

Hidroxiclороquina y tocilizumab frente a COVID-19: un estudio observacional longitudinal

Ramírez-García, Guillermo¹; García-Molina, Pablo²; Flor-Cremades, María Consuelo³; Muñoz-Rojas, Beatriz⁴; Moleón-Moya, Javier⁵

¹ Máster en Antropología y Genética Forense, Universidad de Granada (UGR)

² Máster en Biotecnología, Universidad de Granada (UGR)

³ Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (UGR)

⁴ Facultad de Medicina, Universidad de Granada (UGR)

⁵ Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (UGR)

Resumen

Objetivos

El objetivo del trabajo fue evaluar el empleo de la hidroxiclороquina y el tocilizumab al comienzo de la pandemia, así como describir el perfil de los pacientes que recibieron estos tratamientos.

Métodos

Se analizaron las historias clínicas de 403 pacientes que ingresaron por COVID-19 desde el 1 de marzo hasta el 15 de abril de 2020 en el Hospital Universitario San Cecilio (Granada, España). Los datos recogidos incluían sexo, edad, días hospitalizados, patologías y/o tratamientos previos, posibles desenlaces y fármacos administrados en el centro. Para estimar las posibles asociaciones entre las variables definidas se utilizaron los parámetros estadísticos T de Student y χ^2 de Pearson.

Resultados

Los pacientes, con una edad media de 66 años (desviación estándar = 15,38), estuvieron hospitalizados un promedio de 15 días (desviación estándar = 12,89). La tasa de ingreso en UCI fue del 9,93 % y la de fallecimientos ascendió al 17,37 % del total de individuos. Durante la primera onda epidémica se administró la hidroxiclороquina a la mayoría de pacientes ingresados, mientras que el tocilizumab se restringió a los cuadros clínicos más graves.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en este trabajo mostraron dos tendencias distintas en el uso de los fármacos estudiados. El tocilizumab se administró a un número muy reducido de pacientes, principalmente aquellos de mayor estancia o con complicaciones. La hidroxiclороquina se empleó independientemente de las características iniciales de los pacientes, con especial relevancia en aquellos que presentaban comorbilidades o estaban polimedicados.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, tocilizumab, hidroxiclороquina, hospitalización.

1. Introducción

En diciembre de 2019 se registró por primera vez en Wuhan (China) un caso de neumonía atípica de origen desconocido a la que posteriormente se bautizaría como «Coronavirus disease 2019» (COVID-19). El agente etiológico de esta patología fue el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que ocasionó una pandemia mundial sin precedentes, con unas consecuencias devastadoras tanto para la salud pública como para la economía (1). El principal problema del SARS-CoV-2 fue la combinación de una propagación rápida junto con una sintomatología heterogénea que podía desembocar en la hospitalización o incluso la muerte (2). La mayoría de los pacientes diagnosticados de COVID-19 no revestían gravedad, siendo

asintomáticos o presentando unos síntomas comunes inespecíficos tales como fiebre, tos y mialgia (3). Sin embargo, aquellos que desarrollaron complicaciones, como síndrome respiratorio agudo severo o infecciones, se asociaron a un mayor ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y elevada mortalidad (4). Con el objetivo de minimizar la morbimortalidad asociada a la COVID-19, el tratamiento farmacológico de las personas infectadas por SARS-CoV-2 se convirtió en una prioridad. Al inicio de la pandemia se ensayaron una miríada de agentes terapéuticos, intentando encontrar nuevas indicaciones para fármacos ya aprobados por organismos internacionales como la Food and Drug Administration o la European Medicines Agency, a la espera del desarrollo de una vacuna eficaz y segura (5).

