalidad con un potencial aumento de efectos adversos.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Glucocorticoids alone versus tocilizumab alone or glucocorticoids plus tocilizumab in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia and mild inflammation

A B S T R A C T

Aim: To assess clinical outcomes according to the immunosuppressive treatment administered to patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia and moderate inflammation.

Methods: A retrospective observational cohort study involving 142 patients with severe COVID-19 pneumonia and moderate inflammation divided into three treatment groups (pulses of methylprednisolone alone [group I], tocilizumab alone [group II] and methylprednisolone plus tocilizumab [group III]). The aim was to assess intergroups differences in the clinical course with a 60-day follow-up and related analytical factors.

Keywords:

Tocilizumab

Methylprednisolone

Inflammation

Cytokine storm syndrome

COVID-19

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iaomarmillan@hotmail.com (I.F. Aomar-Millán).

◇ Ambos autores han contribuido por igual al manuscrito.

Results: 14 patients (9,8%) died: 8 (10%) in group I and 6 (9,5%) in groups II and III. 15 (10,6%) were admitted to ICU: 2 (2,5%) from group I, 4 (28,5%) from group II and 9 (18,4%) from group III. The mean hospital stay was longer in group II and clinical outcome was not associated with treatment.

Conclusions: Tocilizumab seems to be not associated with better clinical outcomes and should be reserved for clinical trial scenario, since its widespread use may result in higher rate of ICU admission and longer mean hospital stay without differences in mortality rate and potentially adverse events.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En diciembre de 2019 se identificó un síndrome respiratorio grave asociado a un nuevo coronavirus humano, SARS-CoV-2, que rápidamente se ha convertido en un problema de salud pública mundial. Este síndrome comprende diversas fases clínicas con una hiperinflamatoria, que suele suceder entre el 6.º-13.º días tras el inicio de la infección. Existe una correlación directa entre esta hiperinflamación, la gravedad de la neumonía y la progresión hacia fallo respiratorio y muerte¹. Diversos tratamientos se han utilizado en esta fase, aunque solo los glucocorticoides han demostrado reducir la estancia media hospitalaria, el ingreso en UCI y la mortalidad^{2,3}. Estudios observacionales sugieren que otros fármacos como el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al receptor de la IL-6, reduce la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica^{4,5}. Sin embargo, ensayos clínicos al respecto no han confirmado una menor mortalidad⁶⁻⁸ con el uso de tocilizumab. En estos ensayos muy pocos pacientes recibían glucocorticoides y no se diseñaron para valorar si tocilizumab más glucocorticoides podría tener un beneficio clínico adicional. El uso de glucocorticoides y tocilizumab ha sido muy utilizado en nuestro país, por lo que nos propusimos analizar diferencias en el curso clínico con un seguimiento de 60 días entre los pacientes ingresados en nuestro hospital con neumonía grave asociada a infección por SARS-CoV-2 tratados con solo glucocorticoides frente a los que recibieron tocilizumab solo o con glucocorticoides.

Material y métodos

Estudio de cohortes retrospectivo realizado en el Hospital San Cecilio de Granada. Pacientes ingresados consecutivamente entre el 15 de marzo y el 15 de mayo de 2020 con neumonía grave por SARS-CoV-2 confirmada por PCR de exudado nasofaríngeo, fiebre > 38 °C durante al menos 5 días y que cumplían criterios de inflamación moderada definida por dos de los siguientes: PCR > 100 mg/l, ferritina > 500, dímero D > 1 mg/l con una procalcitonina < 0,05. Se consideró neumonía grave si además existía una saturación de O₂ basal < 93% o una presión parcial de O₂ < 65 mmHg con evidencia radiológica de afectación uni o multilobar compatible con COVID-19.

Los pacientes recibieron tratamiento estándar según protocolo de nuestro Hospital en esa fecha, salvo contraindicación, consistente en hidroxycloquina, azitromicina y lopinavir/ritonavir, junto con profilaxis de enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular.

Clasificamos a los pacientes en tres grupos en función del tratamiento inmunosupresor administrado: grupo I, glucocorticoides solo (metilprednisolona 2 mg/kg/día intravenoso durante 3 días con la posibilidad de otros 2 días si la mejoría clínica era parcial); grupo II, tocilizumab solo (dosis única intravenosa de 400 mg si peso < 75 kg o 600 mg si peso > 75 kg); grupo III, glucocorticoides y tocilizumab.

