

PUNTOS DE VISTA

Pautas preliminares para el uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19

[Preliminary Guidelines for the Use of Tocilizumab in Patients with COVID-19 Pneumonia]

PABLO SAÚL, VIVIANA CHEDIACK, LAURA SABATER, JAVIER FARINA, CECILIA PEREYRA, MARISOL GARCÍA-SARUBBIO, CECILIA DOMÍNGUEZ, ALBERTO CREMONA, EDUARDO SERRA, ANA VICTORIA SÁNCHEZ, ANALÍA PALAORO, MARÍA CECILIA GARCÍA, ANALÍA DE CRISTÓFANO, GABRIELA SHEEHAN, DARIÓ GODOY, JUAN JOSÉ VIDELA, MARIELA VELÁSQUEZ, MARÍA MONSERRAT LLORIA, PAULA JUÁREZ, SOLEDAD ARESO, SONIA VÉLEZ, ANALÍA COSTAS, MARÍA CANDELA LLERENA, LEANDRO AGUIRRE, YÉSICA LAMBERTO, MARCO FLORES-MONTE, SILVINA NEYRO, MARÍA MEZZENZANI, FLORENCIA GIL, FLORENCIA SÁINZ, MARÍA BELÉN GUZMÁN-MARTÍNEZ, SOFÍA ESPOSTO, MÓNICA LARES, ANA LAURA GONZÁLEZ, WANDA CORNISTEIN, MIRIAM BLANCO, CARINA BALASINI, ELEONORA CUNTO*. COMITÉ DE INFECTOLOGÍA CRÍTICA, SOCIEDAD ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA

* Correspondencia: eleonora1958@hotmail.com

Recibido: 25 abril 2021. Revisión: 2 junio 2021. Aceptado: 16 julio 2021.

Advertencia: Debido a la pandemia en curso, el carácter preliminar de los datos y la rápida evolución del conocimiento que estamos experimentando día a día sobre la COVID-19, los conceptos vertidos en este documento son provisorios y pueden variar de acuerdo con nueva evidencia.

Resumen

La enfermedad grave por COVID-19 tiene una fase inicial con alta carga viral seguida de una segunda fase donde predomina un síndrome hiperinflamatorio. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra el receptor alfa soluble y ligado a la membrana de IL-6 y su uso se ha aprobado para ciertas enfermedades. Se debe evaluar en pacientes con neumonía por COVID-19 que tienen un mayor riesgo de progresión, en quienes aumenta la intensidad del soporte respiratorio, especialmente si requieren ventilación no invasiva o cánula de alto flujo y, en una etapa temprana, ante el requerimiento de ventilación mecánica, con un beneficio en la tasa de mortalidad. Este documento es una revisión de las publicaciones sobre la elegibilidad de los pacientes y el tratamiento con tocilizumab.

Palabras clave: COVID-19; neumonía; tocilizumab; ventilación mecánica.

Abstract

Severe COVID-19 disease has an initial phase with high viral load followed by a second phase where a hyperinflammatory syndrome predominates. Tocilizumab is a recombinant monoclonal antibody directed against the soluble and membrane-bound alpha receptor of IL-6 and its use has been approved for certain pathologies. It should be evaluated in patients with COVID-19 pneumonia and higher risk of progression, in whom the intensity of respiratory support increases, especially if they require non-invasive ventilation or high-flow cannula and early on mechanical ventilation requirement, with benefit in mortality. This document reviews publications on patient eligibility and treatment with tocilizumab.

Keywords: COVID-19; pneumonia; tocilizumab; mechanical ventilation.

Introducción

Aproximadamente el 15% de los pacientes con COVID-19 presenta una forma grave de neumonía con una tasa alta de mortalidad y una significativa ocupación del sistema de salud por el requerimiento de ventilación no invasiva, invasiva y soporte de las disfunciones orgánicas.^{1,2}

La enfermedad grave causada por el coronavirus tiene una fase inicial con alta carga viral, seguida, aproximadamente a los 7-10 días de evolución, por una segunda fase, en la que predomina un síndrome hiperinflamatorio.³

Este síndrome hiperinflamatorio se caracteriza por un incremento de citocinas proinflamatorias, marcadores de inflamación (proteína C reactiva, ferritina, dímero D), evolución a síndrome de dificultad respiratoria del adulto y, en los casos más graves, disfunción multiorgánica.

Los niveles de una de estas citocinas proinflamatorias, la interleucina 6 (IL-6), se relacionan con la gravedad de la COVID-19 y esto ha llevado a estudiar el uso de antagonistas de IL-6 en esta enfermedad.^{4,6}

Un análisis genómico reciente de pacientes críticos con COVID-19 mostró una potencial relación entre variantes genéticas en la vía inflamatoria de la IL-6 y enfermedad crítica.⁷

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra el receptor alfa soluble y ligado a la membrana de IL-6 y su uso se ha aprobado para ciertas enfermedades inflamatorias y autoinmunes (como artritis reumatoide, artritis juvenil idiopática y síndrome de liberación de citocinas inducido por la terapia quimérica dirigida al receptor de células T).

Desde los inicios de la pandemia, se han publicado series de casos y estudios observacionales que sugerían beneficios del tocilizumab para pacientes con neumonía grave por COVID-19.⁸⁻¹⁷

Los primeros estudios aleatorizados (y un estudio de cohorte en pacientes críticos) mostraron resultados conflictivos sin un beneficio claro, pero incluyeron relativamente pocos pacientes, y la intensidad del soporte respiratorio y el intervalo desde inicio de los síntomas hasta la inclusión variaban. Asimismo, en algunos estudios, el porcentaje de pacientes que recibían corticoides era relativamente bajo.¹⁸⁻²⁴

Recientemente se presentaron dos grandes estudios, el REMAP-CAP que evaluó el uso de tocilizumab en pacientes críticos y el RECOVERY que estudió el tocilizumab en pacientes hospitalizados.