En España, la primera onda epidémica abarcó desde comienzos de marzo hasta junio de 2020 (6). Los principales fármacos utilizados para tratar la enfermedad en hospitales y centros de atención primaria fueron principalmente antipalúdicos (hidroxicloroquina, HCQ), esteroides (metilprednisolona) y antivirales (remdesivir), acompañados por antibióticos en ciertos casos. Además, cabe mencionar el uso de los inhibidores de interleucina 1 (IL-1) o 6 (IL-6) como el tocilizumab (TCZ), e inhibidores selectivos de quinasas asociadas a Janus (JAK) como el ruxolitinib. También se emplearon varios tipos de interferón (IFN), como el IFN -1b. Por tanto, la tendencia durante este período fue el uso de agentes bastante inespecíficos, con la finalidad fundamental de evitar el deterioro de los órganos afectados, asociado con el progreso de la infección en los pacientes (7). La administración combinada de varios fármacos también fue una opción bastante utilizada, como la HCQ asociada con la azitromicina en pacientes con comorbilidades (8). Por otra parte, el uso de antivirales análogos a nucleósidos como el remdesivir se empleó en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, donde redujo la carga viral, aunque no mejoró considerablemente la sintomatología (9).

Entre los medicamentos que adquirieron una nueva indicación destacó la HCQ, un fármaco antimalárico y posteriormente usado en el lupus y la artritis (10). La evidencia sobre la que se sustentaba la indicación de este medicamento se basaba en su uso en los anteriores brotes de SARS-CoV-1 (11) y en la similitud de la COVID-19 con otras patologías inflamatorias. Inicialmente, tanto la HCQ como la cloroquina (CQ) se utilizaron principalmente en casos de mayor gravedad (12). Otro de los fármacos con más relevancia durante la pandemia fue el TCZ. En un primer momento, se evitó el uso de este medicamento por las incertidumbres planteadas en la literatura científica (13). Los estudios en los que se buscaba conocer la efectividad de dicho tratamiento frente a la COVID-19 no mostraban variaciones significativas con respecto a otras terapias (14, 15). Sin embargo, conforme progresó la pandemia, se incrementó simultáneamente el número de individuos que recibieron el TCZ y el conocimiento sobre el mismo (16-18).

Ante esta situación, se planteó determinar el papel de estos dos fármacos durante la primera onda epidémica y su asociación con otras variables de interés. Por este motivo, el objetivo del estudio observacional longitudinal llevado a cabo fue evaluar el uso de la HCQ y el TCZ durante la primera etapa de la pandemia en España y, en última instancia, describir el perfil de los pacientes que recibieron estos tratamientos.

2. Materiales y métodos

2.1. Diseño

El planteamiento y desarrollo de este estudio observacional longitudinal se hizo bajo las recomendaciones de la guía Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE). El análisis retrospectivo se llevó a cabo sobre los datos cedidos por el Hospital Universitario San Cecilio (Granada, España), y corresponden a 441 pacientes que fueron ingresados por COVID-19 en dicha instalación desde el 1 de marzo hasta el 15 de abril de 2020. A partir de la base de datos proporcionada se realizó un procedimiento de exclusión en el cual se descartaron aquellos individuos con un historial clínico incompleto, y se extrajo una muestra final de 403 pacientes. En el registro de variables se incluyeron tanto las características basales como los posibles desenlaces, así como los fármacos empleados en cada paciente (Figura 1).

2.2. Variables

Toda la información relativa a los pacientes se obtuvo a partir de los registros médicos electrónicos, donde se incluían las siguientes variables.

- Generalidades del paciente: edad, sexo y país de origen.
- Datos de hospitalización: fecha de entrada en el centro, fecha de alta o, en su defecto, defunción, rango de CURB65, comorbilidad, necesidad de ingreso en la UCI y número de días de hospitalización.
- Registros médicos de enfermedades previas: hipertensión (HTA), diabetes, patologías neurológicas, insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedades autoinmunes, neoplasias activas, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. También se incluyeron en este apartado los tratamientos vigentes asociados a las patologías de base, desde inmunosupresores a fármacos biológicos y polimedicación.
- Registro de la medicación administrada durante el periodo de hospitalización: HCQ, bolos de corticoides (CTC), lopinavir/ritonavir, azitromicina, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA2), antibióticos y TCZ. Además, se incluyó en este apartado la aparición de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) o la candidatura a reanimación cardio-pulmonar (RCP) al momento del ingreso.
- Registros de dependencia y domiciliarias.

2.3. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante dos softwares de análisis, IBM SPSS® (V.26) y R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria), V.4.0.4. Se evaluó la relación entre las variables anteriormente nombradas con los fármacos de interés mediante los parámetros estadísticos T de Student y χ^2 de Pearson, con un intervalo de confianza del 95 % en todos los análisis.