Se recogieron comorbilidades, se calcularon los índices PROFUND, CURB65 y qSOFA. Los datos de laboratorio analizados fueron:

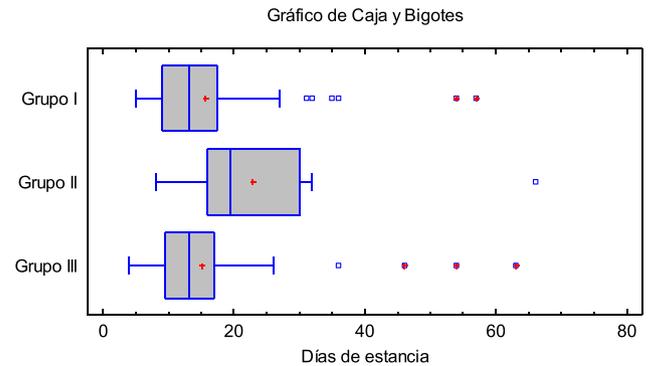


Figura 1. Días de estancia media hospitalaria según tratamiento recibido.

ferritina, PCR, linfocitos con subpoblaciones CD4/CD8, dímero D y procalcitonina. Además se analizó la extensión de la neumonía en base a la radiografía o TAC torácica.

Para el análisis estadístico se utilizó StatGraphics Centurion Versión XVII y SPSS Versión 23. Tras un análisis descriptivo previo se realizó el test de independencia chi-cuadrado para estudiar la asociación entre los tratamientos con los factores considerados. La comparación de medias de los datos analíticos según tratamiento se llevó a cabo mediante un análisis de la varianza para muestras independientes (ANOVA). Para comparar medias y porcentajes también se usaron análisis descriptivos de subgrupos, diagramas de barras y gráficos de caja y bigotes.

El estudio fue realizado según los principios de la declaración de Helsinki. Cada paciente, su representante legal o familiar más cercano fue informado sobre la utilización de estos tratamientos fuera de ficha técnica, obteniéndose consentimiento informado para su administración.

Resultados

Se incluyeron 142 pacientes ingresados de forma consecutiva. Las características basales, comorbilidades y tratamientos recibidos se recogen en la [tabla 1](#). De los 142 pacientes, 80 (56,4%) recibieron solo glucocorticoides, 14 (9,8%) solo tocilizumab y 48 (33,8%) glucocorticoides y tocilizumab.

No hubo diferencias en el porcentaje de comorbilidades entre los distintos grupos de tratamiento, salvo por un mayor porcentaje de hipertensos en el grupo II frente al grupo I y un menor porcentaje de mayores de 65 años en el grupo III frente al grupo I. No hubo diferencias en el momento del ingreso con respecto a los índices PROFUND, CURB 65, qSOFA ni grado de afectación radiológica ([tabla 2](#)). Cuarenta y nueve (34%) eran pluripatológicos con un índice PROFUND medio de 5,31; 109 pacientes (76%) presentaban infiltrado multilobar en la radiografía y 65 (46%) afectación moderada/severa en la TAC torácica.

Al ingreso los pacientes del grupo I presentaron menores valores de PCR e IL6 y cifras inferiores de ferritina a los 3 días y al mes.

La [figura 1](#) muestra la estancia media hospitalaria según el tratamiento recibido. Con respecto a la evolución de los pacientes a