Estos estudios tenían un gran número de pacientes (el RECOVERY incluyó cuatro veces más pacientes que la suma de los estudios aleatorizados previos), y la mayoría recibía tratamiento concomitante con corticoides. Se incorporaron pacientes críticos que re-

cibieron tocilizumab en forma precoz (dentro de las primeras 24 h del inicio del soporte ventilatorio).^{25,26}

Los dos estudios mostraron un beneficio significativo sobre la tasa de mortalidad, la estancia hospitalaria y el tiempo necesario de soporte ventilatorio y cardiovascular en los pacientes críticos. Este beneficio se observó en pacientes que no recibían corticoides y fue adicional al beneficio que confiere el uso de dexametasona.^{25,26}

En pacientes críticos (estudio REMAP-CAP), el tocilizumab asociado a corticoides disminuyó el riesgo de muerte relativa en un 24% (8,5% de reducción absoluta) con respecto al tratamiento estándar y redujo aproximadamente una semana la internación en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). En este ensayo, el número necesario de pacientes por tratar para evitar una muerte fue de 12.

Los pacientes críticos con tocilizumab tuvieron más días sin soporte orgánico (ventilación mecánica, ventilación no invasiva, cánula nasal de alto flujo y soporte vasopresor o inotrópico) (Anexo 1) que el grupo con tratamiento estándar.²⁵

Los resultados del estudio RECOVERY sugieren que el uso de tocilizumab más corticoides podría reducir un tercio la tasa de mortalidad en los pacientes que reciben solo oxígeno y hasta un 50% en quienes requieren ventilación mecánica, además de acortar la estancia hospitalaria (en, al menos, una semana) y la necesidad de ventilación mecánica (Anexo 2). El número necesario de pacientes por tratar para evitar una muerte fue de 25, a diferencia del REMAP-CAP.^{25,26}

Según un metanálisis reciente de estudios aleatorizados realizado por Cochrane, el tratamiento con tocilizumab evita 32 muertes por 1000 pacientes.

Sobre la base de estos datos preliminares (el RECOVERY solo se ha presentado como *preprint* y recientemente se ha publicado el REMAP-CAP), el *National Health Service* del Reino Unido, la *Infectious Diseases Society of America* y los *National Institutes of Health* (NIH) de los Estados Unidos publicaron recomendaciones para el uso de tocilizumab en pacientes hospitalizados por COVID-19 con ciertos cuadros que confieren un riesgo incrementado de progresión y mala evolución clínica.²⁷⁻³⁴

Los NIH concluyen en que los estudios RECOVERY y REMAP-CAP muestran evidencia consistente de que el tocilizumab asociado a dexametasona ofrece un beneficio en la tasa de mortalidad, en el grupo de pacientes hospitalizados graves con deterioro clínico rápido (incremento del requerimiento de soporte respiratorio y respuesta inflamatoria aumentada).³⁰

En el Reino Unido, según la base ISARIC (*International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium*), se estima que un 49% de los pacientes hospitalizados con neumonía grave por CO-

VID-19 cumplirían los criterios para considerar el uso de tocilizumab (Anexo 3).²⁶

Si bien no ha sido incorporado aún en las guías de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud y no está aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en nuestro país para el tratamiento de la COVID-19, debido a los beneficios adicionales al uso de dexametasona que podría tener tocilizumab, disminuyendo la tasa de mortalidad (particularmente en los casos más graves o con alto riesgo de progresión) y aliviando la tensión sobre los servicios de salud (al acortar el tiempo de soporte orgánico y la estancia hospitalaria), consideramos oportuno elaborar recomendaciones preliminares para el uso de tocilizumab en pacientes hospitalizados por COVID-19 en nuestro medio.

Recomendaciones preliminares para el uso de tocilizumab (Anexo 4)

- Considerar el uso de tocilizumab en pacientes con alto riesgo de progresión.
 1. Criterios para el uso de tocilizumab (debe cumplir todos los criterios):
 2. Pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmada.
 3. Con evidencia de neumonía por COVID-19.
 4. En tratamiento con dexametasona 8 mg/día por vía endovenosa (o dosis equivalente de corticoides).
 5. Evolución del cuadro ≤ 10 días.
 6. Sin contraindicaciones para la administración de tocilizumab.
- Más alguna de las siguientes situaciones:
 - a. Paciente en la UTI: dentro de las 24 h del requerimiento de soporte respiratorio (ventilación mecánica invasiva, ventilación no invasiva, cánula nasal de alto flujo con $FiO_2 > 0,4$ y flujo > 30 l/min). Se debe priorizar a los pacientes con internación reciente en la UTI (< 24 h).
 - b. Paciente en Sala (en algunos centros de salud de nuestro país, estos pacientes, con frecuencia, son internados en la UTI para un mejor control) y que presente:
 - $SaO_2 \leq 92\%$ con $FiO_2 0,21$ más proteína C reactiva ≥ 75 mg/l.
 - Requerimiento de O_2 más proteína C reactiva ≥ 75 mg/l.

En estos casos, se debe priorizar a los pacientes con internación reciente (≤ 3 días) y con rápido escalamiento del soporte respiratorio, sobre todo, si requieren ventilación no invasiva o cánula nasal de alto flujo, a pesar del uso de dexametasona.
- Contraindicaciones para el uso de tocilizumab:
 1. Inmunodepresión significativa.

2. Sin requerimiento de dexametasona.
3. Uso reciente de inmunomoduladores biológicos.
4. Proceso infeccioso no controlado (bacteriano, fúngico o viral distinto de la COVID-19).
5. Elevación de transaminasas $\geq x 5$.
6. Neutrófilos $< 2000/mm^3$.
7. Plaquetas $< 50.000/mm^3$.
8. Alto riesgo de perforación gastrointestinal.
9. Embarazo y lactancia (salvo que los beneficios excedan claramente los riesgos).
10. Menores de 18 años (no se dispone de suficiente información).
11. Hipersensibilidad conocida a tocilizumab.