2.4. Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) provincial de Granada con fecha 1 de octubre de 2020. La base de datos empleada se utilizó de manera anonimizada, cumpliendo con la declaración de Helsinki.

3. Resultados

La población de estudio constaba de 403 individuos, de los cuales el 55,33 % eran varones y el 44,67 % mujeres. La edad media de los pacientes de la muestra fue de 66 años con una desviación estándar (SD) de 15,38. Por su parte, el promedio de hospitalización fue de 15 días (SD=12,89). Pese a la alta incidencia hospitalaria, solo fue precisa la derivación a UCI en 40 pacientes (9,9 % de los ingresados). De manera similar, un 17,4 % de la totalidad de sujetos tuvieron un desenlace fatal, lo que supone un valor de 70 defunciones. Cabe destacar que el 69,73 % de los pacientes presentaban alguna patología previa y 285 de los individuos totales fueron candidatos a RCP al momento del ingreso (Tabla 1).

3.1. Relación entre el tiempo de estancia en el hospital y el uso de un determinado fármaco

Antes de comenzar el análisis en profundidad de los fármacos de interés, se determinó la relación existente entre la administración de un determinado tratamiento y los días de hospitalización. Según los resultados obtenidos, la HCQ se empleó para un gran abanico de individuos, sin tener en cuenta los días de hospitalización. Por su parte, el TCZ, los CTC, los antibióticos y la combinación IECA/ARA2 fueron las opciones preferentes para aquellos pacientes que permanecieron durante mayor tiempo ingresados, tal y como se refleja en la Figura 2.

3.2. Tocilizumab

En relación al uso de TCZ (Tabla 2), se administró a 59 pacientes (14,6 % del total de sujetos), y se observó una asociación con su uso en varones ($p<0,001$). También se estableció una relación entre la utilización de TCZ y la edad ($p=0,009$), con un valor medio de 60 años (SD=11,68). Respecto al período de hospitalización, se observó que los pacientes en tratamiento con el fármaco permanecieron ingre-

sados mayor tiempo que los que no lo recibieron ($p<0,001$). Complementariamente, se analizó el uso conjunto de TCZ con otros medicamentos de uso preferente en pacientes de larga estancia. Así pues, se observó una asociación en la coadministración del fármaco con antibióticos ($p=0,006$).

Puesto que una hospitalización prolongada podía relacionarse con el agravamiento de síntomas y la derivación a cuidados intensivos, se estudió la correlación entre el uso de TCZ y el ingreso en UCI. Conforme a lo esperado, se apreció una asociación entre la administración del fármaco y la necesidad de cuidados intensivos ($p<0,001$). En concordancia con lo anterior, se observó que la mayoría de pacientes tratados con TCZ fueron candidatos a RCP en el momento del ingreso hospitalario ($p<0,001$). De manera similar, 57 de los 59 individuos que recibieron el fármaco presentaron SLC eventualmente a lo largo de su estancia en el centro ($p<0,001$). Ante este hallazgo, se determinó la posible relación en el uso conjunto de TCZ y CTC y se encontró una fuerte asociación con un valor $p<0,001$.

Finalmente, se analizaron otros factores de riesgo que podían estar implicados en el empeoramiento de la enfermedad. En contraste con los resultados previos, no se pudo relacionar el tratamiento con TCZ con la presencia de comorbilidades en el momento del ingreso en el centro ($p=0,512$). Tampoco se asoció el uso del TCZ con otros fármacos en pacientes polimedicados para patologías previas a la hospitalización ($p=0,388$).

3.3. Hidroxicloroquina

El otro fármaco objeto del estudio fue la HCQ, la cual se administró a 350 de los 403 individuos totales, lo que indica que el 86,8 % de pacientes ingresados por COVID-19 recibieron este tratamiento. Este grupo estaba conformado por 197 varones y 153 mujeres. El análisis estadístico no mostró ninguna asociación entre sexo y administración del fármaco ($p=0,324$), lo que indica que la HCQ se empleó de manera indiscriminada en ambos sexos (Tabla 3). Pese a su extenso uso, la HCQ no logró mejorar considerablemente el período de estancia en el centro ($p=0,136$). El promedio de días hospitalizados fue similar en ambos grupos, tanto el tratado como el no tratado con HCQ. Por su parte, aquellos individuos que ingresaron en la UCI fueron tratados con HCQ en una proporción similar a los que permanecieron en planta, y no se estableció una relación directa entre la derivación a cuidados intensivos y el uso del fármaco ($p=0,898$).

