

**DESENLACES CLÍNICOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA  
GRAVE POR SARS-COV-2 TRATADOS CON TOCILIZUMAB: UNA  
COHORTE RETROSPECTIVA**

**AUTOR**

**JOSE ATILIO NUÑEZ RAMOS**

Médico Internista, Hospital Universidad del Norte. Estudiante de Maestría en  
Epidemiología Clínica. Departamento de Salud Pública, División Ciencias de la Salud.  
Universidad del Norte

**TUTORES**

**DIEGO FERNANDO VIASUS PÉREZ**

Médico Internista Universidad Nacional de Colombia  
Maestría en Investigación Clínica y Doctorado en Enfermedades Infecciosas  
Universidad de Barcelona  
Docente Universidad del Norte y Hospital Universidad del Norte.  
Departamento de Medicina, División Ciencias de la Salud.  
Universidad del Norte

**JORGE LUIS ACOSTA REYES**

Médico, Magíster en Ciencias Clínicas. Profesor Maestría en Epidemiología Clínica,  
Departamento de Salud Pública, División Ciencias de la Salud.  
Universidad del Norte

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA  
UNIVERSIDAD DEL NORTE  
Barranquilla, mayo de 2021**

# DESENLACES CLÍNICOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA MODERADA A GRAVE POR SARS-COV-2, TRATADOS CON TOCILIZUMAB: UNA COHORTE RETROSPECTIVA

José A Núñez-Ramos<sup>1</sup>, Jorge Acosta-Reyes<sup>2</sup>, Diego F Viasus-Perez<sup>3</sup>

1- Médico Internista, Estudiante de la Maestría en Epidemiología Clínica, Departamento de Salud Pública, División Ciencias de la Salud

2- Médico, Profesor Maestría en Epidemiología Clínica, Departamento de Salud Pública, División Ciencias de la Salud

2- Médico, Doctor en Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina, División Ciencias de la Salud

E-mail: [anunezi@uninorte.edu.co](mailto:anunezi@uninorte.edu.co)

## RESUMEN

Pregunta de investigación: ¿Son diferentes los desenlaces clínicos hospitalarios de pacientes a quienes se les aplicó Tocilizumab como parte del tratamiento para neumonía grave por COVID-19, comparado con los que no lo recibieron?

**Introducción:** La infección por SARS-Cov-2 ocasiona neumonía grave con requerimiento de ingreso a unidad de cuidado crítico y ventilación mecánica en cerca del 10% de los casos. La mortalidad en este grupo puede ser de hasta 40%. En medio de la pandemia COVID-19 se han buscado alternativas de tratamiento específico sin mucho éxito. Dexametasona ha demostrado disminuir mortalidad en un grupo limitado de pacientes. La inhibición de la IL-6 es una terapia prometedora por sus efectos inmunológicos en relación con la tormenta de citoquinas. Describimos en este estudio los desenlaces clínicos de una cohorte de pacientes con COVID grave en un centro hospitalario académico de tercer nivel.

**Métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva en el que se evaluaron 136 pacientes hospitalizados con sospecha clínica y radiológica de neumonía viral por SARS-Cov-2 con o sin confirmación por prueba molecular. Se consideró cohorte expuesta al grupo de pacientes que además del manejo usual recibieron dosis de Tocilizumab según los criterios definidos por una junta medica multidisciplinaria. Tocilizumab lo recibió el grupo

de pacientes con patrón de marcadores inflamatorios elevados y compromiso de la oxigenación. La cohorte no expuesta la conformaron los pacientes que fueron hospitalizados pero que no recibieron manejo con Tocilizumab. Todos recibieron tratamiento estándar conforme a lineamientos nacionales y a las políticas propias del hospital. Se realizó un análisis univariado, bivariado y regresión logística multivariada para evaluar las características basales de la población y el efecto de algunos factores sobre los desenlaces clínicamente importantes (muerte intrahospitalaria, ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal, estancia en cuidados intensivos y estancia hospitalaria total). Además, se analizaron subgrupos de pacientes graves (NEWS2  $\geq 7$ ) y con síndrome hiperinflamatorio. Se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado para variables categóricas y t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas según prueba de normalidad. El nivel de significancia escogido fue valor  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Los pacientes fueron en su mayoría de más de 40 años, hombres en más de la mitad de los casos, con hipertensión arterial como la comorbilidad más frecuente seguida de diabetes mellitus tipo 2. La mayoría al ingreso con hipoxemia, hiperferritinemia, y elevación de los marcadores inflamatorios. Hubo necesidad de oxígeno al ingreso en más del 66% de los pacientes. En el análisis bivariado encontramos diferencias en la frecuencia de presentación de los desenlaces sin alcanzar significancia. En el subgrupo de pacientes graves (NEWS2  $\geq 7$ ) y con síndrome hiperinflamatorio hubo menor mortalidad intrahospitalaria en el grupo de Tocilizumab. En el análisis multivariado se encontró que la edad mayor de 65 años, el antecedente de diabetes mellitus tipo 2, un cuadro más grave (NEWS2  $\geq 7$ ) y la LDH elevada se asociaron a mayor mortalidad intrahospitalaria.