Notas:

- Indicación de tocilizumab en la UTI: Los NIH recomiendan el tocilizumab si el paciente está dentro de las primeras 24 h de ingreso en la UTI y requiere soporte respiratorio: ventilación mecánica, ventilación no invasiva, cánula de alto flujo u oxigenación por membrana extracorpórea. El NHS, en cambio, recomienda el tocilizumab dentro de las 24 h del comienzo del soporte orgánico sin considerar la estancia en la UTI. El estudio REMAP-CAP incluyó a pacientes con una mediana de hospitalización de 1.2 días (rango 0.8-2.8) y dentro de las 24 h de ingreso en la UTI. En nuestro país, muchos pacientes graves con requerimiento de máscara con reservorio son internados en la UTI para un control más estrecho; por esta realidad local, consideramos el intervalo del inicio del soporte orgánico (respiratorio, terapia de reemplazo renal, hemodinámico) y no la estancia en la UTI, aunque ante una situación de poca disponibilidad de tocilizumab, debería priorizarse el paciente con internación reciente.
- Ante la situación poco frecuente de un paciente que requiera solo soporte hemodinámico (vasopresor o inotrópico) y no respiratorio, se podría considerar el uso de tocilizumab dentro de las 24 h del comienzo de este soporte.
- Tocilizumab fuera de la UTI: Se debe administrar idealmente dentro de los tres días de la hospitalización. El estudio RECOVERY incluyó a pacientes con una mediana de 2 días (rango 1-5).
- Tocilizumab solo debe administrarse asociado a dexametasona.
- Se han comunicado casos de hiperinfección/estrongiloidiasis diseminada en pacientes con COVID-19 tratados con tocilizumab más dexametasona. Se debe considerar la profilaxis con ivermectina en áreas endémicas de estrongiloidiasis o en pacientes provenientes de esas áreas.³⁴⁻³⁶

Dosis de tocilizumab

Se recomienda una sola dosis de tocilizumab de 8 mg/kg de peso actual (dosis máxima de 800 mg).

Nota:

En los estudios REMAP-CAP y RECOVERY, se administró una segunda dosis a las 12-24 h a un grupo de pacientes, según el criterio del médico, y no se demostró un mayor beneficio y el costo aumentó, por lo cual se recomienda actualmente una sola dosis.^{25,26,28-30,37} En el estudio RECOVERY, se propone una dosis de acuerdo con los rangos de peso:²⁶

- ≤ 40 kg = 8 mg/kg
- 41-65 kg = 400 mg
- 66-90 kg = 600 mg
- 90 kg = 800 mg

Sin embargo, esto puede llevar a administrar dosis menores o mayores que las que corresponden por mg/kg, por lo que sería conveniente usar 8 mg/kg para cada paciente.

Presentación de tocilizumab: frasco ampolla de 400 mg/20 ml.

Administración de tocilizumab: debe administrarse en 100 ml de solución fisiológica (volumen de la ampolla + diluyente de solución fisiológica: 100 ml en total) en el transcurso de 1 h (Figura).

Si bien el costo de una infusión de tocilizumab es de 700-1300 dólares, según la dosis, su efecto sobre la tasa de mortalidad y la estancia hospitalaria podría convertirla en una intervención costo-efectiva. Se debe recordar, por ejemplo, que un día de internación en la UTI cuesta alrededor de 700-1000 dólares, es decir, el tocilizumab costaría el equivalente a 1-2 días de