En contraposición a las variables anteriores, se encontró una asociación entre comorbilidad y administración de HCQ ($p=0,01$). Teniendo presente este ha-

llazgo, se comprobó si el uso de HCQ estaba ligado a determinadas patologías previas que los pacientes padecían al ingresar en el hospital. Así pues, se observó una correlación entre los individuos a los que se administró el fármaco y que presentaban HTA ($p=0,003$), IRC ($p=0,002$) o ECV ($p<0,001$). En concordancia con esta tendencia, se apreció cómo aquellos sujetos que al momento del ingreso eran candidatos a RCP recibieron la HCQ en una proporción superior al resto ($p<0,001$). Los pacientes con comorbilidades necesitaron tratamientos específicos para sus patologías, por lo que se comprobó si la administración del fármaco estaba relacionada con la polimedicación y se obtuvo un valor p de 0,002.

Finalmente, se evaluó la correlación entre la HCQ y la utilización de otros agentes terapéuticos administrados en el hospital. Este análisis mostró una asociación en el uso combinado de HCQ con CTC ($p=0,002$), azitromicina ($p<0,001$) y lopinavir/ritonavir ($p<0,001$), los cuales se emplearon indistintamente del número de días de hospitalización.

4. Discusión

4.1. Relación entre el tiempo de estancia en el hospital y el uso de un determinado fármaco

En base a los resultados obtenidos, se observó que tanto el TCZ como los CTC, los IECA/ARA2 y los antibióticos se emplearon preferentemente en los pacientes con mayor período de hospitalización. La elección de estos fármacos se basó en la mejora de los síntomas. El TCZ es un agente que bloquea la unión de IL-6 con su receptor, lo que conlleva una disminución de los efectos de esta citoquina proinflamatoria (19). Por otra parte, los CTC, especialmente los glucocorticoides, se administraron debido a su capacidad de reducir el SLC de la COVID-19 en pacientes que manifiestan el síndrome hemofagocítico y de activación macrófagica (16). En cuanto al uso de IECA/ARA2, no existía uniformidad de criterio, ya que la interacción del SARS-CoV-2 con el sistema renina-angiotensina-aldosterona no estaba totalmente esclarecida. Por esa razón, aunque hubo autores detractores de la utilización de estos fármacos en la COVID-19 (20), la evidencia científica consideró que la terapia de la HTA era prioritaria (20, 21). Por último, el tratamiento con antibióticos se reservó para aquellos individuos en los que aparecieron síntomas inespecíficos no asociados con la propia enfermedad o que presentaron complicaciones (22).

4.2. Tocilizumab

Los datos extraídos del análisis del TCZ mostraron una tendencia en el uso del fármaco en pacientes con una mayor estancia hospitalaria y una consecuente derivación a UCI. De hecho, se estableció una asociación

relevante en el tratamiento combinado de TCZ con antibióticos. Estos agentes antimicrobianos se administraron en mayor medida a individuos hospitalizados durante períodos prolongados, de acuerdo con lo observado anteriormente (15).

En lo referente al uso de TCZ en UCI, se asoció el ingreso en cuidados intensivos con un agravamiento de la enfermedad. Esta descripción coincidió con lo publicado en otros estudios donde los pacientes que recibieron TCZ presentaban un estado peor de salud y vejez (23, 24). La candidatura a RCP al momento del ingreso sirvió como indicador de aquellos sujetos con mayor riesgo de sufrir cuadros clínicos severos. El hecho de que el TCZ se utilizase preferentemente en este grupo de pacientes respaldó lo observado en la literatura previa (25).

