



## **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Farmacia y Bioquímica**

**Unidad de Posgrado**

### **Caracterización del uso fuera de etiqueta de tocilizumab en pacientes hospitalizados por SARS- COV-2 del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020**

#### **TRABAJO ACADÉMICO**

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en  
Farmacia Hospitalaria

#### **AUTOR**

**Katya CUBA PÉREZ**

#### **ASESOR**

**Dr. Yovani Martin CONDORHUAMAN FIGUEROA**

Lima - Perú

2022



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Cuba K. Caracterización del uso fuera de etiqueta de tocilizumab en pacientes hospitalizados por SARS-COV-2 del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020 [Trabajo académico de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2022.

---

## Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	Katya Cuba Pérez
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	24001618
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-1501-8639">https://orcid.org/0000-0002-1501-8639</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	Yovani Martin Condorhuaman Figueroa
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09597625
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-6096-865X">https://orcid.org/0000-0002-6096-865X</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	Luis Alberto Rojas Ríos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09738868
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	Yovani Martin Condorhuaman Figueroa
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09597625
<b>Miembro del jurado 2</b>	
Nombres y apellidos	Antonio Almonacid Moscoso
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06686176
<b>Miembro del jurado 3</b>	
Nombres y apellidos	Cecilia Villarruel Bendezú
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	07451052
<b>Datos de investigación</b>	
Línea de investigación	No aplica
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Hospital Nacional Dos de Mayo País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Dirección: Parque "Historia de la Medicina Peruana" S/N. Av. Almirante Miguel Grau cuadra 13 Latitud: -12.0560319 Longitud: -77.0157011
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2020 - 2022
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05</a>  Ciencias del cuidado de la salud y servicios <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.01">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.01</a>



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
Universidad del Perú. Decana de América  
**Facultad de Farmacia y Bioquímica**  
**Unidad de Posgrado**



**ACTA DE TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR**  
**AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN FARMACIA HOSPITALARIA**

Siendo las **10:00 horas. del 22 de julio de 2022** se reunieron mediante la plataforma de Google Meet de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de Trabajo Académico, presidido por el Mg. Luis Alberto Rojas Ríos e integrado por los siguientes miembros: Dr. Yovani Martin Condorhuaman Figueroa (asesor), Mg. Antonio Almonacid Moscoso y Q.F. Esp. Cecilia Villarruel Bendezú; para la sustentación oral y pública del trabajo Académico intitulado: **"CARACTERIZACIÓN DEL USO FUERA DE ETIQUETA DE TOCILIZUMAB EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR SARS-CoV-2 DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO, ABRIL – SETIEMBRE 2020"**, presentado por la **Q.F. Katya Cuba Pérez** .

Acto seguido se procedió a la exposición del trabajo Académico, con el fin de optar al Título de **Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Hospitalaria**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por la graduanda

A continuación, el Jurado de Trabajo Académico procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

.....18 (dieciocho) Muy bueno.....

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue a la **Q.F. Katya Cuba Pérez**, el Título de **Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Hospitalaria**.

Siendo las 11:20 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las **...11:30.....**hrs. del 22 de julio de 2022.

.....  
Mg. Luis Alberto Rojas Ríos (P. P., T.C.)  
Presidente

.....  
Dr. Yovani Martin Condorhuaman Figueroa (P. Asoc, T.P.)  
Miembro - Asesor

.....  
Mg. Antonio Almonacid Moscoso (P. Asoc T.P.)  
Miembro

.....  
Q.F. Esp. Cecilia Villarruel Bendezú  
Miembro

**Observaciones:**.....

## Índice

<b>Resumen</b> .....	iii
<b>Abstract</b> .....	iv
<b>CAPITULO I: INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>CAPITULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	7
<b>CAPITULO III: METODOLOGÍA</b> .....	20
<b>CAPITULO IV: RESULTADOS</b> .....	22
<b>CAPITULO V: DISCUSIÓN</b> .....	28
<b>CAPITULO VI: CONCLUSIONES</b> .....	31
<b>CAPITULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	33
<b>CAPITULO VIII: ANEXOS</b> .....	38

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las características del uso fuera de etiqueta de tocilizumab en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, del Hospital Nacional Dos de Mayo en los meses de abril a setiembre del 2020.

**Metodología:** Investigación de enfoque observacional y descriptivo, de diseño retrospectivo y transversal cuya muestra estuvo conformada por 141 pacientes infectados por SARS-CoV-2 con prescripción de tocilizumab (TCZ), de los que se recolectó información completa de las recetas médicas registradas e historias clínicas.

**Resultados:** La edad promedio de los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 fue  $58.9 \pm 11.2$  años, el 78% fueron varones. Por otro lado, el peso promedio fue  $79.6 \pm 12.0$  Kg, evidenciándose que 41.8% presentó sobrepeso, 35.5% obesidad grado I. Además, el 99.3% de pacientes evidenció frecuencia respiratoria (FR) mayor a 22, el 97.2% presentó presión arterial (PA) menor a 100 mmHg y el 99.3% tenía saturación ( $SpO_2$ ) menor a 85% y los marcadores inflamatorios comunes fueron PCR > 100 mg/dL (75.2%), ferritina > 700 ng/mL (59.6%), dímero D > 1500  $\mu$ g/mL (77.3%), DHL > 350 U/L (58.9%) y IL-6 > 40 pg/mL (48.9%). El rango de dosis de TCZ administrada fue de 400 a 800 mg en dosis única, vía endovenosa, siendo 600 mg la dosis de mayor prescripción (58.9%). Por otro lado, se dispensaron un total 245 unidades de TCZ y el costo total fue S/ 703,872.40; mientras que el costo promedio de tratamiento por paciente fue S/ 4,922. Sólo 33 pacientes lograron acceder a una cama UCI posterior a la administración de TCZ, aunque no hubo mejora sustancial en la clínica del paciente. Finalmente, el promedio de estancia hospitalaria fue  $17.8 \pm 13.6$  días, observándose que el 55.3% fallecieron.

**Conclusión:** La principal característica del uso fuera de etiqueta de tocilizumab en el Hospital Nacional Dos de Mayo fue la prescripción de este anticuerpo monoclonal en casos graves de COVID-19, un rango de dosis de 400 mg a 800 mg, un costo promedio por paciente de S/ 4,992 y costo total de S/ 703,872.40.

**Palabras clave:** tocilizumab, SARS-CoV-2, uso fuera de etiqueta.



## ABSTRACT

**Objective:** To determine the characteristics of the off-label use of tocilizumab in patients hospitalized for SARS-CoV-2, at the Dos de Mayo National Hospital in the months of April to September 2020.

**Methodology:** Observational and descriptive approach research, of a retrospective and cross-sectional design, whose sample consisted of 141 patients infected by SARS-CoV-2 with prescription of tocilizumab (TCZ), from whom complete information was collected from the registered medical prescriptions and medical histories.

**Results:** the mean age of the patients hospitalized for SARS-CoV-2 was  $58.9 \pm 11.2$  years, 78% were men. On the other hand, the average weight was  $79.6 \pm 12.0$  kg, showing that 41.8% were overweight, 35.5% obesity grade I. In addition, 99.3% of patients showed respiratory rate (RR) greater than 22, 97.2% presented arterial pressure (BP) less than 100 mmHg and 99.3% had saturation ( $SpO_2$ ) less than 85% and the common inflammatory markers were CRP > 100 mg/dL (75.2%), ferritin > 700 ng/mL (59.6%), d-Dimer > 1500  $\mu$ g/mL (77.3%), DHL > 350 U/L (58.9%) and IL-6 > 40 pg/mL (48.9%). The dose range of TCZ administered was 400 to 800 mg in a single dose, intravenously, with 600 mg being the dose most prescribed (58.9%). On the other hand, a total of 245 units of TCZ were dispensed and the total cost was S/ 703,872.40; while the average cost of treatment per patient was S/ 4,992. Only 33 patients managed to access an ICU bed after the administration of TCZ, although there was no substantial improvement in the patient's symptoms. Finally, the mean hospital stay was  $17.8 \pm 13.6$  days, observing that 55.3% died.

**Conclusion:** the main characteristic of the off-label use of tocilizumab at the Dos de Mayo National Hospital was the prescription of this monoclonal antibody in severe cases of COVID-19, a dose range of 400 mg to 800 mg, an average cost per patient of S/ 4,992 and total cost of S/ 703,872.40.

Keywords: Tocilizumab, SARS-CoV-2, off-label use.

## CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

La enfermedad causada por el nuevo SARS-CoV-2 ha alcanzado rápidamente proporciones pandémicas, reflejadas en el aumento descontrolado del número de casos y muertes. Esta última suscitada por la neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria.