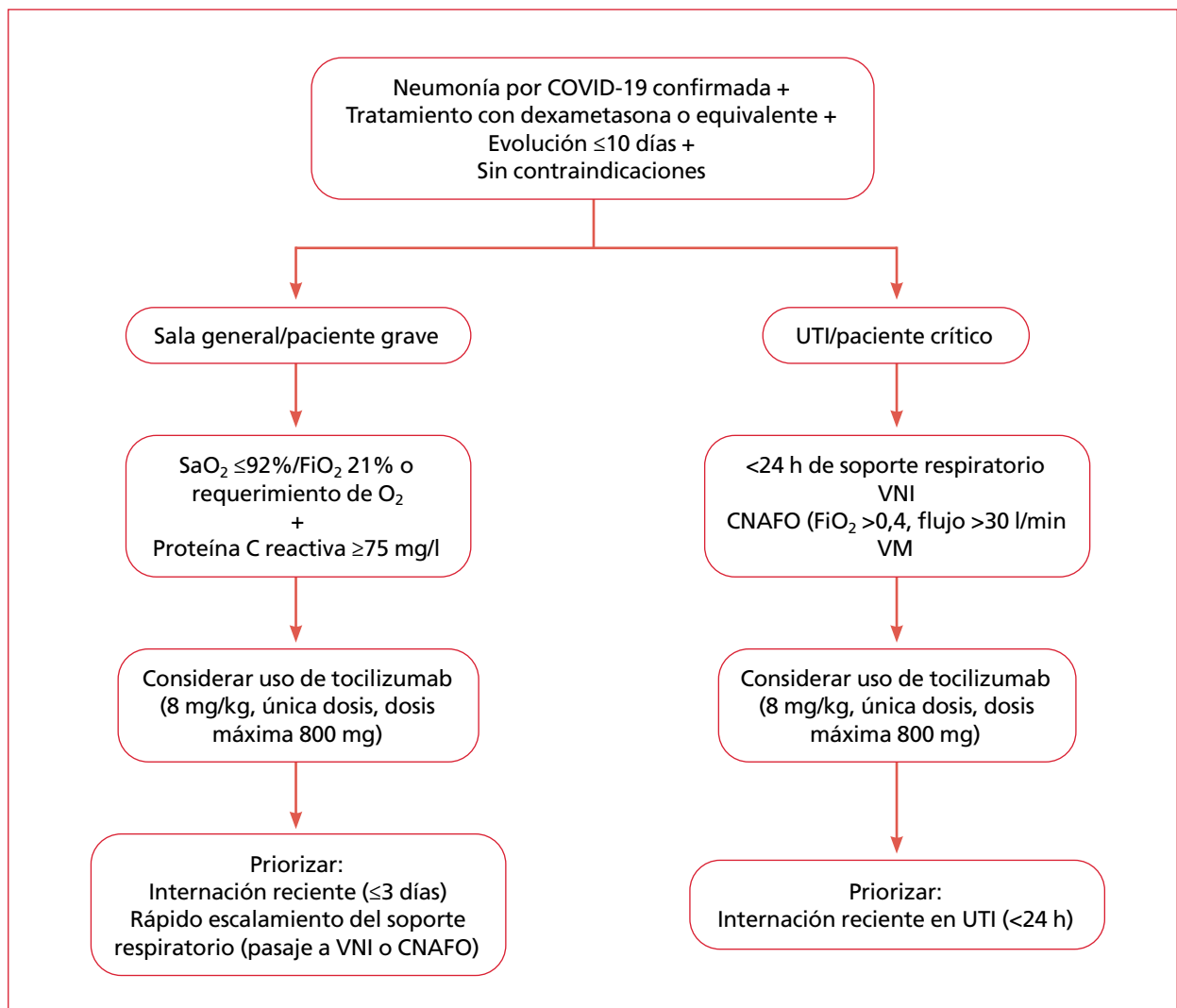


Figura. Flujograma para la indicación de tocilizumab.

UTI = Unidad de Terapia Intensiva, VNI = ventilación no invasiva, VM = ventilación mecánica, CNAFO = cánula nasal de alto flujo.

terapia intensiva con el beneficio de disminuir la tasa de mortalidad relativa en alrededor del 24%, acortar el tiempo de soporte orgánico y el tiempo de estancia en alrededor de una semana.

Reacciones adversas

En los estudios aleatorizados llevados a cabo hasta la fecha, no se han observado reacciones adversas serias. La frecuencia de episodios adversos ha sido, en general, similar a la de los grupos estándar o placebo.¹⁸⁻²⁶ Si bien, en algunos estudios pequeños, se describe un aumento de las infecciones bacterianas, esto no se ha observado en los estudios aleatorizados, al menos, en el corto plazo (Tabla).¹⁸⁻²⁶

Sin embargo, el seguimiento de pacientes que recibieron tocilizumab ha sido breve, en general, de no más de un mes, por lo que se desconocen sus efectos a largo plazo.

Interacciones

Con una sola dosis no se esperan interacciones clínicamente significativas. Se puede administrar dexametasona, en forma concomitante, con tocilizumab.

Conclusiones

El uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 sigue siendo muy controvertido. Sin bien los dos últimos estudios aleatorizados con gran número de pacientes (REMAP-CAP y RECOVERY) muestran beneficios en la tasa de mortalidad, estudios previos (también aleatorizados), aunque con menor cantidad de pacientes, no arrojaron beneficios significativos en ese desenlace.

Otra dificultad que se agrega es el costo de cada tratamiento individual. Si bien parece ser una estrategia costo-efectiva, el gran número de pacientes en los que podría indicarse (50% de los internados) podría impactar, en forma significativa, desde el punto de vista económico, en el sistema de salud. Por lo tanto, no es posible hacer una recomendación fuerte por el momento. Solo se podría considerar de acuerdo con la disponibilidad y luego de una evaluación del riesgo/beneficio, el agregado de tocilizumab a pacientes con mayor riesgo de progresión, como aquellos que rápidamente –a pesar del tratamiento con dexametasona– requieren aumentar la intensidad del soporte respiratorio (especialmente si necesitan ventilación no invasiva o cánula nasal de alto flujo) y probablemente dentro de las 24 h del requerimiento de ventilación mecánica.

Otro factor importante parece ser la precocidad de su indicación, no más allá de los tres días de internación (dentro de los 10 días del comienzo de los síntomas) y probablemente dentro de las 24 h de ingresar en la UTI.

En este contexto, el uso de tocilizumab se enmarcaría en una indicación fuera de prospecto (*off-label*), es decir, se administraría fuera de las indicaciones para las cuales está aprobado el fármaco. Por ello, antes de la administración, se debe solicitar la firma del consentimiento informado (el Anexo 5 muestra un modelo de consentimiento informado).

Asimismo, se debe informar al comité de ética en investigación de la institución sobre esta decisión para que evalúe el caso y asesore en este proceso. Por último, en el Anexo 6, se muestra un listado de verificación que puede ayudar en el proceso de toma de decisiones.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

TABLA
Infecciones en estudios aleatorizados de tocilizumab en pacientes con COVID-19

Estudio	Tocilizumab	Control	Comentario
RECOVERY	_____	_____	Sin diferencias significativas en los eventos adversos
REMAP-CAP	_____	_____	Sin diferencias significativas en los eventos adversos
COVACTA	Infecciones 21%	Infecciones 26%	Sin diferencias significativas en los eventos adversos
EMPACTA	Infecciones 5%	Infecciones 7%	Sin diferencias significativas en los eventos adversos
CORIMUNO-TOCI-1	Eventos adversos 44%	Eventos adversos 44%	Sin diferencias significativas en los eventos adversos Infecciones poco frecuentes
BACC-Bay	Infecciones 8%	Infecciones 17%	Infecciones: ↑ en grupo de control (p 0,03) Neutropenia mayor en grupo de tocilizumab (p 0,002)
RCT-TCZ-COVID-19	_____	_____	Solo 2 infecciones graves (grupo de control)
TOCIBRAS	Eventos adversos 43%	Eventos adversos 34%	Sin diferencias significativas en los eventos adversos