Tabla 1
Características basales, comorbilidades y evolución según tratamiento

	Grupo I (n = 80) n (%)	Grupo II (n = 14) n (%)	p (IC)	Grupo III (n = 48) n (%)	p (IC)	Grupos II + III (n = 62) n (%)	p (IC)
<i>Características basales</i>							
Edad (> 65 años)	49 (61,25%)	7 (50,00%)	NS	19 (38,78%)	0,0131* (0,05-0,40)	26 (41,27%)	0,0175* (0,04; 0,36)
Sexo (varón)	45 (56,25%)	10 (71,43%)	NS	34 (69,39%)	NS	44 (69,84%)	NS
HTA	39 (48,75%)	12 (85,71%)	0,0104* (-0,58; -0,15)	23 (46,94%)	NS	35 (55,55%)	NS
EPOC/asma	18 (22,50%)	3 (21,43%)	NS	15 (30,61%)	NS	18 (28,57%)	NS
Obesidad	33 (41,25%)	4 (28,75%)	NS	22 (44,90%)	NS	26 (41,27%)	NS
Cardiopatía isquémica	4 (5,00%)	1 (7,14%)	NS	3 (6,12%)	NS	4 (6,35%)	NS
Insuficiencia cardíaca	8 (10,00%)	1 (7,14%)	NS	4 (8,16%)	NS	5 (7,94%)	NS
Diabetes	13 (16,25%)	3 (21,43%)	NS	10 (20,41%)	NS	13 (20,63%)	NS
Insuficiencia renal	11 (13,75%)	0 (0,00%)	NS	4 (8,16%)	NS	4 (6,35%)	NS
Pluripatológico	27 (33,75%)	4 (28,57%)	NS	14 (28,57%)	NS	18 (28,57%)	NS
<i>Desenlaces primarios</i>							
Ingreso en UCI	2 (2,50%)	4 (28,57%)	0,0002** (-0,50; -0,02)	9 (18,37%)	0,0017** (-0,27; -0,04)	13 (20,63%)	0,0004** (-0,29; -0,07)
Muerte	8 (10,00%)	1 (7,14%)	NS	5 (10,20%)	NS	6 (9,52%)	NS
	$\bar{x}(S_x; IQR)$	$\bar{x}(S_x; IQR)$		$\bar{x}(S_x; IQR)$		$\bar{x}(S_x; IQR)$	
Estancia media hospitalaria	15,1 (9,70; 9,5-17)	22,86 (14,55; 16-30)	0,0019** (-13,81; -1,71)	15,65 (11,36; 9-17,5)	NS	17,27 (12,40; 9-20)	NS

NS: no significativo.

En las comparaciones significativas se indican los intervalos de confianza para la diferencia de proporciones o diferencia de medias según corresponda.

* p < 0,05.

** p < 0,01.

En las comparaciones significativas se indican los intervalos de confianza para la diferencia de proporciones o diferencia de medias según corresponda.

Tabla 2
Escalas clínicas, afectación por radiografía y/o TAC torácica según grupos de tratamiento

	Grupo I (n = 80) n (%)	Grupo II (n = 14) n (%)	p	Grupo III (n = 48) n (%)	p	Grupos II + III (n = 62) n (%)	p
Infiltrado multilobar	61 (76,25%)	12 (85,71%)	NS	36 (73,47%)	NS	48 (76,19%)	NS
Afectación TAC(moderada o severa)	28 (75,68%)	9 (90,00%)	NS	28 (90,32%)	NS	37 (90,24%)	NS
	$\bar{x}(S_x; IQR)$	$\bar{x}(S_x; IQR)$		$\bar{x}(S_x; IQR)$		$\bar{x}(S_x; IQR)$	
PROFUND	5,96 (3,78; 3,0-8,0)	5,25 (2,50; 3,5-7,0)	NS	4,07 (2,33; 2,0-6,0)	NS	4,33 (2,35; 2,0-6,0)	NS
CURB65	1,80 (0,82; 1,0-2,0)	1,93 (0,83; 1,0-3,0)	NS	1,71 (0,65; 1,0-2,0)	NS	1,76 (0,69; 1,0-2,0)	NS
qSOFA	0,55 (0,65; 0,0-1,0)	0,86 (0,77; 0,0-1,0)	NS	0,64 (0,72; 0,0-1,0)	NS	0,76 (0,78; 0,0-1,0)	NS

CURB65: escala de predicción de mortalidad utilizada en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad; NS: no significativo; PROFUND: escala pronóstica para pacientes pluripatológicos en población hospitalaria y de atención primaria; qSOFA: *quick Sequential Organ Failure Assessment*.

los dos meses: 14 (9,8%) habían fallecido: 8 (10%) del grupo I y 6 (9,5%) en los grupos que recibieron tocilizumab; 15 (10,6%) requirieron ingreso en UCI: 2 (2,5%) del grupo I, 4 (28,5%) del grupo II (p = 0,0002 vs grupo I, 9 (18,4%) del grupo III (p = 0,0017 vs grupo I. De ellos, 12 (80%) precisaron intubación orotraqueal: 2 (16,67%) del grupo I, 3 (25%) del grupo II y 7 (58,3%) del grupo III.