Más allá del efecto citopático viral, la nosogenia de dicho daño intersticial supone una condición hiperinflamatoria equiparable a la del síndrome de liberación de citocinas, registrado en pacientes con problemas inmunomediados o en aquellos que reciben terapias con células T con receptor de antígeno quimérico. Entre las citocinas proinflamatorias que intervienen en este proceso destaca la interleucina 6, pues juega un papel fundamental en la tormenta de citocinas asociada al COVID-19.

En base a dicha información; y como parte del esquema de tratamiento inicial del Ministerio de Salud; es que la comunidad médica empieza a utilizar el tocilizumab (TCZ) fuera de etiqueta en pacientes con COVID-19 grave, ya que este anticuerpo monoclonal tendría la capacidad de bloquear la interacción del receptor de la interleucina 6 y de regular la actividad inmunológica, permitiendo la mejora clínica y radiológica de estos pacientes; sin embargo, investigaciones preliminares aún refutan dicho postulado e incluso destacan el riesgo de agudizar la patología infecciosa ante la inhibición de la interleucina 6.

En ese sentido se torna imprescindible ejecutar una investigación que permita caracterizar el uso fuera de etiqueta del tocilizumab, analizando la respuesta terapéutica desde un punto de vista cualitativo, considerando las pautas de administración, consumo y costo de tratamiento y la evolución del paciente. El uso racional de medicamentos se hace de vital importancia en tiempos de pandemia y cuando todavía no hay suficiente evidencia científica que respalde su uso. En este contexto se plantea como problema de estudio: ¿Cuáles son las características del uso fuera de etiqueta de tocilizumab, en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 del Hospital Nacional Dos de Mayo, en los meses de abril a setiembre del 2020?

## **1.1. Objetivos de la investigación**

### **1.1.1. Objetivo general**

Determinar las características del uso fuera de etiqueta de tocilizumab (TCZ) en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, del Hospital Nacional Dos de Mayo en los meses de abril a setiembre del 2020.

### **1.1.2. Objetivos específicos**

- Identificar los parámetros clínicos-epidemiológicos y laboratoriales, para la prescripción de TCZ en pacientes hospitalizados SARS-CoV-2.
- Conocer las dosis prescritas de TCZ en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2.
- Conocer el consumo de TCZ en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 durante los meses de estudio.
- Estimar el costo de tratamiento de TCZ en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2.
- Determinar el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes SARS-CoV-2, con prescripción de TCZ.
- Determinar el porcentaje de mortalidad de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 con prescripción de TCZ.

## CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes de la investigación

Birlutiu V, *et al.* (2021), en Rumania, publicaron una investigación que tuvo como objetivo establecer la eficacia del uso fuera de etiqueta del tocilizumab en pacientes con neumonía grave por COVID-19. Fue un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal que incluyó a 25 participantes. Los resultados mostraron entre las principales características: edad media 52.56 años, obesidad (72%), hipertensión arterial (40%) y tiempo medio desde el ingreso hasta la administración del tocilizumab 7.92 días; y entre los desenlaces más frecuentes: respuesta favorable (80%), disminución importante de los niveles séricos de PCR (de 159.75 a 64.48 mg/L) e incremento de la interleucina 6 (de 1069.33 a 1201.22 pg/mL) y de la saturación de oxígeno (80%). Se concluyó que el uso fuera de etiqueta del tocilizumab fue eficaz, pues mejoró los resultados clínicos de pacientes con neumonía grave por COVID-19<sup>1</sup>.

Albertini L, *et al.* (2021), en Francia, realizaron una investigación que tuvo como objetivo establecer la eficacia del uso fuera de etiqueta del tocilizumab en pacientes con neumonía grave por COVID-19. Fue un estudio observacional y de cohorte unicéntrico que incluyó a 44 participantes (G1: dosis fija de tocilizumab de 600 y 800 mg en pacientes con menos y más de 100 Kg, G2: sin tratamiento). Los resultados mostraron entre las principales características del G1: sexo masculino (16 casos), edad media 64 años, IMC medio 29 Kg/m<sup>2</sup>, fiebre (57%), disnea (53%), hipertensión arterial (20 casos) y daño pulmonar de 50 a 75% en la tomografía computarizada de tórax (9 casos); y entre los desenlaces más frecuentes: mejoría de la frecuencia respiratoria (G1: 21.5 rpm vs G2: 25 rpm, p:0.03), reducción significativa del PCR (147 a 6.5 mg/L vs 101.5 a 56.5 mg/L, p<0.05), alta en 20 pacientes (10 de cada grupo) y muertes en 5 (3 vs 2). Se concluyó que el uso fuera de etiqueta del tocilizumab fue eficaz, pues mejoró los resultados clínicos de pacientes con neumonía grave por COVID-19<sup>2</sup>.

Tomasiewicz K, *et al.* (2021), en Polonia, ejecutaron una investigación que tuvo como objetivo establecer la eficacia del uso fuera de etiqueta del tocilizumab en

pacientes con COVID-19 grave. Fue un estudio observacional y retrospectivo multicéntrico que incluyó a 28 participantes (dosis única de tocilizumab de 800 mg). Los resultados mostraron entre las principales características: sexo masculino (68%), edad media 60.7 años, fiebre (89%), tos (89%), disnea (86%), tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la primera dosis de tocilizumab  $10.5 \pm 5.7$  días y recepción de una segunda dosis en el 86% de los casos; y entre los desenlaces más frecuentes: mejoría del estadio clínico (39%) y de los cambios pulmonares (84%), normalización de las concentraciones de PCR (148 a 9.6 mg/L), reducción de la procalcitonina (0.15 a 0.09 ng/ml) y del fibrinógeno (5.6 a 2.7 g/L), y aumento de la interleucina 6 (100 a 250 pg/mL) y de los linfocitos ( $0.73$  a  $1.2 \times 10^9/L$ ). Se concluyó que el uso fuera de etiqueta del tocilizumab fue eficaz, pues mejoró los resultados clínicos, radiológicos y los marcadores inflamatorios de pacientes con COVID-19 grave<sup>3</sup>.

Morena V, *et al.* (2020), en Italia, llevaron a cabo una investigación que tuvo como objetivo establecer el efecto del uso fuera de etiqueta del tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19. Fue un estudio observacional, descriptivo y prospectivo que incluyó a 51 participantes. De ellos el 65% inició el esquema con 8 mg/Kg repetidos a las 12 horas y el 35% recibió una dosis fija de 400 mg cada 12 horas (2 dosis). Entre las principales características destacaron: sexo masculino (78.4%), edad media 60 años, fiebre (74.5%), enfermedades cardiovasculares (49%), opacidades intersticiales difusas (84%) y requerimiento de presión positiva continua en la vía aérea (39.2%); y entre los principales desenlaces: disminución significativa de la temperatura, incremento del recuento de linfocitos ( $0.8$  a  $1.3 \times 10^3/uL$ ), reducción del valor de PCR (189 a 140 mg/L) y mejoría en el nivel de gravedad (67%). Se concluyó que el uso fuera de etiqueta del tocilizumab ejerció un efecto beneficioso sobre la temperatura, los marcadores inflamatorios y los resultados clínicos de pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19<sup>4</sup>.

Chan S, *et al.* (2020) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre TCZ para Covid-19 grave. Los resultados del tratamiento incluyeron mortalidad, riesgo de ingreso de UCI y necesidad de ventilación mecánica. Con 7 estudios

retrospectivos y 592 participantes, la revisión concluye que no hay diferencias significativas entre el uso de TCZ y los grupos controles. Por lo tanto, no hay evidencia concluyente sobre algún beneficio adicional de TCZ en Covid-19 grave<sup>5</sup>.

Cáceres, *et al.* (2020), en España, publicaron una investigación que tuvo como finalidad evaluar la eficacia y seguridad del tocilizumab (TCZ) además de investigar los factores relacionados con el progreso y mortalidad de pacientes COVID-19. Fue un estudio retrospectivo, donde participaron 75 pacientes a quienes se les realizó seguimiento a los 1, 3 y 5 días, de administrado la primera dosis de TCZ. Encontraron que el tratamiento de TCZ se asoció con la reducción de linfocitopenia, TCR, cosas severos y fiebre a los 5 días de administración ( $p < 0.01$ , respectivamente). Identificaron mayor mortalidad e ingreso a UCI en quienes recibieron dos o más dosis de TCZ en comparación con quienes recibieron solo una ( $p < 0.01$ , respectivamente)<sup>6</sup>.

Rivera, *et al.* (2020) en España, realizaron un estudio cuya finalidad fue evaluar las terapias más eficaces para el manejo de pacientes COVID-19, para lo cual analizaron historias clínicas de pacientes COVID-19 entre marzo a abril de 2020 y aplicaron una metodología retrospectiva. Sus resultados demostraron que la administración de tocilizumab se asociaba con menor riesgo de mortalidad en los pacientes que fueron hospitalizados (HR2 0.37). De esta manera manifiestan la necesidad de ampliar la bibliografía en relación a la realización de ensayos clínicos<sup>7</sup>.