Bibliografía

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
2. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
3. Cevik M, Tate M, Lloyd O, et al. SARS-CoV-2, SARS CoV-1 and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness—a living systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2021; 2(1): e13-e22. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)
4. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020; 27(6): 992.e3-1000.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
5. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92: 2283-2285. <https://doi.org/10.1002/jmv.25948>
6. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93(1): 35-37. <https://doi.org/10.1002/jmv.26085>
7. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature* 2021; 591(7848): 92-98. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y>
8. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, et al. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging* 2020; 101: 323-324. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.010>
9. Michot J-M, Albiges L, Chaput N, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol* 2020; 31: 961-964. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>
10. Antwi-Amoabeng D, Kanji Z, Ford B, et al. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: an individual patient data systematic review. *J Med Virol* 2020; 92: 2516-2522. <https://doi.org/10.1002/jmv.26038>
11. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 10970-10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
12. Kaye A, Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.10.20150938v2>
13. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatology* 2020; 2(8): e474-e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
14. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2021; 73(2): e445-e454. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>
15. Sinha P, Mostaghim A, Catherine G, et al. Early administration of interleukin-6 inhibitors for patients with severe COVID-19 disease is associated with decreased intubation, reduced mortality, and increased discharge. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.023>
16. Ramiro S, Remy LM, Magro-Checa C, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(9): 1143-1151. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218479>
17. Price CC, Altice FL, Shyr Y, et al. Tocilizumab treatment for cytokine release syndrome in hospitalized COVID-19 patients: survival and clinical outcomes. *Chest* 2020; 158(4): 1397-1408. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.006>
18. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383(24): 2333-2344. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
19. Salvarani C, Dolci G, Massari M, 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; 181(1): 24-31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>
20. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181(1): 32-40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
21. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021; 181(1): 41-51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>
22. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *NEJM* 2021; 384(16): 1503-1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
23. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, 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; 372: n84. <https://doi.org/10.1136/bmj.n84>
24. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384(1): 20-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
25. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al (REMAP-CAP Investigators). Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>
26. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al (RECOVERY Collaborative Group). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>
27. COVID-19 rapid evidence summary: Tocilizumab for COVID-19. 15 January 2021. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/es33
28. Interim Clinical Commissioning Policy: Tocilizumab for hospitalised patients with Covid-19 pneumonia (adults). Rapid Policy Statement. NHS. 8 January 2021.
29. Interim Position Statement: Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for patients admitted to ICU with COVID-19 pneumonia (adults). NHS. 22 February 2021.
30. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Use of Tocilizumab for the Treatment of COVID-19. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 05/03/2021. NIH. Disponible en: www.covid19treatmentguidelines.nih.gov
31. Wise J. Covid 19: arthritis drug tocilizumab improve survival in intensive care patients, shows study. *BMJ* 2021; 372: n61. <https://doi.org/10.1136/bmj.n61>
32. Wise J. Covid 19: arthritis drug tocilizumab reduces deaths in hospitalised patients, study shows. *BMJ* 2021; 372: n433. <https://doi.org/10.1136/bmj.n433>
33. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 March 5, 2021 Version 4.1.0. Disponible en: www.idsociety.org/COVID19guidelines

34. Lier AJ, Tuan JL, Davis MW, et al. Case report: disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103(4): 1590-1592. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0699>.
35. Marchese V, Crosato V, Gulletta M, et al. Strongyloides infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection* 2021; 49(3): 539-542. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01522-4>
36. Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. COVID-19 and dexamethasone: a potential strategy to avoid steroid related strongyloides hyperinfection. *JAMA* 2020; 324(7): 623-624. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13170>
37. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease-19 (COVID-19): A European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J* 2021; <https://doi.org/10.1183/13993003.00048-2021> [en prensa]
38. Tocilizumab for COVID-19. Evidence review. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). 15 February 2021 last updated 24 February 2021. Disponible en: www.nice.org.uk/advice/es33
39. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3: CD013881. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881>
40. Sociedad Argentina de Infectología. Terapéutica para SARS-CoV2. 15 de marzo de 2021. Disponible en www.sadi.org.ar

Cómo citar este artículo: Saúl P, Chediack V, Sabater L, et al, Comité de Infectología Clínica, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. **Pautas preliminares para el uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19.** RATI. 2021;38:e781.16072021.



Anexo 1. Resumen del estudio REMAP-CAP^{26,37}

REMAP-CAP es un estudio internacional, aleatorizado, abierto, realizado en una plataforma adaptativa. Se incluyeron pacientes adultos con COVID-19 internados en una Unidad de Terapia Intensiva, dentro de las 24 h del comienzo del soporte respiratorio o cardiovascular.

Los pacientes fueron aleatorizados, en forma abierta, a recibir tocilizumab 8 mg/kg (dosis máxima 800 mg), sarilumab 400 mg (otro anticuerpo monoclonal antagonista de IL-6) o cuidado estándar. El 93% recibió tratamiento concomitante con corticoides. El 29% del grupo de tocilizumab recibió una dosis adicional a las 12-24 h, a criterio del investigador.

Debido al bajo número de pacientes en la rama sarilumab (48), solo se mostrarán los resultados para tocilizumab. El objetivo primario fue los días libres de soporte respiratorio y cardiovascular al día 21.

Definición de soporte orgánico:

- Ventilación mecánica
- Ventilación no invasiva
- Cánula nasal de alto flujo con $FiO_2 > 0,4$ y flujo > 30 l/min
- Soporte vasopresor o inotrópico

En la Tabla, se muestran los principales resultados del estudio.

Se observaron también beneficios en otros objetivos secundarios, como mortalidad a los 90 días, tiempo de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva y tiempo de hospitalización.

Los beneficios se observaron, en forma independiente, de los niveles de proteína C reactiva. El número necesario de paciente por tratar para evitar una muerte fue de 12.

El efecto de tocilizumab fue mayor en pacientes que recibieron corticoides, lo que sugiere que el beneficio de tocilizumab se produce en este subgrupo de pacientes.