### **Conclusión:**

En nuestro estudio, el grupo que recibió Tocilizumab presentó menor mortalidad, menor requerimiento de ventilación mecánica y menor terapia de reemplazo renal, sin alcanzar significancia estadística. Tocilizumab parece tener beneficio en los subgrupos de pacientes graves (NEWS2  $\geq 7$ ) y con síndrome hiperinflamatorio. Los factores independientes asociados a mortalidad en nuestra cohorte fueron la edad  $\geq 65$  años, gravedad del cuadro al ingreso según NEWS2  $\geq 7$ , valores elevados de LDH y antecedentes de diabetes mellitus tipo 2. El uso de Tocilizumab no estuvo asociado en el análisis multivariado a protección para este desenlace.

**PALABRAS CLAVE:** Covid 19, Tocilizumab, neumonía, Sars-Cov-2.

## **INTRODUCCIÓN:**

La infección por el virus SARS-CoV-2 (*Del inglés, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), es una enfermedad emergente clasificada como pandemia desde el 11 de marzo de 2020 (1). A Marzo de 2021 hay más de 130 millones de casos confirmados y 2,9 millones de fallecidos alrededor del mundo (2).

En marzo de 2020 inició la epidemia de COVID-19 (*Del inglés, Coronavirus Disease 2019*) en Colombia, siendo el departamento del Atlántico uno de los primeros focos de contagio en el país. El primer caso en Barranquilla se presentó el 17 de marzo. El primer pico de contagios inició el 14 de mayo con un aumento sostenido de casos diarios, alcanzando el máximo número de contagios el 16 de Julio hasta volver a valores bajos el 6 de agosto. La ocupación de unidades de cuidado intensivo (UCI) en el departamento fueron históricas de más del 95% (3).

La infección por SARS-Cov-2 ocasiona en aproximadamente el 20% de los casos, una neumonía grave con requerimiento de ingreso a UCI y necesidad de ventilación mecánica, presentando una mortalidad en estos pacientes críticos de hasta el 40% (4). Esta evolución grave se le atribuye en parte a lo que se ha denominado “*Tormenta de Citoquinas*” que se ha definido como un perfil inflamatorio grave en los pacientes que evolucionan a enfermedad grave y crítica (5). La elevación de ferritina, proteína c reactiva (PCR), dímero d, deshidrogenasa láctica (LDH), asociado a linfopenia, se ha identificado como un perfil “hiper inflamatorio” que predice desarrollo de enfermedad grave y crítica (6).

La ausencia de un tratamiento específico para los pacientes más graves llevó a múltiples centros alrededor del mundo a evaluar intervenciones farmacológicas (hidroxicloroquina, dexametasona, remdesivir, entre otras) con el objetivo de reducir mortalidad, ingresos a UCI y ventilación mecánica. De estos solo la dexametasona ha demostrado un impacto en mortalidad (7) mientras que, a pesar

de iniciar con alta expectativa, Hidroxicloroquina y los demás tratamientos ensayados no demostraron reducir los desenlaces en pacientes con COVID-19 moderado a grave (8).

La inhibición de Interleuquina 6 (IL-6) con Tocilizumab parece ser una intervención prometedora como un objetivo específico de tratamiento en pacientes con características inflamatorias severas y compromiso pulmonar moderado a grave (9). Los estudios de Tocilizumab se enfocaron en pacientes con marcadores inflamatorios severamente elevados que incluyen ferritina, dímero d, PCR, LDH asociados al compromiso pulmonar. Estudios de cohorte reportaron mejoría en desenlaces clínicos y un estudio de casos y controles evidenció disminución de la mortalidad y de ingreso a unidad de cuidados intensivos (10).

En el Hospital Universidad del Norte se utilizó Tocilizumab adicional al tratamiento usual, en los pacientes con neumonía grave por SARS-Cov-2 en medio del momento más crítico del primer pico de la epidemia. Describimos en esta cohorte los desenlaces clínicos de los pacientes hospitalizados en cuanto a mortalidad, estancia hospitalaria, y necesidad de terapia de reemplazo renal y ventilación mecánica en el grupo que recibió Tocilizumab y los que no lo recibieron, evaluando las diferencias en cada desenlace.

## **MÉTODOS**

### **Diseño de estudio y recolección de variables**

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva de todos los pacientes admitidos desde el servicio de urgencias del Hospital Universidad del Norte (HUN) en el período comprendido del 20 de mayo al 31 de Julio de 2020 por neumonía grave por SARS-Cov-2. El HUN es un centro de referencia, institución de origen académico de tercer nivel de complejidad, con 136 camas hospitalarias que atiende aproximadamente 84 mil consultas de urgencias al año.

El registro de los pacientes se hizo de manera retrospectiva, el muestreo fue por conveniencia de todos los pacientes que consecutivamente ingresaron al servicio

de urgencias y que fueron hospitalizados por la condición clínica en las fechas establecidas del primer pico de contagios por SARS-Cov-2.

Se incluyeron en la cohorte a todos los pacientes con sospecha clínico-radiológica y/o confirmación por reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para SARS-Cov-2 que tuvieron indicación de tratamiento hospitalario. La muestra para RT-PCR fue recogida por hisopado nasofaríngeo en todos los casos al momento de ingreso. La sospecha clínica se basaba en el cuadro clínico de infección respiratoria aguda (fiebre, tos, rinorrea hialina, malestar general, mialgias, disnea). La sospecha radiológica se basó en el compromiso de la radiografía y/o tomografía de tórax al ingreso según el reporte radiológico. La clasificación *CO-RADS compatible (4 y 5)* en el reporte del radiólogo fue el criterio específico para la definición de la sospecha radiológica (11). Los pacientes con estos dos criterios previamente comentados, que hayan sido evaluados por médico internista y con indicación de tratamiento hospitalario ya sea en sala general o unidad de cuidados intensivos durante el periodo, eran incluidos en la cohorte. Se excluyeron los pacientes que no fueron hospitalizados o los pacientes de quienes no se conocía el estado vital al egreso por remisión a otro centro de atención y/o pérdida de contacto. Extrajimos las variables clínicas del ingreso a urgencias, así como los laboratorios iniciales. Para evaluar gravedad clínica utilizamos la escala NEWS2 del inglés *National Early Warning Score 2* (12) y CALL Score del inglés *Comorbidities-Age-Lymphopenia-Lactate Deshydrogenase Score* (13), validadas para la predicción de mortalidad en pacientes con SARS-Cov-2.