Sciascia S, *et al.* (2020) en Italia, ejecutaron una investigación que tuvo como objetivo establecer la eficacia del uso fuera de etiqueta del tocilizumab en pacientes hospitalizados por COVID-19 grave. Fue un estudio piloto, prospectivo y multicéntrico abierto que incluyó a 63 participantes. De ellos 34 recibieron tocilizumab de 8 mg/kg por vía intravenosa, con una segunda dosis de 162 mg en el 91% de los casos; mientras que 29 recibieron 324 mg por vía subcutánea, con una segunda dosis de 162 mg en el 72% de los casos. Entre las principales características destacaron: sexo masculino (88%), edad media  $62.6 \pm 12.5$  años,

hipertensión arterial (38%) e infiltrados pulmonares bilaterales (95.2%); y entre los principales desenlaces: disminución significativa de la temperatura (38 °C o más de 37.5 °C), mejora de los niveles de ferritina (2700 a 1800 ng/mL), PCR (14 a 0.5 mg/dL), dímero D (5000 a 1700 ng/mL) y linfocitos (900 a 1300 x 1000/uL), regularización del parámetro PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (152 ± 53 a 302.2 ± 126), incremento de los niveles de interleucina 6 (150 a 200 pg/mL) y mayores probabilidades de supervivencia (HR:2.2 p<0.05). Se concluyó que el uso fuera de etiqueta del tocilizumab fue eficaz, pues mejoró los parámetros respiratorios, clínicos y laboratoriales de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave<sup>8</sup>.

De Rossi N, *et al.* (2020) en Italia, publicaron una investigación que tuvo como objetivo establecer la eficacia del uso temprano del tocilizumab a dosis bajas en pacientes con neumonía por COVID-19. Fue un estudio observacional y de cohorte retrospectivo que incluyó a 90 participantes (G1: tocilizumab y G2: tratamiento estándar). En el G1 el 47.7% recibió 400 mg de tocilizumab por vía intravenosa y el 52.3% 324 mg por vía subcutánea. Entre las principales características del G1 destacaron: sexo masculino (71.1%), edad media 62.9 años, hipertensión arterial (45.5%) y diabetes (15.5%); y entre los principales desenlaces: reducción de la frecuencia cardíaca (90.5 a 73 lpm), de la temperatura corporal (37.5 a 36°C) y del PCR (108 a 22 mg/L), incremento de la alanina aminotransferasa (48 a 91 U) y disminución marcada de las muertes en comparación del tratamiento estándar (G1:7 versus G2:34 / p<0.001). Se concluyó que el uso temprano del tocilizumab a dosis bajas fue eficaz, pues redujo la hiperinflamación y la muerte por neumonía relacionada al COVID-19<sup>9</sup>.

Fernández-Ruiz M, *et al.* (2020) en España, efectuaron una investigación que tuvo como objetivo establecer la eficacia del uso fuera de etiqueta del tocilizumab en pacientes con neumonía grave por COVID-19. Fue un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal que incluyó a 88 participantes. Los resultados mostraron entre las principales características: sexo masculino (65.9%), edad media 46.8 años, hipertensión arterial (21.6%), fiebre (93.2%), duración de la disnea 4 días e infiltrados intersticiales bilaterales en el examen imagenológico (67%); y entre los desenlaces más frecuentes: mejoría clínica a los 7 y 14 días

(44.3 y 73.9%), aumento de los linfocitos ( $0.9$  a  $1.5 \times 10^9$  células/L), reducción de los niveles de PCR (15.5 a 0.5 mg/dL), incremento de la interleucina 6 (37.5 a 206 pg/mL) y mejoría radiológica (1, 5, 7 y 10 días 19.4, 26.1, 16.7 y 55%). Se concluyó que el tocilizumab fue eficaz como terapia inmunomoduladora en la neumonía grave por COVID-19<sup>10</sup>.

Alattar R, *et al.* (2020) en Qatar, publicaron una investigación que tuvo como objetivo establecer la eficacia del uso fuera de etiqueta del tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave. Fue un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal que incluyó a 25 participantes (5.7 mg/kg de tocilizumab). Los resultados mostraron entre las principales características: sexo masculino (92%), edad media 58 años, IMC medio  $29 \text{ kg/m}^2$ , diabetes mellitus (48%), fiebre (92%) y opacidades en vidrio esmerilado en la radiografía de tórax (100%); y entre los desenlaces más frecuentes: disminución de la temperatura (38 a  $37.3^\circ\text{C}$ ) y del PCR (193 a  $7.9 \text{ mg/L}$ ), aumento de los leucocitos ( $9$  a  $10.2 \times 10^9/\text{L}$ ) y de los linfocitos ( $1.4$  a  $1.7 \times 10^9/\text{L}$ ), mejora de los resultados radiológicos (44 a 68%) y reducción de la proporción de pacientes con ventilación invasiva (84 a 21%). Se concluyó que el uso fuera de etiqueta del TCZ fue eficaz, pues mejoró los marcadores inflamatorios y los resultados clínico – radiológicos de pacientes con COVID-19 grave<sup>11</sup>.

El 29 de julio de 2020, el gigante farmacéutico Roche proporcionó una actualización sobre el ensayo de fase III global, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, COVACTA de Actemra/RoActemra® (tocilizumab), en pacientes hospitalizados con neumonía grave asociada a Covid-19, el fármaco fue agregado al tratamiento estándar de atención. El estudio no alcanzó su criterio de valoración principal de mejora, tampoco se cumplieron los criterios de valoración secundarios clave, que incluían la diferencia en la mortalidad en la semana cuatro ( $p=0,36$ ; IC 95% 0,81 – 1,76). En cuanto a las tasas de infecciones, no hubo una diferencia significativa entre TCZ (38.8%) y placebo (40.6%), no se identificaron señales de seguridad para el fármaco<sup>12</sup>.



IETSI, (2020) en Perú, publicaron un reporte sobre el uso de TCZ para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se realizó una revisión de los estudios internacionales, guías y protocolos de tratamiento y reportes de caso de TCZ en COVID-19, concluyendo que la evidencia se encuentra en fases preliminares y por lo que no sustenta una recomendación sobre el uso de este anticuerpo monoclonal en la pandemia, pero que se mantiene expectante de resultados de nuevos estudios<sup>13</sup>. Versiones posteriores de este reporte, hasta diciembre de 2020; mantienen su recomendación inicial.

Cortegiani A, *et al.* (2020) en Italia, publican una revisión sistemática sobre la justificación y evidencia del uso de TCZ en COVID-19, con 3 estudios preclínicos y 28 estudios clínicos que incluyeron 5,776 pacientes con un grupo de comparación. Concluyeron que no hay pruebas suficientes sobre la eficacia y seguridad de TCZ, por lo que su uso sólo debe considerarse como experimental, requiriendo aprobación ética.

## 2.2. Aspectos teóricos

### COVID-19

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la COVID-19 es una patología respiratoria suscitada por el nuevo coronavirus o también denominado SARS-CoV-2<sup>11</sup>, identificado por primera vez en diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan-China. Su transmisión se produce a través de las gotículas respiratorias, por contacto directo con individuos infectados o con superficies u objetivos contaminados. El periodo de incubación oscila entre 5 y 6 días, pero puede llegar hasta 14 días<sup>15</sup>.

Alguna de las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fiebre, tos seca y cansancio; sin embargo, también se puede reportar pérdida del gusto o del olfato, congestión nasal, conjuntivitis, cefaleas, dolor de garganta, dolores musculares o articulares, erupciones cutáneas, náuseas o vómitos, diarrea y escalofríos o vértigo. En casos severos se puede evidenciar disnea, confusión, pérdida del apetito y dolor u opresión persistente en el pecho. Aunque la mayoría de pacientes

se recupera sin necesidad de recibir un abordaje terapéutico (80%), aproximadamente el 15% desarrollará COVID-19 grave y el 5% una condición crítica que precisará de internamiento en la unidad de cuidados intensivos<sup>16</sup>.

En base a ello, es necesario establecer cada uno de los criterios de gravedad de la COVID-19 para adolescentes o adultos<sup>16</sup>:

- Enfermedad leve: individuo sintomático, sin neumonía viral o hipoxia.
- Enfermedad moderada (neumonía): presencia de signos clínicos relacionados a la patología, pero en ausencia de neumonía grave.
- Enfermedad grave (neumonía grave): presencia de signos clínicos relacionados a la patología, más alguna de las siguientes manifestaciones: frecuencia respiratoria superior a 30 rpm, dificultad respiratoria severa o saturación de oxígeno inferior a 90%.
- Enfermedad crítica (síndrome de dificultad respiratoria aguda - SDRA): inicio a los 7 días, con insuficiencia respiratoria de origen no cardiogénico y opacidades bilaterales no justificadas en el colapso lobar, colapso pulmonar, sobrecarga de volumen o nódulos. La oxigenación es deficiente y se puede clasificar en:
  - ✓ SDRA leve:  $PaO_2/FiO_2$  superior a 200 mmHg e inferior o igual a 300 mmHg, con PEEP o CPAP mayor o igual a 5 cm H<sub>2</sub>O.
  - ✓ SDRA moderada:  $PaO_2/FiO_2$  superior a 100 mmHg e inferior o igual a 200 mmHg, con PEEP mayor o igual a 5 cm H<sub>2</sub>O.
  - ✓ SDRA grave:  $PaO_2/FiO_2$  inferior o igual a 100 mmHg, con PEEP mayor o igual a 5 cm H<sub>2</sub>O.

