



## 700 - INFLUENCIA DE LOS NIVELES DE CITOQUINAS EN EL EFECTO DEL TOCILIZUMAB SOBRE LA MORTALIDAD O INGRESO EN UCI EN LA NEUMONÍA COVID-19

Juan José Fernández Díez<sup>1</sup>, Guiomar Hernández García<sup>1</sup>, Ana Suárez Simón<sup>2</sup>, Laura Navarro Desentre<sup>1</sup>, Coral Arévalo Cañas<sup>1</sup>, Juan Arévalo Serrano<sup>1</sup>, Jorge Monserrat<sup>3</sup> y Melchor Álvarez-Mon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>2</sup>Hospital Doce de Octubre, Alcalá de Henares, España. <sup>3</sup>Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España.

### Resumen

**Objetivos:** Analizar la influencia de los niveles plasmáticos de las citoquinas IL6 (interleucina 6), IL10, IL18, IFN $\alpha$ 2 (interferón alfa 2), IFN $\gamma$  (interferón gamma), TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), TGF $\alpha$  (factor de crecimiento transformante alfa), FGF2 (factor de crecimiento de fibroblastos 2), IL1RA (IL1 receptor alfa), GCSF (factor estimulante de las colonias granulocíticas), sIL1RII (IL1 receptor tipo II soluble), sIL2Ra (IL2 receptor alfa soluble), IL1 $\alpha$  (IL1 alfa), IL1 $\beta$  (IL1 beta) en el efecto del tocilizumab, bloqueador del receptor de la IL-6, sobre la mortalidad o el ingreso en UCI en la neumonía COVID-19.

**Métodos:** Estudio observacional de cohortes retrospectivo sobre la influencia de los niveles plasmáticos de las citoquinas en el efecto del tocilizumab (8 mg/kg iv) sobre la mortalidad o ingreso en UCI, en 287 pacientes ingresados en el Hospital Universitario "Príncipe de Asturias" del 24 de marzo al 8 de mayo y seguidos hasta el 31 de agosto de 2020, con neumonía por SARS-CoV-2 y SpO<sub>2</sub> < 94% basal, en los que se ha determinado las citoquinas en los primeros días de ingreso (mediana 2<sup>o</sup>; AIC 1<sup>o</sup> a 4<sup>o</sup> día) utilizando el Milliplex MAP kit y el MAGpix del laboratorio Merck (Darmstadt, Alemania). Ha sido aprobado por el CEIM del hospital. Se ha realizado análisis multivariante con regresión logística binaria con evaluación de la interacción entre cada citoquina y el tratamiento con tocilizumab.

**Resultados:** La mediana de edad es 64 años (AIC 55 a 73), 187 (65,2%) son varones, mediana del índice de comorbilidad de Charlson 1 (AIC 0 a 1), SpO<sub>2</sub>FiO<sub>2</sub> inicial mediana 424 (AIC 318 a 448), PCR inicial mediana 38,2 (AIC 11,2 a 99,7) mg/L, 126 (43,9%) fue tratado con corticoides, 39 (13,6%) ingresaron en UCI, 37 (12,9%) fallecieron y 62 (21,6%) fallecieron o ingresaron en UCI. Recibieron tocilizumab 125 (43,6%). Fallecieron o ingresaron en UCI 36 (28,8%) de los que recibieron tocilizumab y 15 (14,2%) de los que no lo recibieron (efecto no ajustado OR 2,45; IC95% 1,26 a 4,79; p = 0,009). El análisis multivariante con las variables confundidoras índice de comorbilidad de Charlson, SpO<sub>2</sub>FiO<sub>2</sub> inicial, PCR inicial y tratamiento con corticoides, ofrece un efecto ajustado nulo (OR 1,06; IC95% 0,46 a 2,42; p > 0,200). No hay interacción con IL6, IL10, IL18, IFN $\alpha$ , FGF2, IL1RA, GCSF, sIL1RII, sIL2Ra, IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ . La interacción es significativa con TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  y TGF $\alpha$ , lo que significa que el efecto del tocilizumab depende de

los valores de estas citoquinas. Por ejemplo, el efecto para valores de TGF $\alpha$ ; 20,37 pg/ml OR 0,57; IC95% 0,21 a 1,53; p = 0,262.

*Conclusiones:* En este estudio observacional, el efecto del tocilizumab sobre la mortalidad o el ingreso en UCI en la neumonía por SARS-CoV-2 depende de los valores de las citoquinas TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ; y TGF $\alpha$ . Su posible utilidad clínica se puede evaluar en estudios aleatorizados y controlados del tratamiento con tocilizumab en función de los valores de estas citoquinas.

## **Bibliografía**

1. Monserrat J, Asunsolo A, Gómez-Lahoz A, *et al.* Impact of the Innate Inflammatory Response on ICU Admission and Death in Hospitalized Patients with COVID-19. *Biomedicines*. 2021 Nov 12;9(11):1675. doi:10.3390/biomedicines9111675. PMID: 34829906; PMCID: PMC8615389.