Todos los pacientes recibieron tratamiento acorde a los lineamientos nacionales y de nuestra institución que incluían: esteroides (dexametasona, metilprednisolona) en algunos pacientes, antibióticos, oxigenoterapia, profilaxis antitrombótica y anticoagulación según la indicación, además de las otras medidas de soporte según la gravedad (vasopresores, ventilación mecánica).

Las variables demográficas y reporte de prueba RT-PCR fueron tomadas de la base de datos institucional de pacientes con COVID-19, las variables clínicas de

los registros clínicos electrónicos. Se creó un formato en MS Excel® para la recolección inicial de los datos.

### *Cohorte Expuesta*

Definimos como cohorte expuesta a los individuos que recibieron por indicación médica Tocilizumab como parte del tratamiento de la neumonía por SARS-Cov-2. El uso de Tocilizumab era definido por una junta médica institucional que involucraba especialistas en medicina interna, neumología, reumatología, e infectología. Los pacientes debían cumplir el criterio de inflamación y de compromiso pulmonar. La inflamación se definía por fiebre y alguno de los siguientes paraclínicos: leucopenia  $<900$  cél/ul, ferritina  $>800$ mg/dl, LDH  $>400$ U/L, PCR  $>80$ mg/dl o dímero d  $>1000$ ug/L. El compromiso pulmonar se cuantificaba al ingreso del paciente en el servicio de urgencias con una relación  $PaO_2 / FiO_2 <300$ . La junta definió no aplicar Tocilizumab a los pacientes en quienes se sospechaba infección bacteriana concomitante o en general no era apropiado por riesgo de muerte inminente o futilidad. Se aplicó dosis única de 400mg en menores de 75kg y de 600mg en mayores de 75kg.

### *Cohorte No Expuesta*

La cohorte no expuesta fueron los pacientes que no recibieron Tocilizumab como parte de su tratamiento hospitalario. Los pacientes tenían indicación de hospitalización por compromiso de la oxigenación y/o marcadores inflamatorios positivos, pero sin indicación de Tocilizumab según la junta médica por edad avanzada, futilidad o ausencia de los criterios mencionados en la cohorte expuesta.

Un estudio de cohortes no es ideal para evaluar una intervención farmacológica, sin embargo, en las condiciones de pico epidemiológico del momento con reportes observacionales de otras latitudes acerca del probable beneficio de la intervención, con dificultades logísticas y de tiempo para realizar un ensayo

clínico, se decidió analizar los desenlaces con las reservas propias de la incertidumbre en estos casos.

## **Desenlaces**

Los desenlaces definidos por relevancia clínica fueron mortalidad intrahospitalaria, requerimiento de ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal y días de estancia en UCI y estancia hospitalaria total.

Mortalidad intrahospitalaria fue definida como muerte antes del egreso en cualquier servicio o cualquier día luego del ingreso. Requerimiento de ventilación mecánica fue considerado como intubación traqueal luego de las primeras 24 horas de ingreso. Terapia de reemplazo renal se tuvo en cuenta como el uso de hemodiálisis durante la estancia hospitalaria sin importar el sitio de hospitalización al momento del inicio de la terapia. Adicionalmente, se consideraron los días de estancia en UCI y los días de estancia total hospitalaria como desenlaces también.

## **Análisis de Subgrupos**

Considerando los mecanismos fisiopatológicos de la infección por SARS Cov-2 y la heterogeneidad clínica, se pre especificaron análisis en dos subgrupos de la cohorte definidos por la gravedad clínica medida con la escala NEWS2 Score  $\geq 7$  puntos y por las características de síndrome hiperinflamatorio que involucra el **compromiso pulmonar** (hipoxemia por  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ) **y dos o más** de los siguientes valores críticos en marcadores séricos: leucopenia  $< 900$  cél/ul, ferritina  $> 800$ mg/dl, LDH  $> 400$ U/L, PCR  $> 80$ mg/dl o dímero d  $> 1000$ ug/L. Estos subgrupos reflejan pacientes con manifestaciones más graves de la enfermedad en quienes la probabilidad de ver una diferencia clínica con el uso de Tocilizumab es mayor.



## **Tamaño muestral**

Considerando que se trata de una cohorte retrospectiva se podría calcular un tamaño de muestra teniendo en cuenta el riesgo en expuestos (30%) y el riesgo en no expuestos (40%) con un nivel de confianza del 95% y un poder del 80%. Estos datos nos permiten calcular un tamaño de muestra de 712 pacientes para toda la cohorte, 356 expuestos y 356 no expuestos. Con las limitaciones propias del momento epidemiológico que incluían las remisiones a otros centros asistenciales, la limitada capacidad hospitalaria y de disponibilidad del medicamento, se logró incluir la totalidad de pacientes que se hospitalizaron en el momento de mayor contagio hasta el descenso propio del pico de infecciones. En total fueron 136 pacientes los incluidos en el análisis.