Para el caso peruano el Ministerio de Salud clasifica esta enfermedad de acuerdo a las características clínicas del paciente en<sup>17</sup>:

- Caso leve: persona con infección respiratoria aguda con al menos dos de estos signos y síntomas:
  - ✓ Tos.
  - ✓ Malestar general.
  - ✓ Dolor de garganta.

- ✓ Fiebre.
- ✓ Congestión nasal.
- No requiere hospitalización.
- Caso moderado: persona con infección respiratoria aguda con alguno de los siguientes criterios:
  - ✓ Disnea o dificultad respiratoria.
  - ✓ Frecuencia respiratoria (FR)  $\geq 22$  respiraciones por minuto.
  - ✓ Saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>): < menor a 95%.
  - ✓ Alteración nivel de conciencia.
  - ✓ Hipotensión arterial o shock.
  - ✓ Signos clínicos y/o radiológicos de neumonía.
  - ✓ Recuento linfocitario < de 1000 células/uL.
  - El caso moderado requiere hospitalización.
- Caso severo: persona con infección respiratoria aguda, con dos o más de los siguientes criterios:
  - ✓ FR mayor 22 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
  - ✓ Alteración del nivel de conciencia.
  - ✓ Presión arterial sistólica < 100 mmHg o PAM < 65 mmHg
  - ✓ PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg o PaFi < 300.
  - ✓ Signos clínicos de fatiga muscular, aleteo nasal, uso de músculos accesorios, desbalance tóraco-abdominal.
  - ✓ Lactato sérico > 2 mmol/L.
  - El caso severo requiere hospitalización y manejo en cuidado críticos.

### **Respuesta inmunoinflamatoria de la COVID-19**

El SARS-CoV-2 es un virus constituido por una sola cadena de ácido desoxirribonucleico, perteneciente a la familia *Coronaviridae* y al género *Betacoronavirus*. Una vez que este virus ingresa al organismo se une al receptor enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), presente en los neumocitos tipo II y en las células del aparato respiratorio superior. Así mismo, se puede ubicar en las células cardíacas, renales, entéricas y vasculares<sup>18</sup>.

En algunos individuos, el virus genera una respuesta inmunológica antinatural, en la que interviene específicamente la respuesta inmune innata mediada por las siguientes citocinas proinflamatorias: interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 beta (IL-1B), interleucina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa sintetizada por macrófagos (TNF-  $\alpha$ ) e interferón gamma producido por linfocitos T (IFN-  $\gamma$ ). La segregación desmesurada de estas citocinas suscita una cascada citocínica y da paso a una hiperinflamación, responsable de la emersión del síndrome de dificultad respiratoria aguda y de las modificaciones biológicas particularizadas por un incremento marcado del PCR y de la ferritina<sup>18</sup>.

### **Uso fuera de etiqueta de medicamentos**

Según la OMS el uso de medicamentos autorizados para indicaciones no aprobadas por un organismo nacional de reglamentación farmacéutica constituye un uso “no indicado” o uso fuera de etiqueta. Su prescripción está sujeta a un conjunto de leyes y reglamentos nacionales, y puede ser éticamente óptima en intervenciones experimentales de emergencia, fuera del contexto de un ensayo clínico. Este tipo de prescripción debe efectuarse caso por caso<sup>19</sup>.

Entre las razones que existen para recetar un fármaco fuera de etiqueta destacan<sup>20</sup>:

- Los ensayos clínicos usualmente no se ejecutan en infantes, adultos mayores, embarazadas o lactantes, por ello en estos grupos se suelen prescribir fármacos fuera de etiqueta.
- Prescripción en afecciones que presenten manifestaciones clínicas o fisiológicas similares a la de una enfermedad con indicación autorizada del mismo medicamento.
- Casos en los cuales el médico ha agotado todas las opciones autorizadas para abordar a un paciente.
- En el abordaje de patologías extrañas, que no presentan o que tienen pocas opciones terapéuticas.

Por otro lado, es necesario garantizar la seguridad y el uso racional del fármaco fuera de etiqueta, considerando los siguientes aspectos<sup>21</sup>:

- Reducción de los riesgos: empleo excepcional del medicamento en escenarios correctamente justificados, que demuestren su efectividad, eficacia y beneficio-riesgo. También se puede evidenciar su uso en estudios experimentales.
- Caracterizar las problemáticas: contar con información que permita establecer la naturaleza de la problemática en la institución y en el territorio nacional, para justificar las indicaciones fuera de prospecto.
- Normatizar su empleo: debatir el papel que podrían tener los comités de terapéuticas, los centros de información de fármacos y la estructuración de guías o resúmenes de evidencias científicas, para contribuir con las prescripciones o con las recomendaciones institucionales o nacionales. Así mismo, es necesario monitorizar la promoción de las manufacturas farmacéuticas sobre las prescripciones fuera de etiqueta.
- Monitorizar su empleo: llevar a cabo farmacovigilancia, para conocer los desenlaces clínicos y el progreso de los pacientes.
- Comunicar al paciente: es necesario que el paciente sea consciente de las condiciones de empleo del fármaco, de cada uno de sus beneficios y sus riesgos. En algunos casos podría tornarse necesaria la firma de un consentimiento informado.
- Favorecer la investigación: generar evidencia ante el uso de este tipo de fármacos.

Durante la pandemia del COVID-19 la prescripción de fármacos fuera de etiqueta fue habitual, pues aún no se demuestra la eficacia y seguridad de algún producto farmacéutico que combata la patología respiratoria<sup>14</sup>. Por ello, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha emitido una autorización para el empleo de emergencia del tocilizumab en el tratamiento de pacientes adultos y niños hospitalizados (>2 años) con COVID-19, asociada a la terapia de corticoesteroides, oxígeno, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea. Sin embargo, el tocilizumab aún no está autorizado en pacientes ambulatorios con COVID-19<sup>22</sup>.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que actúa impidiendo la unión de la interleucina 6 (IL-6) a sus receptores, tanto libres como unidos a la membrana, disminuyendo así la cascada de señalización pro inflamatoria de esta citoquina. Además, la IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de linfocitos T, inducción de secreción de inmunoglobulina, inducción de síntesis de proteínas de la fase aguda y estimulación de hemopoyesis; estos niveles elevados se han implicado en la patogenia de enfermedades como osteoporosis, neoplasias y enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide<sup>23</sup>.

Fue en 2013 que la FDA autorizó su empleo en pacientes con factor reumatoideo positivo o negativo y en la actualidad indicado en pacientes adultos con COVID-19 moderado-severo<sup>18</sup>. En estos últimos la posología aconsejada es una perfusión única intravenosa de 8 mg/Kg, específicamente en un lapso de 60 minutos y en pacientes que estén recibiendo corticoesteroides sistémicos y que precisen de oxígeno o ventilación mecánica. Si las manifestaciones clínicas se agravan o no mejoran posterior a la primera dosificación, se puede adicionar una perfusión extra del medicamento, con un intervalo mínimo de 8 horas<sup>24</sup>.

En individuos con peso mayor a 100 kilogramos, las dosis no deben sobrepasar los 800 mg por perfusión. Además, es necesario precisar que este medicamento no se debe administrar en pacientes con COVID-19 que presenten enzimas hepáticas superiores o iguales a 5 x LSN (límite superior de normalidad), recuento absoluto de neutrófilos menores a  $1 \times 10^9/L$  y recuento de plaquetas menor a  $50 \times 10^3/uL$ <sup>24</sup>.

Según la normativa, en Perú, debe valorarse cada caso y de manera individual, evaluando los riesgos y beneficios de su indicación, por lo se pone a consideración del prescriptor el uso de tocilizumab para casos severos de COVID-19, con SDRA e incremento de IL-6 mayor 40 pg/mL o dímero D mayor 1500 µg/mL; bajo la pauta: tocilizumab en dosis única vía endovenosa<sup>25</sup>:

- ✓ Peso  $\geq$  75 Kg: 600 mg.
- ✓ Peso < 75 Kg: 400 mg.