TABLA
Estudio REMAP-CAP

Parámetro	Tocilizumab	Tratamiento estándar	Razón de probabilidades (odds ratio, OR)
Cantidad de pacientes	353	402	–
Intervalo hasta la inclusión			
Desde la hospitalización (días)	1.2 (0.8-2.8)	1.2 (0.8-2.8)	–
Desde el ingreso en la UTI (horas)	13 (6.6-19)	14 (6.8-19.5)	
Soporte respiratorio (%)			
CNAFO	29	27	–
VNI	42	42	
VM	29	30	
Días libres de soporte orgánico (mediana)	10	0	1.64 (IC95% 1.25-2.14)
Tasa de mortalidad hospitalaria	28%	36%	↓ absoluta del 8,5% (relativa del 24%) OR 1,61 (1,25-2,14)
Progresión a intubación, ECMO o muerte (sin VM al ingresar en el estudio)	41,3%	52,7%	OR 1,69 (1,7-2,42)

UTI = Unidad de Terapia Intensiva, CNAFO = cánula nasal de alto flujo, VNI = ventilación no invasiva, VM = ventilación mecánica, IC95% = intervalo de confianza del 95%, ECMO = oxigenación por membrana extracorpórea.

Anexo 2. Resumen del estudio RECOVERY^{26,37}

RECOVERY es una plataforma que evalúa distintas opciones terapéuticas para la COVID-19 en una forma aleatorizada, controlada y abierta. En esta plataforma, se evalúa, en el Reino Unido, el tratamiento con tocilizumab más tratamiento estándar vs. tratamiento estándar (aleatorización 1:1) en pacientes con las siguientes características:

a. Hipoxia definida como: SaO₂ <92% con FiO₂ 0,21 o requerimiento de oxígeno.

Más

b. Evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva ≥75 mg/l)

En el grupo con tocilizumab, se administró tocilizumab 400-800 mg (según el peso) con la opción de una segunda dosis a las 12-48 h si no se observaba una mejoría clínica. El 29% del grupo de tocilizumab recibió una segunda dosis. El 82% de los pacientes recibió tratamiento concomitante con corticoides.

Objetivo primario: mortalidad a los 28 días.

Objetivos secundarios: tiempo hasta el alta hospitalaria vivo, progresión a ventilación mecánica o muerte (en pacientes que no estaban en ventilación mecánica en el momento de la inclusión).

Otros objetivos complementarios fueron: uso de ventilación no invasiva o cánula nasal de alto flujo, tiempo hasta la liberación de la ventilación mecánica y uso de soporte dialítico. Se incluyó a 4116 pacientes.

En la Tabla, se muestran las principales características y los resultados del estudio.

Nota: Se observó un claro efecto sobre la tasa de mortalidad en pacientes que recibían tratamiento con corticoides.

Los datos del estudio sugieren que el uso de tocilizumab más corticoides podría reducir un tercio la mortalidad en pacientes que reciben solo oxígeno y hasta un 50% en aquellos que requieren ventilación mecánica. En definitiva, los resultados de este estudio muestran que, en pacientes hospitalizados con COVID-19 e hipoxia más inflamación sistémica, el uso de tocilizumab está asociado a una mejoría de la supervivencia, un aumento de las posibilidades de alta hospitalaria vivo a los 28 días y probablemente una reducción de la necesidad de ventilación mecánica.

También se estima que el uso de tocilizumab disminuye en, al me , cinco días la estancia hospitalaria. Estos efectos beneficiosos se observan sin importar el nivel de soporte respiratorio en el momento de la inclusión en el estudio y son adicionales a los de los corticoides.

En el análisis de subgrupos, se observó un beneficio mayor en los hombres. El número necesario de paciente por tratar para evitar una muerte fue de 25.

TABLA
Estudio RECOVERY

Parámetro	Tocilizumab	Tratamiento estándar	Análisis estadístico
Cantidad de pacientes	2022	2094	
Soporte respiratorio (%)			
O ₂ (Global 45%)	46%	45%	
VNI (Global 41%)	41%	41%	
VM (Global 14%)	13%	14%	
Mortalidad a 28 días	29%	33%	RR 0,86 (IC95% 0,77-0,96) p = 0,007 Reducción relativa de la mortalidad del 14%
Mortalidad			
Corticoides	27%	33%	p = 0,01
Sin corticoides	39%	35%	No significativo
Alta hospitalaria vivo (28 días)	54% (mediana de días 20)	47% (mediana de días >28)	RR 1,22 (1,12-1,34) p >0,0001
Progresión a VM o muerte (pacientes sin VM al ingresar en el estudio)	33%	38%	RR 0,85 (0,78-0,93) p = 0,0005
Requerimiento de soporte dialítico	5%	7%	RR 0,75 (0,59-0,96) p = 0,02
Requerimiento de VM	12%	15%	RR 0,81 (0,68-0,95) p = 0,01
Liberación de la VM	34%	32%	1,07 (0,8-1,43) p = 0,64

VNI = ventilación no invasiva, VM = ventilación mecánica, RR = riesgo relativo, IC95% = intervalo de confianza del 95%.

Anexo 3. Estudios aleatorizados de tocilizumab en pacientes con COVID-19

Los autores del estudio RECOVERY realizaron un metanálisis de ocho estudios aleatorizados (incluidos el REMAP-CAP y el RECOVERY) y observaron una reducción del 13% de la mortalidad a los 28 días (RR 0,87; IC95% 0,79-0,96; p = 0,005).²⁶

Por otro lado, la Respiratory European Society también llevó a cabo un metanálisis de los ocho estudios aleatorizados cuyos resultados se muestran en la Tabla 1.³⁷

Recientemente la colaboración Cochrane también realizó un metanálisis de los estudios aleatorizados (con más de 6000 pacientes), y se observó una disminución de la mortalidad con tocilizumab al día 28 en comparación con placebo o tratamiento estándar (RR 0,89; IC95% 0,82-0,97; p <0,05), con un efecto estimado de evitar 32 muertes por 1000. No se observó un beneficio claro en otros desenlaces, como la evolución clínica o los efectos sobre la progresión a intubación.