## **Análisis estadístico**

Realizamos análisis univariado con frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión. Posteriormente, procedimos a análisis bivariado con Chi-cuadrado para variables categóricas y t de Student o U de Mann-Whitney para continuas según prueba de normalidad. Las variables categóricas se reportan como frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se reportan como medianas y rango intercuartílico.

El análisis multivariado lo efectuamos con regresión logística binaria para determinar la asociación de variables basales y de intervención con cada uno de los desenlaces. Incluimos dentro del modelo variables con significancia clínica y estadística. Se comprobaron los supuestos de normalidad y de bondad de ajuste con la prueba de Hosmer-Lemeshow con buena calibración del modelo (p-valor 0,714). El nivel de significancia escogido para los análisis finales fue valor  $p < 0,05$ . Utilizamos el paquete estadístico SPSS 25,0 (IBM Corp, Chicago, IL) para realizar el análisis de los datos.

## **Aspectos éticos**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Norte en Acta 213 de Julio de 2020 y por el Comité de Investigación del Hospital Universidad del Norte. No fue necesario consentimiento informado por el carácter observacional de la investigación. Se realizó bajo las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencia Médicos (CIOMS).

## **RESULTADOS**

### **Características de la población**

Durante el período del estudio hubo 204 pacientes a quienes se les indicó hospitalización por sospecha clínica de neumonía viral por SARS-Cov-2. Se excluyeron del análisis 84 pacientes: 64 por haber sido remitidos a otra institución y 4 pacientes por no conocer su condición clínica al egreso hospitalario. Se incluyeron 136 pacientes, 61 (44,8%) recibieron Tocilizumab además de terapia estándar y 75 (55,2%) fueron manejados con el tratamiento usual del momento. En la Tabla 1 se pueden observar todas las características basales de la población. En general fueron pacientes mayores de 40 años, masculinos en más de la mitad de los casos, con hipertensión arterial como la comorbilidad más frecuente seguida de diabetes tipo 2. En cuanto al curso clínico de la infección, se encontraban alrededor de los 7 días de evolución, con la disnea como el síntoma más frecuente, seguido de fiebre y tos. Un poco más del 10% de los pacientes tuvieron síntomas gastrointestinales. El 66% de los pacientes tuvieron necesidad de oxígeno a su ingreso a urgencias. En relación con los paraclínicos al momento de la admisión: la hipoxemia, hiperferritinemia, y la elevación de los marcadores inflamatorios fue la constante. Mas del 50% de los pacientes fueron clasificados como enfermedad grave por CALL Score y la mediana de NEWS2 fue de 6.

Al comparar las características de la cohorte expuesta y no expuesta (tabla 1), encontramos que tuvieron una mediana de edad muy parecida con más frecuencia de diabetes tipo 2 en el grupo de cuidado usual comparado al grupo que recibió

Tocilizumab. La cohorte expuesta tuvo mayor frecuencia de tos y disnea, así como elevación de parámetros inflamatorios de laboratorio como ferritina, LDH, PCR. La hipoxemia por  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$  fue más frecuente en el grupo expuesto que en el no expuesto. Los pacientes expuestos a Tocilizumab, al ingreso recibieron manejo con oxígeno de alto flujo más frecuentemente que el grupo no expuesto.

### **Desenlaces y Subgrupos**

La mortalidad de toda la cohorte fue de 54 pacientes (39,7%) con una necesidad de ventilación mecánica en 50 pacientes (40%) y requerimiento de terapia de reemplazo renal en 16 pacientes (11,8%). La mediana de estancia en UCI fue de 7 días, y de estancia hospitalaria total fue de 10 días. En cuanto a la comparación de la cohorte expuesta y no expuesta, el grupo que recibió Tocilizumab tuvo una frecuencia de muerte intrahospitalaria de 21 (34,4%) comparado con el grupo de cuidado usual 33 (44%), encontrando un valor  $p = 0,256$  (Tabla 2). Se encontró una frecuencia de ventilación mecánica en el grupo expuesto 18 (36%) versus el grupo no expuesto 32 (42,7%) con un valor  $p = 0,456$ . En cuanto a la terapia de reemplazo renal, hubo 5 (8,2%) pacientes que la necesitaron en el grupo que recibió Tocilizumab versus 11 (14,7%) pacientes en el grupo de cuidado usual con un valor  $p = 0,244$ . La mediana de días de estancia en UCI y hospitalaria total fue 6,5 vs 7,5 ( $p = 0,175$ ), 10 vs 11 ( $p = 0,667$ ) en el grupo expuesto versus no expuesto respectivamente.

En el análisis del subgrupo de mayor gravedad evaluado por NEWS2  $\geq 7$  encontramos un total de 60 pacientes. En este subgrupo, 28 recibieron Tocilizumab y 32 recibieron el cuidado usual. Hubo 11 (39,3%) muertes en la población expuesta comparado con 22 (68,8%) en el grupo no expuesto con un valor  $p = 0,022$ . La ventilación mecánica fue necesaria en 10 (43,5%) pacientes que recibieron Tocilizumab comparado con 20 (62,5%) en el grupo que no recibió el inhibidor IL-6 con un valor  $p = 0,162$ . En cuanto a la necesidad de terapia de reemplazo renal encontramos 1 paciente (3,6%) en la cohorte expuesta versus 7 pacientes (21,9%) en la cohorte no expuesta con un valor  $p = 0,037$ . En este subgrupo, la mediana de estancia en UCI y hospitalaria en días para el grupo

expuesto versus no expuesto fue de 4 vs 5,5 (p 0,412) y de 8 vs 9 (p 0,881) respectivamente (Tabla 3).