- Propiedades farmacodinámicas: este fármaco se une específicamente a los receptores de interleucina 6, tanto solubles (IL-6Rs), como unidos a la membrana celular (IL-6Rm). Esta citocina proinflamatoria es generada por múltiples unidades celulares, tales como T y B, fibroblastos y monocitos. La evidencia científica, respalda las disminuciones de proteína C reactiva, de la velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno y del amiloide A sérico en pacientes con artritis reumatoide. En el caso específico del COVID-19 una dosificación de 8 mg/kg por vía intravenosa reduciría las concentraciones de la proteína C reactiva dentro de los parámetros de normalidad<sup>24</sup>.
- Propiedades farmacocinéticas<sup>24</sup>: A los 28 días la concentración del medicamento es de 0.934 ug/mL y la concentración máxima es de 154 ug/mL. Su volumen de distribución central es de 4.521 y de distribución periférica de 4,231, lo que resultaría en un volumen de distribución de 8,751.

La eliminación ocurre tras un aclaramiento lineal y no lineal. En adultos con SARS-CoV-2 el aclaramiento lineal depende de la necesidad de oxígeno: 17.6 ml/ en individuos que precisan de oxígeno, 22.5 ml/h en aquellos que requieren alto flujo de oxígeno o ventilación invasiva, 29 ml/h en pacientes que no pudieron mantener su función respiratoria y que necesitan de ventilación mecánica, y 35.4 ml/h en quienes precisan de oxigenación por membrana extracorpórea. Por otro lado, el aclaramiento no lineal desempeñaría un rol fundamental en dosificaciones bajas del tocilizumab.

- Reacciones adversas<sup>24</sup>: Según la evaluación de seguridad de una serie de estudios clínicos, las principales reacciones adversas del tocilizumab en pacientes con COVID-19 son: hipertensión arterial, infecciones del tracto urinario, hipopotasemia, insomnio, ansiedad, diarrea, náuseas, estreñimiento e incremento de las transaminasas del órgano hepático.
- Advertencias y precauciones especiales del empleo<sup>24</sup>:
  - ✓ No se ha determinado la eficacia del fármaco en el abordaje de individuos con COVID-19 que no evidencian altos niveles de PCR.

- ✓ El tocilizumab no debe prescribirse en pacientes infectados que no reciban corticoesteroides, pues no se puede descartar el incremento de decesos en este grupo.
- ✓ Infecciones: Si el paciente con COVID-19 presenta otra infección severa concurrente no se debe administrar el medicamento e incluso en aquellos que evidencien antecedentes de afecciones crónicas o recurrentes, tales como: diabetes, diverticulitis y patología pulmonar intersticial.
- ✓ Hepatotoxicidad: No se recomienda la administración de este medicamento en pacientes internados por COVID-19 con concentraciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa elevadas, específicamente por encima de 5 x LSN.
- ✓ Anomalías hematológicas: No se aconseja la administración de este medicamento en pacientes con COVID-19 que desarrollen un RAN inferior a  $1 \times 10^9/L$ , o que presenten un recuento de plaquetas menor a  $50 \times 10^3/uL$ .



## **CAPITULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1. Tipo de investigación**

Es un estudio descriptivo y observacional, de tipo transversal y retrospectivo.

### **3.2. Diseño metodológico**

Diseño no experimental.

### **3.3. Unidad de análisis**

Recetas médicas registradas en software informático SIS Galenplus V2.1.

Historias clínicas.

Base de datos institucional COVID-19 Hospital Nacional Dos de Mayo.

Ficha de recolección de datos.

### **3.4. Población de estudio**

La población estuvo conformada todos los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 del Hospital Nacional Dos de Mayo, con prescripción de tocilizumab, entre los meses de abril a setiembre de 2020.

### **3.5. Muestra o tamaño de muestra**

La selección de la muestra fue no probabilística y se consideró el total de pacientes hospitalizados descritos en el acápite de población.

### **3.6. Criterios de selección**

#### **3.6.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes adultos mayores de 18 años, hospitalizados con diagnóstico SARS-CoV-2 positivo, con prescripción de tocilizumab.

#### **3.6.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes adultos mayores de 18 años, hospitalizados con diagnóstico SARS-CoV-2 positivo y a su vez presenten diagnóstico de cáncer de pulmón, enfermedad intersticial difusa (fibrosis pulmonar), metástasis pulmonar, tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente, EPOC o bronquiectasias.

- Pacientes embarazadas.

### **3.7. Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos**

La técnica de recolección de datos inició con la verificación de recetas médicas registradas en el software informático SIS GalenPlus V2.1, con el que se obtuvo el total de pacientes a los que se dispensó TCZ en el periodo de estudio. Para el caso de los parámetros epidemiológicos se verificó la base de datos institucional COVID-19 del HNDM y los datos adicionales se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas, previa autorización de la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación del mencionado hospital. Toda esta información fue registrada en la ficha de recolección de datos.

### **3.8. Procesamiento de la información o de datos**

Los datos obtenidos fueron recolectados y tabulados en el programa Microsoft Excel 2019, mientras que para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS V25.0 que por medio de estadística descriptiva permitió presentar los resultados en tablas y/o figuras.

## CAPITULO IV: RESULTADOS

Tabla 1. Características epidemiológicas de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 con prescripción de TCZ del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020

Características epidemiológicas		
Edad	58.9 ± 11.2	
Sexo	N	%
Masculino	110	78.0
Femenino	31	22.0
Peso	79.6 ± 12.0	
Estado nutricional		
Normal	19	13.5
Sobrepeso	59	41.8
Obesidad I	50	35.5
Obesidad II	10	7.1
Obesidad III	3	2.1
Total	141	100%

Fuente: elaboración propia

La tabla 1 muestra que la edad promedio de los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 que recibieron TCZ, fue 58.9 ± 11.2 años, 78% fueron varones. Por otro lado, el peso promedio fue 79.6 ± 12.0 kg, evidenciándose que 41.8% presentó sobrepeso y 35.5% tenía obesidad de grado I.

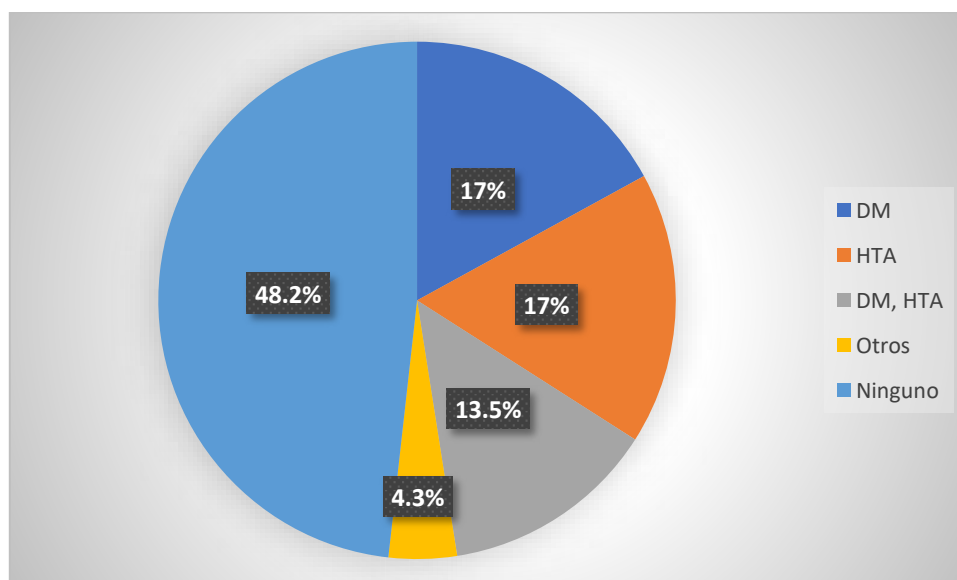


Figura 1. Comorbilidades de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 con prescripción de TCZ del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020

La figura 1 muestra que 48.2% de pacientes, no evidenció ninguna comorbilidad reportada, mientras que 51.8% presentó algún tipo de comorbilidad, entre ellas, 17% de pacientes reportó diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión arterial mientras que 13.5% presentó ambas comorbilidades simultáneamente.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas previa a prescripción de TCZ, de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020

Manifestaciones clínicas	N	%
FR > 22 rpm		
Sí	140	99.3
No	1	0.7
PAS < 100 mmHg		
Sí	137	97.2
No	4	2.8
SpO2 < 85%		
Sí	140	99.3
No	1	0.7
Total	141	100%

Fuente: elaboración propia

La tabla 2 muestra que en el momento de la prescripción de TCZ, 99.3% de pacientes evidenció frecuencia respiratoria (FR) mayor a 30, el 97.2% presentó presión arterial sistólica (PAS) menor a 100mmHg y el 99.3% tenía saturación (SpO2) menor a 85%. Cabe mencionar que en ningún paciente se reportó los valores de PaO2.