TABLA 1
 Resultados del metanálisis de tocilizumab en pacientes con COVID-19

Parámetro	Resultado
Mortalidad	Sin beneficio (820/3309 con tocilizumab - 24,8% vs. 893/3038 -29,4% - tratamiento estándar) OR 0,90; IC95% 0,73-1,12 Los autores reconocen que los dos estudios con mayor número de pacientes (REMAP-CAP y RECOVERY) sí muestran una disminución significativa de la mortalidad
Progresión a ventilación mecánica o muerte	Disminución. OR 0,74 (IC95% 0,72-0,88 - 6 estudios evaluados)
Ventilación mecánica	Reducción del 25%

IC95% = intervalo de confianza del 95%, OR (*odds ratio*) = razón de probabilidades.
 Estudios aleatorizados (*Respiratory European Society*)

En la Tabla 2, se muestra una comparación de las características basales y los resultados de los estudios aleatorizados que evaluaron tocilizumab en pacientes con COVID-19.

TABLA 2
 Comparación de las características de los estudios aleatorizados^{18-26,38,39}

Estudio	n	Corticoides	Gravedad ²	Días hasta la inclusión	Mortalidad ³	Estancia (UTI y hospital)	Progresión: intubación o muerte	Soporte orgánico
REMAP-CAP ¹	747	>90%	Crítico	<24 h/soporte orgánico (0.8-2.8 días)	↓ (Hospitalaria)	↓ (UTI y hospital)	↓	↓
RECOVERY ¹	4116	>80%	Grave /crítico	10 días (9-14 días) inicio de los síntomas 2 días de internación (1-5 días)	↓ (28 y 90 días)	↓	↓	↓ (diálisis)
CORIMUNO-TOCI-1 ¹	131	33-61%	Moderado /grave	10 días (7-13 días)	NS (28 días)	-	↓ ¿NS? ⁴	-
EMPACTA ¹	377	82%	Grave	8 días	NS (28 días)	NS	↓	-
RCT-TCZ COVID 19 ¹	123	9,8%	Grave	8 días (6-11 días)	NS (28 días)	NS	-	-
BACC-Bay ¹	243	9,5%	Grave	9 (6-13 días)	NS (28 días)	-	NS	-
TOCIBRAS ¹	129	>89%	Grave/crítico	9-10 días	↑ con tocilizumab (21% vs. 3%) ⁵	↓	NS	-
COVACTA ¹	452	36-54%	Grave/crítico	10-11 días	NS (28 días)	↓	-	-

UTI = Unidad de Terapia Intensiva, NS = no significativo.

¹ Metodología de los estudios. Aleatorizado abierto: REMAP-CAP, RECOVERY, CORIMUNO-TOCI-1, EMPACTA, RCT-TCZ COVID-19, TOCIBRAS; aleatorizado doble ciego con placebo: BACC-Bay, COVACTA.

² Gravedad: según los criterios del NIH.

³ Mortalidad. REMAP-CAP: disminución relativa 24%, absoluta 8,5%; número necesario de pacientes por tratar 12. RECOVERY: disminución relativa 14%, absoluta 4%, número necesario de pacientes por tratar 25. Disminución de la mortalidad de un tercio en pacientes con requerimiento de oxígeno, 50% en pacientes con ventilación mecánica.

⁴ Disminución de la progresión a intubación o muerte en el límite de significancia (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*] 0,33-1,00).

⁵ Estudio TOCIBRAS: aumento de la mortalidad con tocilizumab, pero pocos pacientes incluidos, pocas muertes (11 con tocilizumab, 2 en el grupo estándar) y tasa de mortalidad muy baja en el grupo estándar (3%).

Anexo 4. Guías de uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19

Guía	Indicaciones	Calidad de la recomendación
NHS (Reino Unido)	<ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 confirmado o con alta sospecha (por clínica o imágenes) - En tratamiento (o que lo haya completado) con dexametasona - Sin contraindicación para el uso de tocilizumab MÁS alguna de las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> • SaO₂ <92% con aire ambiente/requerimiento de O₂ + proteína C reactiva ≥75 mg/dl • Paciente en UTI dentro de las 24 h del comienzo del soporte respiratorio (VNI, CNAFO, VM) 	El <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> y el NHS del Reino Unido, luego de revisar la evidencia, apoyan su indicación
NIH (EE.UU.)	Usar tocilizumab + dexametasona en el paciente hospitalizado con diagnóstico de COVID-19 y alto riesgo de descompensación respiratoria (sin contraindicación para tocilizumab): <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes internados recientemente (≤3 días) con menos de 24 h de internación en la UTI que requieran soporte respiratorio: <ul style="list-style-type: none"> - VNI - CNAFO: FiO₂ >0,4 flujo >30 l/min - VM • Pacientes internados recientemente (≤3 días) en sala general que requieran VNI o CNAFO más proteína C reactiva ≥75 mg/l 	BIIa (fuerza de recomendación moderada, basada en ensayos clínicos)
IDSA (EE.UU.)	Paciente con COVID-19 con enfermedad grave progresiva (SaO ₂ ≤94% con FiO ₂ 21% o requerimiento de O ₂) o crítica y marcadores inflamatorios elevados (proteína C reactiva ≥75 mg/dl): se recomienda tocilizumab + dexametasona	Recomendación condicional con baja evidencia
ERS (Europa)	Ofrecer tocilizumab a pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren O ₂ o soporte respiratorio (VNI, CNAFO, VM) Se debe priorizar a: <ul style="list-style-type: none"> - pacientes con <24 h de iniciado el soporte respiratorio (VNI, CNAFO, VM) - pacientes con rápido escalamiento del requerimiento de O₂ a pesar del tratamiento con dexametasona 	Recomendación convencional con baja evidencia
Sociedad Argentina de Infectología (SADI) ⁴⁰	Considerar tocilizumab + dexametasona en pacientes con hipoxemia y aumento de marcadores inflamatorios No usar en pacientes críticos fuera de un ensayo clínico	Por la necesidad de tratar un gran número de pacientes para obtener resultados (25) y el costo del tratamiento en nuestro país, es difícil considerar su uso en una recomendación

NHS = *National Health Service*, NIH = *National Institutes of Health*, IDSA = *Infectious Diseases Society of America*, ERS = *European Respiratory Society*, UTI = Unidad de Terapia Intensiva, VNI = ventilación no invasiva, VM = ventilación mecánica, CNAFO = cánula nasal de alto flujo.