En el subgrupo síndrome hiperinflamatorio hubo 116 pacientes que cumplieron la definición. De estos, 58 recibieron Tocilizumab y 58 recibieron el cuidado usual. Hubo 20 (34,5%) muertes en la población expuesta comparado con 31 (53,4%) en el grupo no expuesto con un valor p 0,04. La ventilación mecánica fue necesaria en 17 (29,3%) pacientes que recibieron Tocilizumab comparado con 31 (53,4%) en el grupo que no recibió el inhibidor IL-6 con un valor p 0,07. En cuanto a la necesidad de terapia de reemplazo renal encontramos 5 pacientes (8,6%) en la cohorte expuesta versus 11 pacientes (19%) en la cohorte no expuesta con un valor p 0,106. En este subgrupo, la mediana de estancia en UCI y hospitalaria en días para el grupo expuestos versus el no expuesto fue de 3,5 vs 5 (p 0,128) y de 8 vs 9 (p 0,528) respectivamente (Tabla 4).

### **Análisis multivariado**

Se realizó un análisis multivariado para evaluar el efecto de varios factores independientes sobre la mortalidad intrahospitalaria en esta cohorte. Se incluyeron datos demográficos y clínicos en el modelo, además del uso de Tocilizumab. Se encontró que la edad  $\geq 65$  años (OR 6,0 IC95% 2,4-15,1 p <0,001), el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 (OR 3,0 IC95% 1-9 p 0,04), un cuadro más grave al ingreso según escala NEWS2  $\geq 7$  (OR 3,5 IC95% 1,4-8,7 p 0,007) y la LDH  $\geq 400$  (OR 5,7 IC95% 2,1-15 p <0,001) se asociaron a mayor mortalidad intrahospitalaria (Tabla 5). El uso de Tocilizumab (OR 0,53 IC95% 0,17-1,6 p 0,273) y de esteroides (OR 1,3 IC95% 0,4-4,3 p 0,613) no tuvo asociación con mayor mortalidad ni menor mortalidad intrahospitalaria.

## DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte retrospectiva encontramos una alta mortalidad intrahospitalaria y requerimiento de ventilación mecánica del 40% en ambos casos. La frecuencia de terapia de reemplazo renal fue del 11,8% en toda la población. Comparando el grupo que recibió Tocilizumab con el grupo de cuidado usual encontramos menos mortalidad intrahospitalaria en el grupo expuesto (34,4% vs 44%), pero no alcanzando una significancia estadística (p valor 0,256). De la misma forma, encontramos menos ventilación mecánica (36% vs 42%) y menos terapia de reemplazo renal (8,2% vs 14,7%) en el grupo expuesto con valores p no significativos.

Al analizar los subgrupos preespecificados según la gravedad (NEWS2  $\geq 7$ ) y según la inflamación (Hiperinflamación), encontramos que hubo menor mortalidad en el grupo que recibió el tratamiento con significancia estadística (NEWS2  $\geq 7$  39% vs 68% p 0,02 e Hiperinflamación 34,5% vs 53,4% p 0,04). Al realizar regresión logística multivariada analizando factores independientes asociados a mortalidad, la edad  $\geq 65$  años, valores de LDH  $>400$ , la presencia de diabetes mellitus tipo 2, y la gravedad (NEWS2  $\geq 7$ ) se asociaron a mayor mortalidad. No hubo asociación a favor o en contra del uso de Tocilizumab en la cohorte general ni en los subgrupos analizados.

La evidencia publicada con relación al efecto del Tocilizumab es discordante. Los estudios observacionales publicados al inicio de la pandemia daban resultados favorables al Tocilizumab reportando mejoría en parámetros de inflamación por pruebas de laboratorio, disminución de la mortalidad y de la probabilidad de intubación (14–18). Se publicó una revisión sistemática de estos estudios que reportaba disminución en mortalidad global por cualquier causa y en los subgrupos analizados (19). También se publicaron algunas cohortes que no mostraron diferencias a favor de Tocilizumab (20,21).

En el contexto de una pandemia con alta mortalidad en el grupo de pacientes críticos, donde ya existían reportes de posible beneficio del uso de inhibidor de IL-6, en nuestro centro se decidió la aplicación de Tocilizumab con el fin de controlar

la tormenta de citoquinas y esperando una respuesta clínica en el paciente con peor pronóstico.

En nuestro concepto, es necesario definir la diferencia clínicamente significativa para esta intervención, concepto no definido en la literatura y de difícil concepción en la práctica clínica, conociendo la situación de salud pública del momento, con una mortalidad rondando el 40% y sin intervenciones efectivas (aún no estaba demostrado el papel de los corticoides). Quizás disminuir unas pocas muertes podría considerarse significativo. Esta cohorte mostró una diferencia de 9,6% (34,45 vs 44%) menos mortalidad a favor del uso de Tocilizumab, contando 12 muertes menos para el grupo expuesto al fármaco, además de diferencias clínicas similares para ventilación mecánica (6.7%) y terapia de reemplazo renal (6.5%).