Tabla 3. Marcadores inflamatorios considerados en prescripción de TCZ, en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020

Marcadores inflamatorios	N	%
Linfopenia < 800 cel/ $\mu$ L		
Sí	8	5.7
No	133	94.3
PCR > 100 mg/dL		
Sí	106	75.2
No	35	24.8
Ferritina > 700 ng/mL		
Sí	84	59.6
No	57	40.4
Dímero D > 1500 $\mu$ g/mL		
Sí	109	77.3
No	32	22.7
DHL > 350 U/L		
Sí	83	58.9
No	58	41.1
IL-6 > 40 pg/mL		
Sí	69	48.9
No	72	51.1

Fuente: elaboración propia

La tabla 3 muestra que gran parte de los pacientes hospitalizados no evidenciaron linfopenia < 800 cel/ $\mu$ L (5.7%), valores de PCR > 100 mg/dL (75.2%), ferritina > 700 ng/mL (59.6%), dímero D >1500  $\mu$ g/mL (77.3%), DHL >350 U/L (58.9%) e IL-6 >40 pg/mL (48.9%).

Tabla 4. Dosis prescrita de TCZ a pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020

Dosis prescrita TCZ	N	%
400 mg	47	33.3
500 mg	1	0.7
570 mg	1	0.7
600 mg	83	58.9
640 mg	1	0.7
650 mg	1	0.7
720 mg	3	2.1
800 mg	4	2.8
Total	141	100

Fuente: elaboración propia

En la tabla 4 se muestra las dosis prescritas y administradas de TCZ en el HNDM, más de la mitad de pacientes recibió 600 mg como dosis única (58.9%), otra dosis prescrita fue la de 400 mg en 33.3% de los pacientes, siendo esta última la dosis mínima administrada y la máxima de 800 mg.

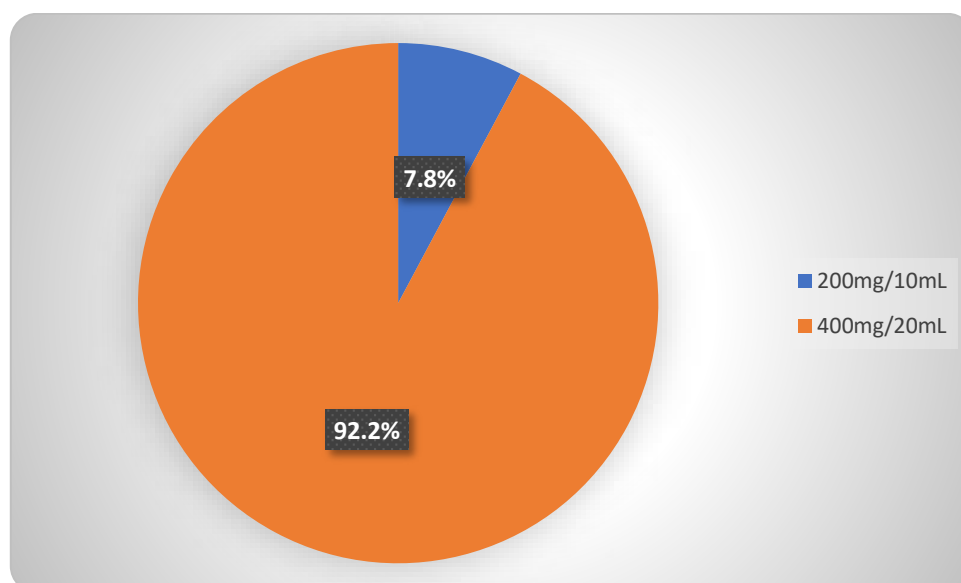


Figura 2. Presentación dispensada de TCZ en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020

La figura 2 muestra que el 92.2% de prescripciones de TCZ fue de 400mg/20mL y solo el 7.8% fue de 200mg/10mL.

Tabla 5. Costo total de tratamiento TCZ en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020

Consumo y costo total de TCZ en pacientes SARS-CoV-2	Consumo TCZ (iny)	Costo unitario (soles)	Costo total (soles)
400 mg/20 ml	220	S/ 3,013.72	S/ 663,018.40
200 mg/10 ml	25	S/ 1,634.16	S/ 40,854.00
Total	245		S/ 703,872.40

Fuente: elaboración propia

La tabla 5 muestra que el costo total del tratamiento de TCZ fue S/ 663,018.40 para la presentación dispensada de 400 mg/20ml y S/ 40,854.00 para la presentación de 200 mg/10ml, lo que hace un total de S/ 703, 872.40 para los meses de estudio.

Tabla 6. Costo promedio de tratamiento de TCZ por paciente hospitalizado por SARS-CoV-2 del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020

Costo	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
	S/ 4,992.0	S/ 2,491.1	S/ 3,013.7	S/ 6,536.6

Fuente: elaboración propia

La tabla 6 muestra que el costo total promedio de TCZ por paciente fue S/ 4,992.0, siendo el costo mínimo de S/ 3,013.7 y el máximo S/ 6,536.6.

Tabla 7. Estancia hospitalaria de los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 con tratamiento de TCZ del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020

Estancia hospitalaria	Media	DS	Mín	Máx
	17.8 ± 13.6	13.6	1.0	75.0

Fuente: elaboración propia

La tabla 7 muestra que la estancia hospitalaria promedio fue 17.8±13.6 días, evidenciándose que el tiempo mínimo fue de 1 día y el máximo de 75 días.

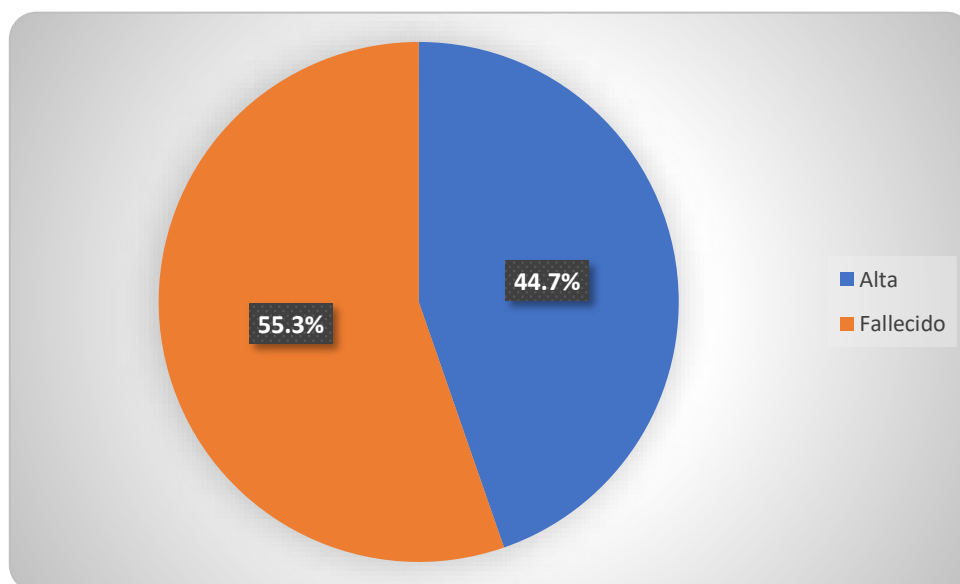


Figura 3. Evolución de los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 del Hospital Nacional Dos de Mayo con tratamiento de TCZ, abril - setiembre 2020

La figura 3 muestra que 55.3% de pacientes hospitalizados que recibió TCZ falleció, mientras que 44.7% obtuvo el alta posterior a la hospitalización.

Tabla 8. Porcentaje de mortalidad de pacientes con SARS-CoV-2, con prescripción de TCZ, en área UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020

Evolución	UCI	
	N	%
Alta	10	30.3
Fallecido	23	69.7
Total	33	100

Fuente: elaboración propia

En la tabla 8, se muestra los porcentajes de mortalidad de pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos posterior a la administración de TCZ. Un total de 33 pacientes lograron su ingreso, sin embargo, solo 30.3% lograron el alta hospitalaria (10) mientras que 69.7% fallecieron (23).

Tabla 9. Porcentaje de mortalidad de pacientes con SARS-CoV-2, con prescripción de TCZ, en salas de hospitalización del Hospital Nacional Dos de Mayo, abril – setiembre 2020

Evolución	Salas hospitalización	
	N	%
Alta	53	49.1
Fallecido	55	50.9
Total	108	100

Fuente: elaboración propia

En la tabla 9, se muestra los porcentajes de mortalidad de pacientes de las salas de hospitalización, posterior a la administración de TCZ. Un total de 108 pacientes permanecieron hospitalizados de los que 53 lograron el alta hospitalaria (49.1%) mientras que 55 fallecieron (50.9%).