No hubo diferencias en la estancia media hospitalaria entre los pacientes de los grupos I y III, siendo mayor en los del grupo II (15,1 vs 22,86 vs 15,65 días para grupos I, II y III; p = 0,0019). Además, en base a la prueba chi-cuadrado la evolución a los 2 meses no dependió del tratamiento administrado.

Discusión

En pacientes con neumonía grave por SARS CoV-2 e inflamación moderada se emplean terapias inmunosupresoras debido al papel patogénico de citocinas proinflamatorias. Los glucocorticoides han demostrado disminuir la mortalidad y el ingreso en UCI²⁻³. El tocilizumab ha sido ampliamente utilizado en base a estudios observacionales que sugieren una reducción del riesgo de intubación y/o muerte^{4,5}, aunque ensayos clínicos⁶⁻⁸ no han demostrado una menor mortalidad a 28 días. Dadas las discrepancias en la evidencia científica, nos propusimos analizar en nuestra cohorte de pacientes la evolución clínica a 60 días según el tratamiento inmunosupresor recibido.

No encontramos diferencias significativas en mortalidad o estancia media entre los distintos grupos de tratamiento. Un menor número de pacientes del grupo I (2,5%) ingresaron en UCI en comparación con aquellos que recibieron tocilizumab solo (28,5%) o glucocorticoides y tocilizumab (18,4%). Esto podría deberse a un sesgo de selección, dado que en esos primeros meses de pandemia, por la saturación de las UCI, probablemente los pacientes con menor esperanza de vida recibieron únicamente glucocorticoides y se desestimaron de cuidados intensivos. Sin embargo, a pesar de que los pacientes que recibieron únicamente glucocorticoides ingresaron menos en UCI, la mortalidad a 60 días entre los distintos grupos fue similar, lo que concuerda con las conclusiones de los principales ensayos clínicos de tocilizumab⁶⁻⁸.

En nuestro estudio, el uso de tocilizumab con o sin glucocorticoides no se acompañó de un beneficio clínico en términos de mortalidad, ingreso en UCI o estancia media hospitalaria. Rodríguez-Baño et al.⁹ encuentran que hay un mayor porcentaje de pacientes que requieren intubación o fallecen (seguimiento de 21 días) en los que reciben glucocorticoides y tocilizumab frente al grupo de «no tratamiento» (26,5% vs 20,1%).

Otros estudios observacionales¹⁰ han sugerido un beneficio de los glucocorticoides tras tocilizumab con menor mortalidad (20% vs 62%). Nosotros no observamos diferencias con el uso concomitante de glucocorticoides y tocilizumab, aunque no incluimos ningún grupo que hubiera recibido tocilizumab antes de glucocorticoides.

Nuestros datos parecen sugerir que el uso de tocilizumab en estos pacientes no aporta beneficio en términos de mortalidad, ingreso en UCI o estancia media hospitalaria. Creemos que hasta la aparición de evidencia más concluyente y la identificación de perfiles de pacientes respondedores a tocilizumab podría ser prudente limitar su utilización en este contexto clínico.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a todo el personal sanitario que está luchando a diario en primera línea en esta pandemia y al Dr. Luis Aliaga Martínez por sus valiosos consejos en la redacción de este manuscrito.

Agradecimiento al proyecto P18-RT-1765. BIGDATAMED. Análisis de datos en medicina: de las historias clínicas al Big Data. I+D+I project of the Junta de Andalucía, Spain.

Bibliografía

- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al., RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2114–20. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa601>.
- 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*. 2020;79:1143–51. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218479>.
- Guaraldi G, Marianna Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e474–84. [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
- A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA). Phase III trial. NCT number: NCT04320615.
- A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Participants with COVID-19 Pneumonia (EMPACTA). Phase III trial. NCT number: NCT04372186.
- 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*. 2020;383:2333–44. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>.
- Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrín I, Yllescas M, et al., SAM-COVID Study Group. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: A multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.010>.
- Sanz Herrero F, Puchades Gimeno F, Ortega García P, Ferrer Gómez C, Ocete Mochón MD, García Deltoro M. Methylprednisolone added to tocilizumab reduces mortality in SARS-CoV-2 pneumonia: An observational study. *J Intern Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13145>.