La población de esta cohorte se diferencia de las publicadas en la severidad de sus pacientes, característica clínica bien definida y evaluada en nuestra población por parámetros clínicos y escalas validadas (12, 13). La decisión de usar Tocilizumab, aunque un poco diferente en cada uno de los estudios, finalmente se concentraba en los pacientes más críticos por, por tanto, con mayor riesgo de muerte. El sesgo de selección en el caso de esta cohorte podría subestimar el efecto del Tocilizumab al comparar un grupo con mayor riesgo del desenlace contra un grupo con menor riesgo.

En los subgrupos hubo diferencias estadísticamente significativas y clínicamente significativas según la gravedad por NEWS2  $\geq 7$  donde hubo 29,5% menos muertes en el grupo de Tocilizumab, y según la condición de síndrome hiperinflamatorio donde hubo 18,9% menos muertes en el grupo del inhibidor IL-6.

Al publicarse el primer ensayo clínico que evaluaba Tocilizumab se reportó que no se asociaba a disminución de ningún desenlace clínico (22). Comparando nuestros pacientes con este ensayo clínico vemos que nuestro estudio tiene una población con marcadores inflamatorios más elevados que los observados en este ensayo clínico (ferritina, PCR), además con mayor hipoxemia medida por PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> al ingreso. Con estas diferencias creemos que es altamente probable tener pacientes con mayor inflamación y compromiso pulmonar haciéndolos más

proclives a mejorar con la inhibición de la IL-6. El segundo estudio aleatorizado, publicado por Stone et al (23) aunque con una población de mayor edad y con mayor inflamación, no alcanzaba a tener unos valores de laboratorio similares a los de nuestra población. El grupo del Dr. Salama publica un ensayo clínico realizado con una población hispana en su mayoría, con un perfil de inflamación basal previo al tratamiento muy similar al nuestro por valores de ferritina, PCR, en donde encuentran una disminución en la mortalidad y/o la necesidad de ventilación mecánica (24). El estudio REMAP-CAP publicado recientemente muestra una población con hipoxemia importante y con valores de PCR muy parecidos a los de nuestra población, donde se encontró beneficio en los días libres de soporte orgánico y en la supervivencia (25). Estos resultados muestran, en concordancia con nuestra cohorte, que cuando la población que recibe el tratamiento se caracteriza por la severidad y la inflamación sistémica, el Tocilizumab parece tener un beneficio en mortalidad y desenlaces clínicos importantes (26–29).

Nuestra cohorte logró recopilar datos importantes de la evolución clínica y marcadores de laboratorio en una población de neumonía viral grave por SARS-Cov-2. Se incluyó la totalidad de pacientes hospitalizados, lo que nos permite conocer el perfil clínico de esta población en un hospital de tercer nivel con perfil académico del departamento del Atlántico y su área de influencia.

Limitantes de nuestro estudio incluyen un tamaño de muestra pequeño, la evaluación de una intervención con los métodos de una cohorte retrospectiva que involucra sesgos de selección y de confusión. Estos sesgos no permiten conocer con certeza el efecto de la intervención sobre la población estudiada, pudiendo sobre o subestimar su impacto. En la práctica clínica, llevar a cabo un ensayo clínico en medio del momento más crítico de atención de pacientes COVID-19 al iniciar la epidemia era muy complejo, con unas necesidades logísticas enormes que lo hicieron inviable. Se decidió recopilar en detalle la información con un adecuado seguimiento y evaluación de la intervención y los desenlaces. No se midió rutinariamente IL-6 lo que no permite confirmar la teoría de la mayor

inflamación a expensas de esta citoquina. El sesgo de selección y de confusión limita ostensiblemente la inferencia de los resultados, por lo tanto, se realizó regresión logística multivariada para controlarlos. Existen métodos estadísticos controversiales (puntajes de propensión inversa) para disminuir el impacto del sesgo de selección, pero decidimos no utilizarlos por ser una población pequeña en la cual se vería afectada la muestra considerablemente.

Estos resultados se suman al cúmulo de evidencia que existe con relación al uso de Tocilizumab actualmente. Con las limitaciones del modelo, sugiere que podría haber beneficio de la inhibición IL-6 en un subgrupo de pacientes graves y/o con estado inflamatorio severo, población ésta con alto riesgo de complicaciones y desenlaces fatales. Nuestro análisis debe ser tenido en cuenta para el manejo de los pacientes que ingresan a urgencias con marcadores inflamatorios elevados, compromiso de la oxigenación y que no tengan infección bacteriana evidente. Específicamente el subgrupo de pacientes con NEWS2  $\geq 7$  y/o hiper inflamación podrían beneficiarse del uso de Tocilizumab.

## **CONCLUSIÓN:**

En esta cohorte retrospectiva, el grupo de pacientes que recibió Tocilizumab presentó menor frecuencia de muerte intrahospitalaria, ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal sin lograr significancia estadística. Estos resultados no permiten confirmar el efecto por los sesgos asociados, pero estimulan la realización de ensayos clínicos que permitan evaluar adecuadamente la eficacia de la intervención. Los resultados sugieren probable beneficio en pacientes graves y/o con perfil inflamatorio severo. En cuanto a factores asociados a mortalidad, se encontró que la edad  $\geq 65$  años, un puntaje NEWS2  $\geq 7$ , DM2 y LDH se asociaron a mayor mortalidad intrahospitalaria.



## Referencias

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report [Internet]. Situation Report 51. 2020. p. 1–9. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)
2. Johns Hopkins. COVID-19 Dashboard by The Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University [Internet]. Web Page. 2020. p. 1. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Insituito Nacional de Salud. Reporte COVID-19 en Colombia [Internet]. Web Page. 2020. p. 1. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-filtro.aspx>
4. 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* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
5. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020 Jul;108(1):17–41.
6. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Feb 9];2(12):e754–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S266599132030343X>
7. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb;384(8):693–704.
8. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020 Jul;370:m2980.

9. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? Vol. 18, *Journal of Translational Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2020.
10. Potere N, Di Nisio M, Rizzo G, La Vella M, Polilli E, Agostinone A, et al. Low-dose subcutaneous tocilizumab to prevent disease progression in patients with moderate COVID-19 pneumonia and hyperinflammation. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020 Nov;100:421–4.
11. Turcato G, Zaboli A, Panebianco L, Scheurer C, Venturini A, Tezza G, et al. Clinical application of the COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS) in patients with suspected SARS-CoV-2 infection: observational study in an emergency department. *Clin Radiol*. 2021 Jan;76(1):74.e23-74.e29.
12. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, Andersen EL, Nygård S, Tveit A, et al. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 - a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020 Jul;28(1):66.
13. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Sep;71(6):1393–9.
14. Price CC, Altice FL, Shyr Y, Koff A, Pischel L, Goshua G, et al. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients. *Chest*. 2020 Jun;
15. 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 U S A*. 2020 May 19;117(20):10970–5.
16. 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. Vol. 19, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2020.
17. Moreno-García E, Rico V, Albiach L, Ambrosioni J, Bodro M, Chumbita M, et al. Tocilizumab is associated with reduced risk of ICU admission and mortality in 1 patients with SARS-CoV-2 infection 2. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20113738>

18. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* 2020 Aug 1;50(5):397–400.
19. Aziz M, Haghbin H, Sitta EA, Nawras Y, Fatima R, Sharma S, et al. Efficacy of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic review and Meta-Analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Sep 12; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.26509>
20. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020 Jun 1;76:43–9.
21. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al. Tocilizumab for treatment of severe covid-19 patients: Preliminary results from smatteo covid19 registry (smacore). *Microorganisms.* 2020 May 1;8(5).
22. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan;181(1):24–31.
23. 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 Dec;383(24):2333–44.
24. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Jan;384(1):20–30.
25. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Apr;384(16):1491–502.
26. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021 Jan;372:n84.
27. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in

Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Feb;

28. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.02.11.21249258. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/02/11/2021.02.11.21249258.abstract>
29. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 Mar;

## TABLAS Y GRÁFICOS

**Tabla 1. Características basales de los pacientes con neumonía viral por SARS-Cov-2 atendidos en el Hospital Universidad del Norte durante mayo a julio de 2020, según grupo expuesto y no expuesto a Tocilizumab**

<b>Variables demográficas y clínicas al ingreso</b>	Todos* n=136	Tocilizumab* n=61	Cuidado usual* n=75	p valor
Edad (años)	62 (51-74)	61,5 (44-70)	63 (53-75)	0,571
18 - 40 años	18 (13,2)	9 (14,8)	9 (12)	0,571
41 - 65 años	60 (44,1)	29 (47,5)	31 (41,3)	0,571
>65 años	58 (42,6)	23 (37,7)	35 (46,7)	0,571
Masculino	73 (53,7)	30 (57,3)	43 (49,2)	0,343
Hipertensión	55 (40,4)	22 (36,1)	33 (44)	0,348
Diabetes Mellitus Tipo 2	<b>42 (30,9)</b>	<b>11 (18)</b>	<b>31 (41,3)</b>	<b>0,003</b>
No. Días de síntomas	7 (4-8)	7 (4-8,5)	6 (3-8)	0,221
Fiebre	100 (73,5)	46 (75,4)	54 (72)	0,654
Tos	<b>93 (68,4)</b>	<b>48 (78,7)</b>	<b>45 (60)</b>	<b>0,02</b>
Disnea	<b>101 (74,3)</b>	<b>52 (85,2)</b>	<b>49 (65,3)</b>	<b>0,008</b>
Diarrea	17 (12,5)	9 (14,8)	8 (10,7)	0,473
<b>Paraclínicos al ingreso</b>				
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	<b>203 (110-338)</b>	<b>170 (72-267)</b>	<b>257 (139-361)</b>	<b>0,003</b>

Dímero d (ug/L)	<b>700 (300-2150)</b>	<b>540 (300-1097)</b>	<b>1000 (400-3130)</b>	<b>0,006</b>
Ferritina (ng/dl)	<b>1058 (464-1650)</b>	<b>1447 (918-1650)</b>	<b>833 (336-1502)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Deshidrogenasa Láctica (u/L)	<b>411 (330-560)</b>	<b>476 (331-606)</b>	<b>390 (329-491)</b>	<b>0,024</b>
Proteína c reactiva (mg/dl)	<b>161 (125-174)</b>	<b>167 (147-181)</b>	<b>152 (77-170)</b>	<b>0,001</b>
No. Linfocitos (células/ul)	810 (552-1220)	870 (515-1210)	770 (590-1280)	0.633
Aspartato Aminotransferasa (U/L)	50 (36-77)	55 (39-77)	45 (31-78)	0,214
Alanina Aminotransferasa(U/L)	<b>40 (25-66)</b>	<b>53 (31-71)</b>	<b>36 (25-57)</b>	<b>0,016</b>
Creatinina (mg/dl)	1.1 (0.9-1.5)	1.1 (0.9-1.4)	1.1 (0.9-1.9)	0.125
Nitrógeno ureico (mg/dl)	<b>17.9 (13-26)</b>	<b>14.9 (13-24)</b>	<b>21 (14-30)</b>	<b>0.014</b>
NEWS2 Score	6 (4-8)	6 (5-8)	6 (4-9)	0,427
CALL B Score	43 (31,6%)	17 (27,9)	26 (34,7)	0,396
CALL C Score	75 (55,1%)	33 (54,1)	42 (56)	0,824
<b>Oxígeno suplementario al ingreso</b>				
Cánula Nasal	40 (29,4%)	16 (26,2)	24 (32)	0,463
Máscara de Alto Flujo	<b>51 (37,5%)</b>	<b>32 (52,5)</b>	<b>19 (25,3)</b>	<b>0,001</b>

Todos los valores para variables categóricas están dados en frecuencia absoluta y relativa #(%). Las variables cuantitativas están dadas en medianas con rango intercuartílico #(RIQ). Significancia a valor  $p < 0,05$ .

**Tabla 2**

**Desenlaces clínicos de los pacientes con neumonía viral por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital Universidad del Norte durante mayo a julio de 2020, según grupo expuesto y no expuesto a Tocilizumab**

	<b>Todos* n=136</b>	<b>Tocilizumab* n=61</b>	<b>Cuidado Usual n=75</b>	<b>p valor</b>
Mortalidad Intrahospitalaria	54 (39,7)	21 (34,4)	33 (44)	0,256
Ventilación Mecánica	50 (40)	18 (36)	32 (42,7)	0,456
Terapia de Reemplazo Renal	16 (11,8)	5 (8,2)	11 (14,7)	0,244
Estancia en UCI (días)	7 (3-16)	6,5 (2-16)	7,5 (3-16)	0,175
Estancia Hospitalaria (días)	10 (5-16)	10 (7-15)	11 (5-20)	0,667

Todos los valores para variables categóricas están dados en frecuencia absoluta y relativa #(%). Las variables cuantitativas están dadas en medianas con rango intercuartílico (RIQ). Significancia a valor  $p < 0,05$

**Tabla 3**

**Desenlaces clínicos en el subgrupo grave (NEWS2  $\geq$ 7) de los pacientes con neumonía viral por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital Universidad del Norte durante mayo a julio de 2020, según grupo expuesto y no expuesto a Tocilizumab**

	<b>Todos* n=60</b>	<b>Tocilizumab* n=28</b>	<b>Cuidado Usual* n=32</b>	<b>p valor</b>
Mortalidad Intrahospitalaria	33 (55)	<b>11 (39,3)</b>	<b>22 (68,8)</b>	<b>0,022</b>
Ventilación Mecánica	30 (50)	10 (43,5)	20 (62,5)	0,162
Terapia de Reemplazo Renal	8 (13,3)	<b>1 (3,6)</b>	<b>7 (21,9)</b>	<b>0,037</b>
Estancia en UCI (días)	5 (1-8)	4,0 (1-10)	5,5 (1-9)	0,412
Estancia Hospitalaria (días)	8 (1-14)	8,0 (1-14)	9,0 (1-13)	0,881

Todos los valores para variables categóricas están dados en frecuencia absoluta y relativa #(%). Las variables cuantitativas están dadas en medianas con rango intercuartílico (RIQ). Significancia a valor  $p < 0,05$



**Tabla 4**

**Desenlaces clínicos en el subgrupo síndrome hiperinflamatorio de los pacientes con neumonía viral por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital Universidad del Norte durante mayo a julio de 2020, según grupo expuesto y no expuesto a Tocilizumab**

	<b>Todos* n=116</b>	<b>Tocilizumab* n=58</b>	<b>Cuidado Usual n=58</b>	<b>p valor</b>
Mortalidad Intrahospitalaria	51 (44)	<b>20 (34,5)</b>	<b>31 (53,4)</b>	<b>0,04</b>
Ventilación Mecánica	48 (41,4)	17 (29,3)	31 (53,4)	0,07
Terapia de Reemplazo Renal	16 (13,8)	5 (8,6)	11 (19)	0,106
Estancia en UCI (días)	5 (1-11)	3,5 (1-9)	5,0 (1-13)	0,128
Estancia Hospitalaria (días)	8 (4-14)	8,0 (4-14)	9,0 (4-15)	0,528

Todos los valores para variables categóricas están dados en frecuencia absoluta y relativa #(%). Las variables cuantitativas están dadas en medianas con rango intercuartílico (RIQ). Significancia a valor  $p < 0,05$

**Tabla 5. Factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con neumonía viral por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital Universidad del Norte durante mayo a julio de 2020**

	<b>Odds Ratio Ajustado (IC95%)</b>	<b>p valor</b>
≥65 años	<b>6,0 (2,4-15,1)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Diabetes Tipo 2	<b>3,0 (1,0-9,0)</b>	<b>0,045</b>
NEWS2 ≥7	<b>3,5 (1,4-8,7)</b>	<b>0,007</b>
LDH >400 U/L	<b>5,7 (2,1-15)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Tocilizumab	0,53 (0,17-1,6)	0,273
Esteroides	1,3 (0,4-4,3)	0,613

El modelo de regresión incluyó variables demográficas y factores de riesgo conocidos, además variables de severidad y de inflamación. El modelo estuvo equilibrado según el test Hosmer-Lemeshow. Se consideró de buen desempeño por un AUC 0,77 (IC95 0,68-0,85 p-valor <0,001). Significancia a valor p<0,05