Anexo 5. Modelo de consentimiento informado

Consentimiento informado para la prescripción de tocilizumab en pacientes con neumonía grave por COVID-19 fuera de prospecto

Yo, declaro en forma libre y voluntaria haber sido ampliamente informado por mi médico/a tratante sobre la necesidad de recibir el medicamento **TOCILIZUMAB** bajo una modalidad llamada "**fuera de prospecto u off-label**".

La indicación llamada "**fuera de prospecto u off-label**" indica la posibilidad de utilizar un medicamento para una indicación distinta por la que oficialmente se encuentra registrada y autorizada su comercialización, en la medida en que no existan tratamientos alternativos, y que la evolución de la afección padecida signifique una amenaza para la salud y/o integridad y/o vida del paciente. He comprendido y manifiesto ante la gravedad del caso (neumonía grave por COVID-19) y la falta de respuesta al tratamiento habitual en este estado (dexametasona) mi médico/a tratante me ha propuesto, la utilización del medicamento denominado **TOCILIZUMAB**.

El Dr./Dra me informó también que dicha especialidad medicinal se encuentra registrada y autorizada para su comercialización por la autoridad nacional (ANMAT) para el tratamiento de otras enfermedades, pero que sin embargo me informa que su uso se encuentra en etapa experimental para esta enfermedad en una fase avanzada y que por medio de esa droga se espera un beneficio potencial en mi salud.

Se me ha explicado, y he comprendido que, por el momento para mi profesional tratante y para otros especialistas en la materia esta indicación es una de las pocas alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de mi dolencia.

TOCILIZUMAB es un medicamento que inhibe una de las vías del proceso inflamatorio que se produce en los casos más graves de COVID-19.

TOCILIZUMAB se ha usado ampliamente durante muchos años en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea, artritis idiopática juvenil sistémica y artritis idiopática juvenil poliarticular.

TOCILIZUMAB le será administrado una sola vez por vía endovenosa, la dosis varía según el peso corporal.

Debido a que es un fármaco antiinflamatorio podría aumentar el riesgo de infecciones, pero en los estudios recientes realizados en pacientes con COVID-19 (más de 5000 pacientes), los procesos infecciosos fueron muy raros.

Otras reacciones adversas poco frecuentes son la disminución de glóbulos blancos en la sangre, inflamación del hígado, náuseas, vómitos, diarrea, diverticulitis, perforación gastrointestinal, exantema (reacción alérgica en la piel). Pueden producirse otras reacciones muy poco frecuentes que le serán explicadas por su médico.

El equipo médico tratante realizará un monitoreo estricto de su estado de salud para detectar y tratar precozmente las eventuales reacciones adversas.

He comprendido que la prescripción de este fármaco se realiza para evitar un deterioro progresivo y significativo en mi salud, que puede traer complicaciones graves, como la afectación de mi vida, la invalidez o un serio deterioro de mi calidad de vida.

El médico/a tratante me ha informado y he comprendido que existe suficiente evidencia médica y una razonable relación riesgo/beneficio sobre las características de la droga que se me indica, razón por la cual consiento expresamente a que me sea prescripto esta medicación.

Declaro, además, que he realizado todas las preguntas referidas a dicha especialidad medicinal, y que las mismas han sido debidamente respondidas por la Dra /Dr., habiendo comprendido los beneficios, riesgos y ausencia de alternativas disponibles al tratamiento propuesto, consiento en forma libre y esclarecida la indicación de TOCILIZUMAB. Se me ha entregado una copia de este consentimiento informado.

Firma y aclaración del paciente o representante legal

Firma y aclaración del médico

Anexo 6. Lista de verificación para el uso de tocilizumab

Disponibilidad de tocilizumab	SÍ	NO
Criterios para considerar el uso de tocilizumab*	SÍ	NO
Contraindicaciones para tocilizumab	SÍ	NO
Evaluación favorable del riesgo/beneficio por el equipo médico	SÍ	NO
Evaluación favorable por parte del comité de ética en investigación local	SÍ	NO
Firma del consentimiento informado	SÍ	NO

Nota: para considerar el uso de tocilizumab todos los ítems deben estar marcados como "SÍ".

Criterios para considerar el uso de tocilizumab

Criterios de elegibilidad:

- Pacientes con COVID-19 confirmado hospitalizados y
- Evidencia de neumonía por COVID-19 y
- En tratamiento con dexametasona 8 mg/día EV (o dosis equivalente de corticoides) y
- Evolución del cuadro ≤ 10 días y
- Sin contraindicaciones para la administración de tocilizumab

Más una de las siguientes situaciones:

1. Paciente en una UTI: dentro de las 24 h del requerimiento de soporte respiratorio (ventilación mecánica invasiva, ventilación no invasiva, cánula nasal de alto flujo con $FiO_2 > 0,4$ y flujo > 30 l/min).

Se debe priorizar a pacientes con internación reciente en la UTI (< 24 h).

2. Paciente en Sala (en algunos centros de salud de nuestro país, estos pacientes son internados, con frecuencia, en la UTI para un mejor control) que presenta:

- $SaO_2 \leq 92\%$ con $FiO_2 0,21$ más proteína C reactiva ≥ 75 mg/l

- Requerimiento de O_2 más proteína C reactiva ≥ 75 mg/l

En estos casos, se debe priorizar a pacientes con internación reciente (≤ 3 días) y con rápido escalamiento del soporte respiratorio a ventilación no invasiva o cánula nasal de alto flujo, a pesar del uso de dexametasona.