Por otro lado, el TCZ se empleó casi exclusivamente para los individuos que presentaron SLC en cualquier momento durante su estancia hospitalaria. De acuerdo con estas observaciones, se encontró una asociación entre el uso del fármaco conjuntamente con CTC, los cuales se indicaron ampliamente para tratar esta complicación (16). Sin embargo, al evaluar la coadministración de TCZ con otros medicamentos en los pacientes estudiados no se pudo establecer ninguna correlación. La explicación de este resultado podría deberse al restringido uso del fármaco, ya que no existen evidencias de contraindicaciones en la utilización conjunta de TCZ y otros agentes terapéuticos (26, 27, 28).

Con toda la información obtenida del análisis se pudo describir de forma preliminar el paciente diácono del TCZ en la cohorte estudiada. Los rasgos genéricos incluyeron una edad media de 60 años, una estancia en el hospital prolongada, asociada a ingreso en UCI y/o agravamiento de la enfermedad, y la aparición de SLC.

4.3. Hidroxicloroquina

Los resultados referidos a la HCQ mostraron un amplio uso del fármaco indistintamente de las características basales de los pacientes. Esta tendencia, comúnmente extendida durante el comienzo de la pandemia, se basó en recomendaciones que la posicionaban como una de las mejores elecciones frente al SARS-CoV-2 (29).

Atendiendo a las asociaciones más relevantes, se apreció una correlación entre la presencia de dos o más enfermedades al momento del ingreso y la indicación de HCQ. Al profundizar más en las patologías comprendidas dentro de las comorbilidades, se vio una asociación entre el fármaco y la HTA, ECV y ERC. De acuerdo con lo descrito por otros autores (30), tanto la HTA como las complicaciones derivadas de la misma, que constituyen la mayoría de

ECV, requieren tratamientos crónicos. Por tanto, los pacientes con estas patologías están generalmente asociados a la polimedicación.

Se comprobó la relación entre los sujetos polimedcados y la administración de HCQ y se encontró una asociación relevante. La justificación de este resultado podría deberse en mayor medida al uso extendido del fármaco en la primera onda epidémica (12) que a los efectos protectores sobre este grupo de pacientes. No obstante, se observó una correlación entre la administración conjunta de HCQ y azitromicina, una combinación efectiva avalada por la evidencia científica del momento (31).

Los datos obtenidos del análisis permitieron esbozar el perfil de los pacientes que recibieron HCQ durante su período en el centro. Las características generales de estos sujetos fueron una edad media de 64 años, generalmente con presencia de enfermedades tales como HTA, IRC y/o ECV y, en menor proporción, polimedcados.

4.4. Limitaciones

Este estudio presenta ciertas limitaciones inherentes a su naturaleza observacional. Aparte de ellas, destacan el escaso tamaño muestral (n=403) obtenido tras los procedimientos de exclusión y el reducido período de recogida de datos. Aunque estas características podrían suponer un posible sesgo de imprecisión de cara a la generalización de los resultados, la robustez de los parámetros estadísticos empleados aumenta su validez (7).

5. Conclusiones

Los resultados mostraron dos tendencias totalmente distintas en el uso de los fármacos estudiados. Por un lado, el TCZ se administró a un número muy reducido de la totalidad de los sujetos. Se indicó principalmente en aquellos que permanecieron más días hospitalizados o cuyos cuadros clínicos se agravaron. También se asoció su uso a pacientes de UCI en coadministración con antibióticos. Por otro lado, la HCQ se impuso como uno de los agentes terapéuticos más empleados independientemente de las características iniciales de los pacientes. Adquirió especial relevancia en aquellos que presentaban comorbilidades y/o polimedicación. En los sujetos más graves se utilizó asociada a azitromicina.

Declaraciones

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecen la implicación de los coordinadores y docentes de los cursos «Producción y traducción de artículos biomédicos (III ed.)» y «Traducción inversa de artículos científicos biomédicos (español-inglés)», así como al equipo

de traducción al inglés de este artículo. De manera similar, los autores reconocen y agradecen la labor de los profesionales sanitarios que han trabajado durante la pandemia en el Hospital Universitario San Cecilio, por su inestimable trabajo y su admirable dedicación.

Conflictos de intereses

Los autores de este trabajo declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Lemmon ME, Chapman I, Malcolm W, Kelley K, Shaw RJ, Milazzo A, et al. Beyond the First Wave: Consequences of COVID-19 on High-Risk Infants and Families. *Am J Perinatol.* 2020;37(12):1283.
2. Awadasseid A, Wu Y, Tanaka Y, Zhang W. Initial success in the identification and management of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) indicates human-to-human transmission in Wuhan, China. *Int J Biol Sci.* 2020;16(11):1846.
3. Cheong J, Bartell N, Peeraphatdit T, Mosli M, Al-Judaibi B. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* 2020;26(5):226.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
5. de Brouwer R, van Veldhuisen DJ, de Boer RA. Surviving the first COVID-19 wave and learning lessons for the second. *Eur J Heart Fail.* 2020.
6. Gallego VM, Codorniu JM, Cabrero GR. The impact of COVID-19 on the elderly dependent population in Spain with special reference to the residential care sector. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2021;26:159-68.
7. Gutiérrez-Abejón E, Tamayo E, Martín-García D, Álvarez FJ, Herrera-Gómez F. Clinical Profile, Treatment and Predictors during the First COVID-19 Wave: A Population-Based Registry Analysis from Castile and Leon Hospitals. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):9360.
8. Risch HA. Early outpatient treatment of symptomatic, high-risk COVID-19 patients that should be ramped up immediately as key to the pandemic crisis. *Am J Epidemiol.* 2020;189(11):1218-26.
9. Dubert M, Visseaux B, Isernia V, Bouadma L, Deconinck L, Pattrier J, et al. Case report study of the first five COVID-19 patients treated with remdesivir in France. *Int J Infect Dis.* 2020;98:290-3.
10. Bansal P, Goyal A, Cusick IV A, Lahan S, Dhaliwal HS, Bhyan P, et al. Hydroxychloroquine: A comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019. *Ann Med.* 2021;53(1):117-34.
11. Ibáñez S, Martínez O, Valenzuela F, Silva F, Valenzuela O. Hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: should they be used as standard therapy? *Clin Rheumatol.* 2020;39:2461-5.
12. Pereira BB. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review. *J Toxicol Environ Heal Part B.* 2020;23(4):177-81.
13. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-5.
14. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of toclizumab in severe patients with COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(3):529-32.
15. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of toclizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020;76:43-9.
16. Rubio JLC, Del Castillo J de DL, de la Hera Fernández J, Arrabal EG, Ruiz MC, Centeno NO. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Med Clínica (English Ed.)* 2020;155(4):159-61.
17. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose toclizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020;76:31-5.
18. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of toclizumab in patients hospitalized

- with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333–44.
19. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814–8.
 20. Arcos FS, Puche AR, Vera TV. Controversy regarding ACE inhibitors/ARBs in Covid-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020;73(6):516.
 21. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. Oxford University Press US; 2020.
 22. Miranda C, Silva V, Capita R, Alonso-Calleja C, Igrejas G, Poeta P. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(12):3413–6.
 23. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc J-C, Badie J, Royer P-Y, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* 2020;50(5):397–400.
 24. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, 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.
 25. 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;8(5):695.
 26. Samaee H, Mohsenzadegan M, Ala S, Maroufi SS, Moradimajid P. Tocilizumab for treatment patients with COVID-19: Recommended medication for novel disease. *Int Immunopharmacol.* 2020;107018.
 27. 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.* 2020;117(20):10970–5.
 28. Fontana F, Alfano G, Mori G, Amurri A, Tei L, Ballestri M, et al. Covid-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with tocilizumab and hydroxychloroquine. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1902–6.
 29. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1667–70.
 30. Fravel MA, Ernst M. Drug Interactions with Antihypertensives. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(3):1–8.
 31. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949.

TABLAS

		Pacientes (n)	Porcentaje (%)
Sexo	Hombres	223	55,33
	Mujeres	180	44,67
UCI	No ingresó	363	90,07
	Ingresó	40	9,93
Muerte	Dado de alta	333	82,63
	Falleció	70	17,37
Comorbilidades	Presentes	281	69,73
	Ausentes	122	30,27
Candidato RCP	Sí	285	70,72
	No	118	29,28

Tabla 1. Análisis descriptivo de las principales variables: sexo, ingreso en UCI, muerte, presencia de comorbilidad y posible candidatura a RCP. Datos expresados como valor absoluto y porcentaje del total (n=403).

		Administrado (n=59)	No administrado (n=344)	Valor p
Sexo	Hombres	46 (20,63 %)	177 (79,37 %)	<0,001
	Mujeres	13 (7,22 %)	167 (92,78 %)	
Edad		60,19 (SD=11,68)	67,13 (SD=15,73)	0,009
Días hospitalizados		23,85 (SD=20,54)	13,10 (SD=10,31)	<0,001
UCI	Ingresó	19 (47,5 %)	21 (52,5 %)	<0,001
	No ingresó	40 (11,02 %)	323 (88,98 %)	
Comorbilidades	Presentes	39 (13,88 %)	242 (86,12 %)	0,512
	Ausentes	20 (16,39 %)	102 (83,61 %)	
Desenlace	Alta	51 (15,32 %)	282 (84,68 %)	0,403
	Fallecimiento	8 (11,43 %)	62 (88,57 %)	

Datos expresados como valores absolutos y relativos respecto a la fila para variables cualitativas, o como media y desviación estándar (SD) para variables cuantitativas. Valor p obtenido tras análisis estadístico mediante los parámetros T de Student y χ^2 de Pearson, con un intervalo de confianza del 95 %.

Tabla 2. Asociación de la administración de tocilizumab (TCZ) con las correspondientes variables (sexo, edad, días hospitalizados, ingreso en UCI, comorbilidad y muerte).

		Administrado (n=350)	No administrado (n=53)	Valor p
Sexo	Hombres	197 (88,34 %)	26 (11,66 %)	0,324
	Mujeres	153 (85 %)	27 (15 %)	
Edad		64,37 (SD=14,26)	77,66 (SD=17,57)	0,164
Días hospitalizados		14,72 (SD=12,52)	14,38 (SD=15,23)	0,136
UCI	Ingresó	35 (87,5 %)	5 (12,5 %)	0,898
	No ingresó	315 (86,78 %)	48 (13,22 %)	
Comorbilidades	Presentes	236 (83,99 %)	45 (16,01 %)	0,010
	Ausentes	114 (93,44 %)	8 (6,56 %)	
Desenlace	Alta	302 (90,69 %)	31 (9,31 %)	<0,001
	Fallecimiento	48 (68,57 %)	22 (31,43 %)	

Datos expresados como valores absolutos y relativos respecto a la fila para variables cualitativas, o como media y desviación estándar (SD) para variables cuantitativas. Valor p obtenido tras análisis estadístico mediante los parámetros T de Student y χ^2 de Pearson, con un intervalo de confianza del 95 %.

Tabla 3. Asociación de la administración de hidroxiclороquina (HCQ) con las correspondientes variables (sexo, edad, días hospitalizados, ingreso en UCI, comorbilidad y muerte).

FIGURAS

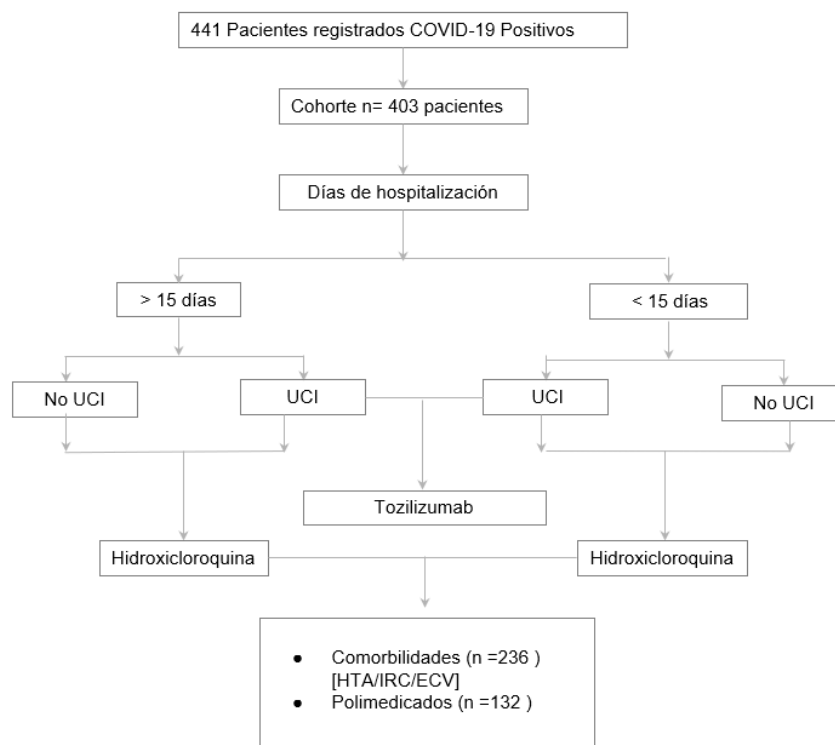
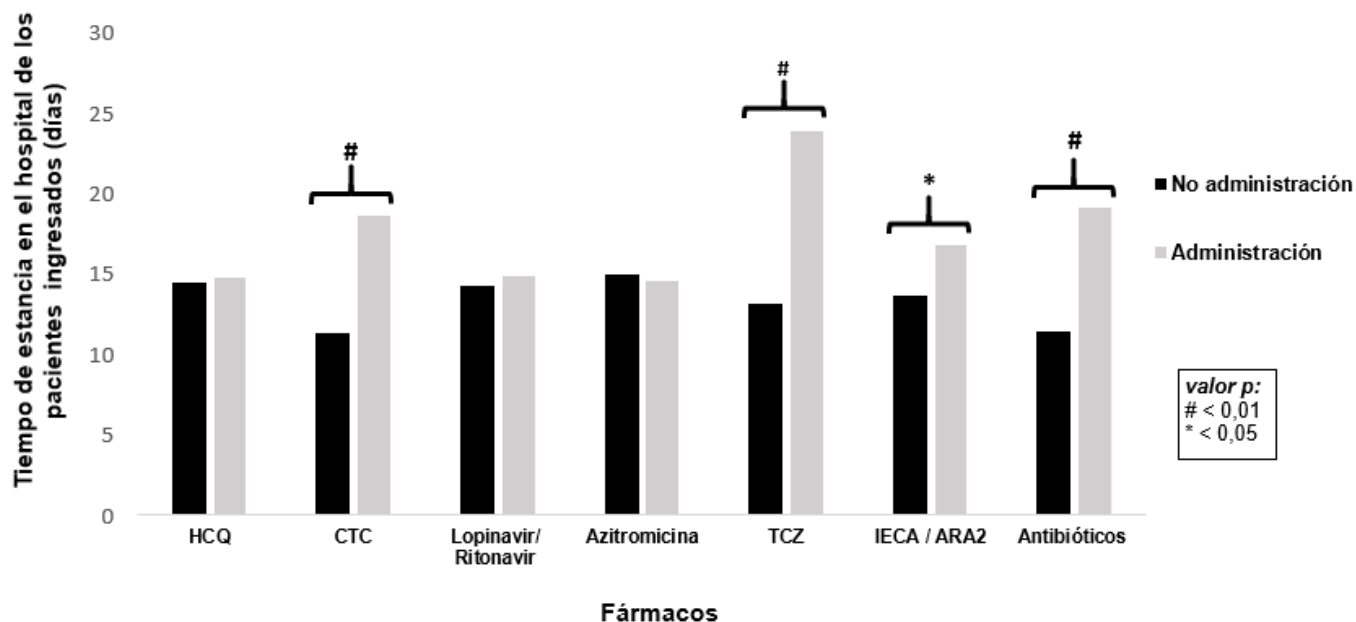


Figura 1. Diagrama de flujo para selección de la cohorte. Datos expresados como valores absolutos.



Hidroxicloroquina (HCQ), bolos de corticoides (CTC), tocilizumab (TCZ), inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA2). Datos expresados como número de días frente a administración/no administración de cada tratamiento.

Figura 2. Representación del tiempo de estancia en el hospital de los pacientes ingresados y el suministro o no de un determinado fármaco (n = 403).