## CAPITULO V: DISCUSIÓN

En los meses de estudio fueron un total de 141 pacientes hospitalizados con diagnóstico COVID-19 a quienes se les administró tocilizumab, presentaron una edad promedio fue de 58.9 años, predominando el sexo masculino con 78% y el femenino de 22%. Se observó que el 41.8% tuvieron sobrepeso y 35.5% obesidad grado I. el 51.8% de los pacientes presentaron otras comorbilidades siendo las más comunes hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 (17% cada una). Al respecto, diversos estudios que han analizado a pacientes hospitalizados con COVID-19 en diversas realidades institucionales, han encontrado los mismos resultados en que la mayoría de los pacientes con COVID-19 se encontraban entre las etapas de vida adulta y adulta mayor, teniendo en consideración las etapas de vida planteadas por el MINSA<sup>26</sup>. Así mismo, el sexo masculino tiene mayores porcentajes de hospitalización, presentan obesidad y padecían de otras patologías<sup>27,28,29,30</sup>, coincidiendo en que estas variables se asocian a la hospitalización en pacientes diagnosticados con COVID-19 positivo<sup>31,32</sup>.

Los pacientes hospitalizados, por lo general presentaban frecuencia respiratoria mayor de 22 rpm (99.3%), PAS menor 100 mmHg (97.2%), y saturación de oxígeno menor de 85% (99.3%). Sobre lo mencionado, en el estudio elaborado por Fernández et al.<sup>10</sup>, al analizar a pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave cuyo tratamiento incorporaba tocilizumab, encontraron que la frecuencia respiratoria y cardiaca promedio fue de 27.3 rpm y 84.9 lpm, lo que coincide con los hallazgos del estudio. Por otro lado, Balarezo *et al.*<sup>28</sup>, quien analizó a pacientes COVID-19 que también tenían a este fármaco dentro de su prescripción médica, encontraron que la saturación de oxígeno al ingreso promedio fue de 91.5%, valor que se acerca al rango normal en algunos países y pueden ser considerados como casos moderados de COVID-19 por lo tanto, supondría una mejoría y estabilidad del paciente, caso contrario a lo hallado en este estudio, ya que casi la totalidad de pacientes fueron considerados como casos severos de COVID-19. Así mismo no se evidenció estudios que consideraran este parámetro antes de la administración de tocilizumab<sup>16</sup>.

Con relación a los marcadores inflamatorios se halló que 75.2% de pacientes tenían PCR > 100 mg/dL, 59.6% ferritina > 700 ng/mL, 77.3% dímero D > 1500 µg/mL y

58.9% DHL > 350 U/L. Sobre dichos marcadores, Hueda et al.<sup>21</sup>, identificaron que los pacientes con 10 días de tratamiento con TCZ tenían PCR 0.95 mg/dL, ferritina 916 ng/mL, dímero D 297 µg/L, DHL 557 U/L, mientras que Balarezo et al.<sup>28</sup>, hallaron que los pacientes después de 12 horas de la administración de tocilizumab el PCR fue de 6.32 promedio, ferritina de 1,384 promedio, dímero D fue de 1.93, DHL de 413. Adicionalmente, se han identificado estudios donde demostraron que el tratamiento de TCZ se asociaba con la reducción de la linfocitopenia ( $p < 0.01$ ) así como el de PCR ( $p < 0.01$ ), luego de 5 días de administrado el medicamento<sup>6,33</sup>. Estos resultados no pueden ser concluyentes, ya que solo demuestran que los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan marcadores inflamatorios elevados, sin embargo, no se puede afirmar o negar que el TCZ normalice los valores de dichos marcadores, por lo cual, es necesario realizar estudios longitudinales donde permitan realizar un seguimiento intra y pos hospitalización a los pacientes y de esta manera corroborar la efectividad de este fármaco, a pesar que el MINSA tiene protocolizado la utilización de este fármaco en casos que el dímero D se encuentre en valores mayores de 1500 µg/ml o IL-6 > 40 pg/mL, teniendo en consideración el riesgo beneficio para el paciente<sup>25</sup>.

Respecto a las dosis utilizadas de TCZ en el HNDM, la prescripción se basó a la normativa nacional del MINSA<sup>25</sup> y debido a altos porcentajes de pacientes con sobrepeso y obesidad, la dosis administrada, en la mayoría de casos (58.9%) fue de 600 mg para un peso  $\geq 75$  Kg que asemeja mucho a los valores de estudios internacionales que mencionan la administración de 600 – 800 mg en dosis única<sup>2,3</sup>, otros valores como dosis de 8 mg/Kg también en dosis única<sup>4,8</sup>, fueron usados en otros estudios.

Sobre el consumo de TCZ, la dispensación se basó en el stock físico con que contaba el HNDM y fueron las presentaciones de 400 mg/20 mL y 200 mg/10 mL las disponibles en el período de estudio siendo la primera la presentación más dispensada; por lo que el consumo total entre los meses de abril y setiembre fue de S/ 703,872.40 con un total de 245 unidades entregadas a los pacientes para su administración. Así mismo el costo promedio de TCZ por paciente fue de S/ 4,992. Al respecto, no se han realizado estudios sobre valorización de este anticuerpo monoclonal, además que es necesario recalcar que, debido a la emergencia sanitaria, el MINSA consideró como producto estratégico al TCZ así que el costo corrió directamente por el estado peruano,

sin que el paciente realice pago alguno. Es por eso que consideramos relevante conocer el gasto que este fármaco genera a las entidades sanitarias, considerando que su uso es solo en casos específicos.

La estancia hospitalaria promedio de los pacientes fue de 17.8 días, coincidiendo con la mayoría de los estudios, como Balarezo *et al*<sup>28</sup> que menciona una estancia hospitalaria promedio de pacientes con este tratamiento de 16.1 días o Cardona *et al*<sup>30</sup> con 13.2 días, o Hueda *et al*<sup>27</sup> con 12.5 días, demostrando que los pacientes no tienen una corta estancia institucional, por lo cual el monitoreo que requieren no solo se basa en la identificación de mejoría de su cuadro clínico por el COVID-19, sino también la prevención y diagnóstico oportuno de posibles complicaciones intrahospitalarias que alteran aún más el cuadro clínico del paciente, poniendo en riesgo su pronta mejoría, trayendo como consecuencias posibles resultados graves e inclusive la muerte.

Y finalmente se encontró que, el 55.3% de los pacientes que recibieron tocilizumab fallecieron, contrastando con la evidencia de otros estudios, Cardona *et al*<sup>30</sup> demuestra que como máximo la cuarta parte de los pacientes tratados con este fármaco tuvieron como resultado final el deceso, mientras que; en otros estudios; esta cantidad es aún menor, Balarezo *et al*<sup>28</sup> refiere un 15% y Hueda *et al*<sup>27</sup> un 12.5% de decesos. Esto puede deberse a la cantidad de población referida en los estudios mencionados que son sustancialmente menores que la población del estudio que es de 141 pacientes. Adicionalmente, se pudo hallar un estudio, Rivera *et al*<sup>7</sup>, donde se evidenció que tocilizumab se asociaba con menor riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados (HR2=0.37). Por otro lado, se han realizado ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y estudios retrospectivos en los cuales no se logran disminuir los niveles de mortalidad ni comprobar la efectividad de este fármaco contra el COVID-19 por lo que muchas organizaciones nacionales como IETSI<sup>13</sup> o mundiales como la OMS<sup>16</sup>, declaran la falta de estudios que avalen su uso, situación que ha sido demostrada en este estudio. Con estos datos se requiere realizar un análisis más exhaustivo sobre el uso de este fármaco, ampliando no solo el periodo de estudio sino también la población, con la finalidad de poder hallar resultados significativos para la entidad sanitaria.

## CAPITULO VI: CONCLUSIONES

- Los principales parámetros epidemiológicos de los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, a los que se administraron TCZ fueron: edad promedio  $58.9 \pm 11.2$ , asimismo el sexo predominante fue el masculino, el peso promedio fue  $79.6 \pm 12.0$  Kg y cerca de la mitad de pacientes presentó sobrepeso y obesidad grado I. Así mismo las comorbilidades más comunes fueron la hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 o la combinación de ambas patologías.
- Los parámetros clínicos considerados para la administración de TCZ fueron: frecuencia respiratoria mayor a 22 rpm, presión arterial menor a 100 mmHg y  $SpO_2$  menor a 85%, según la normativa nacional. Y en cuanto a los marcadores inflamatorios elevados, más de la mitad de pacientes presentó PCR > 100 mg/dL, ferritina > 700 ng/mL, dímero D > 1000  $\mu$ g/mL y DHL > 350 U/L y en menor proporción IL-6 > 40 pg/mL y fueron considerados para la prescripción de TCZ.
- Cumpliendo con la normativa nacional, la mayoría de pacientes (58.9%) por tener un peso > 75 Kg, recibieron dosis única de 600 mg de TCZ por vía endovenosa, siendo el rango de dosis administrada en el Hospital Nacional Dos de Mayo a pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 de 400 mg a 800 mg.
- El hecho de que la mayoría de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 incluidos en el presente estudio fuera prescrito con TCZ de 400mg/20mL, dependió del suministro y stock de dicho producto en el servicio de farmacia del mencionado hospital.
- El costo total del tratamiento de TCZ para pacientes con SARS-CoV-2 ingresado en el Hospital Nacional Dos de Mayo fue S/ 703,872.40. Un total de 245 unidades fueron dispensadas, siendo el costo promedio por paciente S/ 4,992 para los meses de estudio.
- La estancia hospitalaria promedio de los pacientes ingresados por SARS-CoV-2 fue  $17.8 \pm 13.6$  días, evidenciándose que el tiempo mínimo fue de 1 día y el máximo de 75 días.
- Sólo 33 pacientes alcanzaron a ocupar una cama UCI luego de la administración de TCZ y aun así los porcentajes de mortalidad fueron superiores a los del alta hospitalaria, no habiendo mejora en la progresión clínica del paciente. Es así que

55.3% de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Dos de Mayo por SARS-CoV-2 que recibieron tocilizumab, fallecieron.

## CAPÍTULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Birlutiu V, Mircea R, Chicea L. Off-label tocilizumab and adjuvant iron chelator effectiveness in a group of severe COVID-19 pneumonia patients. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(18): e25832. [Citado 9 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8104262/>.
2. Albertini L, Soletchnik M, Razurel A, Cohen J, Bidegain F, Fauvelle F, et al. Observational study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Eur J Hosp Pharm* 2021;(28): 22-27. [Citado 9 diciembre 2021]. Disponible en: <https://ejhp.bmj.com/content/ejhpharm/28/1/22.full.pdf>.
3. Tomasiewicz K, Piekarska A, Stempkowska-Rejek J, Serafińska S, Gawkowska A, Parczewski M, et al. Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-center study. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2021; 19(1): 93-100. [Citado 9 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1800453>.
4. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *European Journal of Internal Medicine*; 2020;(76): 36-42. [Citado 9 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620520301965#fig0005>.
5. Chang S, Lan S, Lai C, Huang H, Hsueh P, Lu L. Tocilizumab for severe Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal Antimicrobians Agents Elsevier* sep 2020; 56(3). [Citado 12 diciembre 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>.
6. Cáceres C, Martínez R, Bachiller PML, García J. The effect of tocilizumab on cytokine release syndrome in COVID-19 patients. *Pharmacol Rep.* 2020; 9(1): 1-9. [Citado 12 diciembre 2021]. DOI: 10.1007/s43440-020-00186-z.
7. Rivera M, Valero M, R-delAmo J, Fernández M, Martínez S, Tahery A, et al. Agentes terapéuticos utilizados en 238 pacientes hospitalizados por COVID-19 y su relación con la mortalidad. *Med Clin (Barc).* 2020; 155(9): 375-381. [Citado 12 diciembre 2021].
8. Sciascia S, Apra 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 severe patients with COVID-19. *Clinical and Experimental Rheumatology*

- 2020;(38): 1-4. [Citado 9 diciembre 2021]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Simone-Baldovino/publication/341100068\\_Pilot\\_prospective\\_open\\_single-arm\\_multicentre\\_study\\_on\\_off-label\\_use\\_of\\_tocilizumab\\_in\\_severe\\_patients\\_with\\_COVID-19/links/5eb3937c9](https://www.researchgate.net/profile/Simone-Baldovino/publication/341100068_Pilot_prospective_open_single-arm_multicentre_study_on_off-label_use_of_tocilizumab_in_severe_patients_with_COVID-19/links/5eb3937c9).
9. De Rossi N, Scarpazza C, Filippina C, Cordioli C, Razia S, Mancinelli C, et al. Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up. *E Clinical Medicine* 2020;(25): 100, 459. [Citado 9 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537020302030#bib0007>
  10. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Pérez-Jacoiste M, Maestro G, Bueno H, Caro-Teller J, et al. Tocilizumab for the treatment of adult patients with severe COVID-19 pneumonia: A single-center cohort study. *Journal of Medical Virology* 2020; 93(2): 831-842. [Citado 9 diciembre 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26308>.
  11. Alattar R, Ibrahim T, Abdalla S, Shurki U, Daghfal J, Khatib M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *Journal of Medical Virology* 2020; 92(10): 2042-2049. [Citado 9 diciembre 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25964>.
  12. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Actualización sobre ensayo de fase III COVACTA de Actemra/RoActemra en pacientes hospitalizados con neumonía grave a Covid-19, julio 2021 [citado 16 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>.
  13. Instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación. Reporte breve N° 03: Uso de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19, Lima. Seguro Social de Salud, 2020. [Citado 16 diciembre 2021]. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid\\_19/RB\\_03\\_Tocilizumab\\_v18Mar.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/RB_03_Tocilizumab_v18Mar.pdf).
  14. Cortegiani A, et al. Justificación y evidencia sobre el uso de tocilizumab en COVID-19: una revisión sistemática. *Pulmonology*. Vol. 27, 2021 52-66. [Citado 13 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043720301537>)
  15. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: Información básica sobre la COVID-19 2021. [Citado 10 noviembre 2021]. Disponible en:

- <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>.
16. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19. Ginebra 2020. [Citado 13 diciembre 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>.
  17. Documento técnico: Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú. RM N° 193-2020/MINSA del 13 de abril del 2020. [Citado 12 diciembre 2021].
  18. Cervera R, Espinoza G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Espíglo-Frigollé G, et al. Enfermedades autoinmunes sistémicas: Diagnóstico y tratamiento. Sexta ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2020. [Citado 10 diciembre 2021]. Disponible en: [http://seciss.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2021/01/1\\_4936247548705767702.pdf](http://seciss.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2021/01/1_4936247548705767702.pdf).
  19. World Health Organization. Geneva: Off-label use of medicines for COVID-19; 2020. [Citado 13 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>.
  20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Off-Label Use of Drugs: Questions and answers about the off-label use of drugs for health care providers. Canadá; 2017. [Citado 14 diciembre 2021]. Disponible en: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/off\\_label\\_use\\_of\\_drugs\\_pro\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/off_label_use_of_drugs_pro_e.pdf).
  21. Speranza N, Tamosiunas. Uso de medicamentos fuera de prospecto. Boletín Farmacológico. Uruguay: Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Departamento de Farmacología y Terapéutica; 2016. [Citado 14 diciembre 2021]. Disponible en: [https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/boletin/uso\\_de\\_medicamentos\\_fuera\\_de\\_prospecto.pdf](https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/boletin/uso_de_medicamentos_fuera_de_prospecto.pdf).
  22. Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos. Estados Unidos: Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA autoriza un medicamento para el tratamiento del COVID-19; 2021. [Citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-un-medicamento-para-el-tratamiento->





30. Cardona I, Martinez F, Montoro B. Effect of tocilizumab in adults hospitalized with moderate-severe COVID-19 pneumonia versus standard care. *Medicina Clinica*. 2021; 1(1): 1-26.
31. Portilla D. Factores clínico epidemiológicos asociados a hospitalización en menores de 18 años con COVID-19. Provincia de Trujillo marzo-julio 2020. [Tesis de grado]. Universidad Privada Antenor Orrego; 2020.
32. Carranza K. Factores clínico y epidemiológicos asociados a la hospitalización de pacientes COVID-19 en un establecimiento de salud en Lima, durante marzo-agosto del año 2020. [Tesis de grado]. Universidad Ricardo Palma; 2021.
33. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(20): 10970-10975 [Citado 12 diciembre 2021]. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.

**CAPÍTULO VIII: ANEXOS****Anexo 1****Ficha de recolección de datos****CARACTERIZACIÓN DEL USO FUERA DE ETIQUETA DE  
TOCILIZUMAB EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR SARS-CoV-2  
DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO, ABRIL – SETIEMBRE 2020**

N° ficha: .....

H.C.....

**I. Datos clínico-epidemiológicos:**

Edad:      años  
 Peso:      Kg  
 Sexo:      M (   )      F (   )

**Comorbilidades:**

DM (   )      HTA (   )  
 Sobrepeso (   )      Obesidad (   )  
 TBC no complicada (   )      EPOC (   )  
 Otros (   ) Cuál:.....

**Manifestaciones clínicas:**

FR > 22 rpm (   )  
 PaO<sub>2</sub> 60-80 mmHg (   )  
 PAS < 100 mmHg (   ) o PAM < 65 mmHg (   )  
 SpO<sub>2</sub> < 85% (   )

Estancia hospitalaria:

Evolución: Alta (   ) Fallecido (   )

**Marcadores inflamatorios considerados:**

Linfopenia < 800 cel/ $\mu$ L (   )      Dímero D > 1000  $\mu$ g/mL (   )  
 PCR > 100 mg/dL (   )      DHL > 350U/L (   )  
 Ferritina > 700 ng/mL (   )      IL-6 > 40 pg/mL (   )

**II. Datos de prescripción de TCZ**

Presentación: 200 mg/10 mL (   ) 400 mg/20 mL (   )

Dosis prescrita:

N° de inyectables dispensados: