



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

PLAN ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

**IMPACTO EN LA LETALIDAD DEL TRATAMIENTO CON
TOCILIZUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON
NEUMONÍA GRAVE POR SARS-COV-2 EN EL HOSPITAL
GENERAL REGIONAL No. 1 "DR. CARLOS MAC GREGOR
SÁNCHEZ NAVARRO".**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
KARLA PAOLA PÉREZ LÓPEZ

Facultad de Medicina



ASESOR: LUIS GUILLERMO MORENO MADRIGAL

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS	13
HIPÓTESIS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
CONSIDERACIONES ÉTICAS	17
RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS	18
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	18
RESULTADOS	--
DISCUSIÓN	--
CONCLUSIONES	--
BIBLIOGRAFÍA	19
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	25
CONSENTIMIENTO INFORMADO	26

RESUMEN

Antecedentes: El 11 de marzo del 2020 la OMS declara la nueva enfermedad denominada COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento se ha iniciado un gran esfuerzo en la comunidad científica por encontrar estrategias terapéuticas que logren disminuir el impacto de la enfermedad a nivel mundial. La enfermedad es causada por el virus SARS-CoV-2, de ARN monocatenario con sentido positivo envuelto de la familia *coronaviridae*, género betacoronavirus. En pacientes con enfermedad severa se han encontrado concentraciones plasmáticas aumentadas de citocinas proinflamatorias como interleucina 6, siendo estas más altas a mayor severidad. Basado en estos hallazgos, se ha propuesto que Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de interleucina-6 inhibiendo su acción, podría tener un beneficio potencial en el tratamiento de la enfermedad.

Objetivo: Determinar si el uso de tocilizumab disminuye la letalidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y mejora los niveles de biomarcadores inflamatorios en pacientes con neumonía severa por SARS-COV-2.

Material y métodos: Estudio analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo, que incluya pacientes con neumonía severa por SARS-COV-2 mayores 18 años tratados en el Hospital General Regional número 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro” durante el periodo comprendido entre el 01 de abril al 31 de agosto del 2020. Se administró dosis única de tocilizumab de 600 mg vía intravenosa en pacientes mayores de 70 kg y 400 mg vía intravenosa en menores de 70 kg agregándose a la terapia farmacológica habitual. Se comparará contra un grupo control de características equiparables que únicamente recibió tratamiento médico habitual durante la hospitalización.

Recursos: Investigadores, instalaciones y servicios del Hospital, consentimientos informados, computadora, impresora, sistema electrónico de laboratorios.

Experiencia del grupo: Es el primer proyecto de investigación de este grupo de médicos como equipo.

Palabras clave: COVID-19; tocilizumab; muerte.

MARCO TEÓRICO

El 31 de diciembre de 2019 la Comisión de Salud de la provincia de Hubei, China reportó 27 casos de pacientes con neumonía inexplicable, sumándose al 11 de enero de 2020 otros 41 casos consistentes en 7 casos graves y una defunción. Algunos de estos pacientes tenían un patrón radiográfico de vidrio esmerilado, recuento bajo o normal de linfocitos y plaquetas, alteración en la función hepática y renal e hipoxemia. Se vinculó a estos pacientes al mercado mayorista de Huanan, en la ciudad china de Wuhan, en donde posteriormente se informó la venta de animales recién sacrificados. Se aisló un nuevo virus que fue nombrado provisionalmente por la OMS como nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) [4]. El surgimiento de este nuevo virus resultó en la tercera propagación documentada de un coronavirus animal en humanos, en dos décadas, que tuvo el potencial para llegar a convertirse en epidemia y en este último caso pandemia [5].

EPIDEMIOLOGÍA

Al 30 de mayo de 2021 se han reportado 169,597,415 casos confirmados a nivel mundial, con un acumulado de defunciones de 3,530,582, un reporte de defunciones en las últimas 24 horas de 11,311 y una tasa de letalidad global del 4.3%. Los nuevos casos en las últimas 24 horas a nivel mundial corresponden a 469,996, tienen una distribución de 177,544 en la región de América, 51,133 en Europa, 24,941 en Mediterráneo Oriental, 186,214 en Asia Sudoriental, en África se reportan 8,007 casos y 22,157 casos en Pacífico Occidental. [6].

En México, al 30 de mayo de 2021, se han confirmado 2,412,725 casos por COVID-19, de estos 491,604 casos se encuentran activos. Además, en el país se tiene registro de 223,383 defunciones. Las cinco entidades con la mayor tasa de incidencia de casos activos en los últimos 14 días son Baja California Sur, Quintana Roo, Ciudad de México, Tabasco y Yucatán. La Ciudad de México tiene un total de 657,832 casos acumulados (representando en este rubro la entidad federativa con la cifra más alta), contando además con 5,387 casos activos confirmados y una tasa de incidencia de 7,306.14. En cuanto a las defunciones se tiene reporte de 42,833 casos, siendo de igual manera la entidad con mayor número de defunciones a nivel nacional con un 19.1% del total [7].

En México, según cifras oficiales se observa una mayor proporción de afectación en hombres que en mujeres, siendo del total de casos confirmados 53.69% hombres y 46.31% mujeres. Las principales comorbilidades encontradas en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 son hipertensión arterial en el 19.92%, obesidad en 19.07%, diabetes mellitus en 16.16% y tabaquismo en 7.36%. Del total de casos confirmados el 28.55% se encuentran hospitalizados y el 71.45% se encuentran recibiendo manejo ambulatorio. La mayor parte de los casos confirmados se encuentran en pacientes de entre 30 a 49 años. Del total de defunciones que se presentan en el país, el 34.72% se presentaron en mujeres y 65.28% en hombres. Las principales comorbilidades presentes en pacientes que fallecieron en México son hipertensión arterial en 42.95%, diabetes mellitus en 37.39%, obesidad en 24.77% y tabaquismo en 8.38%. La mayor parte de las defunciones que se presentaron ocurrieron en el grupo de edad de 55 a 69 años [8].

ETIOLOGÍA

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario con sentido positivo envueltos que pertenecen a la subfamilia *coronavirinae*, familia *coronaviridae*, orden *nidovirales*. Existen cuatro géneros de coronavirus: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus y Gammacoronavirus. El 2019-nCoV es un nuevo coronavirus perteneciente al género betacoronavirus, subgénero Sarbecovirus. Su genoma tiene un tamaño de 29891 nucleótidos que codifican 9860 aminoácidos, mismo que tiene una identidad global de nucleótidos del 89% con coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS por sus siglas en inglés) de murciélago, específicamente con los murciélagos de herradura chinos (*Rhinolopus sinicus*) recolectados de la ciudad de Zhoushan, provincia de Zhejiang, China, surgiendo de esta manera la hipótesis de que este nuevo virus fue originado de estos quirópteros, sin poder determinarse aun la implicación de otro huésped animal intermedio [2].

VIAS DE TRANSMISIÓN

La principal fuente de transmisión del SARS-CoV2 es por gotas, ya que se ha observado viable en aerosoles hasta por 2.64 horas. De igual manera puede transmitirse por contacto, encontrándose hasta por 6.8 horas en plástico y 5.6 horas en acero inoxidable. En otros materiales como el cobre no se ha demostrado encontrarse viable después de 4 horas y en cartón por 24 horas. Se ha detectado RNA viral en sangre y heces, sin embargo, la transmisión fecal-oral no ha sido documentada. Uno de los retos para contener la enfermedad es que puede contagiarse durante el periodo presintomático. Existen reportes de transmisión de 1 a 3 días antes del inicio de los síntomas y se considera un porcentaje de transmisión del 40 al 50% por individuos asintomáticos [9]. El virus es contagioso durante el periodo de latencia, que es de 3 a 7 días, con un máximo de 14 días [10] [11].

FISIOPATOLOGÍA

Para producir una infección los virus con envoltura, como es el caso del SARS-CoV2, se fusionan a las membranas celulares de los hospederos en un proceso mediado por proteínas de fusión viral. En el caso de los coronavirus, la proteína responsable es la llamada proteína spike (S), misma que comprenden 2 subunidades funcionales: La subunidad S1, responsable de la unión al receptor de la célula huésped y la subunidad S2 que interviene en la fusión de las membranas virales y celulares [12]. La proteína spike

interactúa con el dominio extracelular del receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), desencadenando endocitosis mediada por clatrina [13]. Se ha observado expresión de estos receptores en múltiples órganos, encontrándose en mayor número en células epiteliales del pulmón, corazón, íleon, riñón y vejiga [14]. Después, la proteína spike sufre una escisión secuencial por proteasas, permaneciendo unidas sus subunidades S1 y S2 de forma no covalente, contribuyendo de esta manera la subunidad S1 a la estabilización de la subunidad S2 anclada a la membrana. El contenido viral se libera dentro de la célula hospedera, generándose ARN mensajero que es utilizado para la síntesis de proteínas virales, que después de su maduración son nuevamente liberadas [15].

RESPUESTA INMUNE AL VIRUS

La primera línea de defensa inmunológica al virus resulta ser el sistema inmune innato que consiste en células epiteliales, macrófagos alveolares y células dendríticas, encontrándose en posiciones clave dentro del tejido pulmonar; macrófagos alveolares están situados en la superficie del epitelio luminal y células dendríticas debajo del epitelio y actúa como células presentadoras de antígeno [16]. Las células epiteliales infectadas con virus son fagocitadas por las células presentadoras de antígeno para ser posteriormente presentadas a las células T. Las células T CD4+ serán las encargadas de activar a las células B para la producción de anticuerpos, mientras que las células T CD8+ lisarán a las células infectadas [17].

Se ha observado la ocurrencia de disminución tanto de linfocitos T CD4+ como CD8+ en casos moderados y severos de la enfermedad, incluso con mayor disminución de CD8+ en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos, aparentemente correlacionado con la gravedad y mortalidad. La causa sigue siendo desconocida y es probable sea debida a varios mecanismos [17]. En un estudio con autopsias que examinaron bazo y ganglios linfáticos hiliares de 6 pacientes muertos por la COVID-19 se observó muerte celular extensa de linfocitos, sugiriéndose implicación de la IL-6 [18], lo que es apoyado por observarse aumento de linfocitos T circulantes en pacientes tratados con tocilizumab, un inhibidor de IL-6 [19].

En pacientes con enfermedad grave se ha encontrado concentraciones plasmáticas aumentadas de citocinas proinflamatorias como interleucina 6 (IL-6), interleucina 10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1 α y factor de necrosis tumoral (TNF)- α . A mayor severidad de la enfermedad se encontraron niveles más altos de IL-6, CD4+ y CD8+ [15]. Se ha encontrado que las células epiteliales pulmonares infectadas por el SARS-CoV-2 también producen interleucina 8 (IL-8) que es conocido por ser un quimioatrayente para neutrófilos y células T lo que es consistente con la gran cantidad de células inmunes innatas y adaptativas observada en los pulmones de pacientes graves con infección por el virus [3] [15].

Además de la respuesta inmune desencadenada y que contribuye al daño pulmonar, se han encontrado fenómenos de microtrombosis y macrotrombosis en pulmones de pacientes con la enfermedad. Ackermann y colaboradores realizaron un estudio histológico de pulmones obtenidos en la autopsia de pacientes con COVID-19 y muestras históricas del brote de influenza H1N1 de 2009 y además del daño alveolar difuso encontraron signos generalizados de trombosis. De igual manera sugirieron mayores niveles de angiogénesis en el síndrome de dificultad respiratoria aguda que caracteriza al espectro más grave de la afección pulmonar por SARS-CoV-2, y aun resulta más interesante que esto se observó en mayor medida en las muestras de pulmones con COVID-19 que en las muestras de influenza [20]. Apoyando a un estado de hipercoagulabilidad, se han observado niveles elevados de dímero D y fibrinógeno en pacientes con enfermedad grave [15]. Como ya es conocido, el endotelio juega un importante papel en la coagulación sanguínea ya que cumple con diversas funciones como ser una barrera que separa los factores de coagulación sanguínea de la exposición a los componentes de la matriz extracelular protrombótica subendotelial, regula la fluidez sanguínea y la homeostasis, secreta factores vasoactivos que modulan la reactividad plaquetaria, la coagulación, la fibrinólisis la contractilidad vascular [21].

Las células endoteliales expresan receptores ECA2 y se ha encontrado evidencia de infección viral directa de la célula e inflamación endotelial difusa. Tanto la infección viral directa como la respuesta inmunitaria se asocian a apoptosis celular. Se han encontrado elementos virales dentro de las células endoteliales, así como acumulación de células inflamatorias y muerte celular, sugiriéndose endotelitis en diversos órganos [22].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 causa grados variables de severidad. Se encuentran desde individuos asintomáticos hasta aquellos con insuficiencia respiratoria, ameritando ventilación mecánica invasiva, incluso disfunción orgánica múltiple. Las principales manifestaciones clínicas son fiebre hasta en un 90%, tos en alrededor del 75% y disnea en hasta el 50% de pacientes; de igual forma disfagia, congestión nasal, astenia, cefalea, mialgias, ageusia, diarrea y vómito [23] [24].

Se ha reportado la presencia de alteraciones en gusto y olfato, siendo el más prevalente la anosmia, presentándose incluso antes de los demás signos y síntomas [25]. Hay reportes de presentación de conjuntivitis en pacientes con COVID-19, incluso se ha aislado SARS-CoV-2 en secreciones oculares, aunque parece ser poco común [26] [27]. Es común la presentación de la disnea con una media de 5 a 8 días posterior al inicio de los síntomas y su ocurrencia es sugestiva de un empeoramiento de la enfermedad [9].

Los enfermos que cuentan con signos y síntomas leves generalmente resolverán la infección en unos días, sin embargo, algunos presentarán un deterioro clínico precipitado por lo que será necesario una monitorización adicional. Los pacientes que tienen una mayor posibilidad de deterioro son los que cuentan con factores de riesgo como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, edad avanzada, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular, enfermos renales en estadios avanzados, enfermedad hepática e inmunocompromiso, aunque en estos últimos se necesitan más estudios específicos para SARS-CoV-2, si se ha demostrado mayor riesgo en otros patógenos con afección respiratoria. Entre los pacientes que consideramos inmunocomprometidos y en los que deberíamos tener mayor vigilancia son aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con conteo sanguíneo de células CD4+ menor a 200 por microlitro y/o viremia no controlada, uso prologando de corticoesteroides u otros fármacos inmunomoduladores, historia de trasplante de órganos e historia de tabaquismo [9].

DIAGNÓSTICO

Las pruebas disponibles actualmente para el diagnóstico de la infección por el virus SARS-CoV-2 consisten en 2 tipos. Los primeros consisten en ensayos moleculares para la detección de ARN viral utilizando la reacción en cadena de polimerasa (PCR) o estrategias relacionadas con la hibridación de ácidos nucleicos. Los segundos se tratan de ensayos serológicos para la detección de anticuerpos producidos como resultado de la exposición al virus.

El estándar de oro para el diagnóstico de enfermedad aguda es la detección del SARS-CoV-2 por ensayo de reacción en cadena de polimerasa usando muestras recolectadas del sistema respiratorio superior con hisopos [28]. La sensibilidad de la prueba de PCR con hisopos nasofaríngeos parece ser alta, sin embargo, pueden producirse falsos negativos que se han reportado hasta en el 40% para muestras de garganta, 27% en nasales y 11% en esputo [29]. Las pruebas serológicas se han utilizado en personas recuperadas como parte de protocolos de donación de plasma de pacientes convalecientes [28].

Recientemente el Laboratorio de Genómica Clínica de Rutgers se encuentra desarrollando un ensayo de reacción en cadena de polimerasa utilizando muestras de saliva auto-recolectadas con la intención de ser menos doloroso y reducir riesgo a los proveedores de salud [28].

Una forma de clasificación de la severidad tomando en cuenta las manifestaciones clínicas de la enfermedad podría dividir a los pacientes en 4 grupos consistentes en enfermedad leve, moderada, grave o crítica. Los

casos leves consisten en pacientes que presentan sintomatología leve sin neumonía observada en los estudios de imagen. Afección moderada con presencia de síntomas comunes como fiebre y otros síntomas respiratorios, pudiendo incluso presentar disnea, pero la saturación de oxígeno en la sangre suele ser de al menos el 94% mientras el paciente respira a aire ambiente (FIO₂ 21%), pero con neumonía observada en los estudios de imagen. Los indicadores de enfermedad grave son taquipnea marcada con frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, hipoxemia determinada por saturación de oxígeno <93%, relación de presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado menor de 300, anormalidades en análisis de gases en sangre e infiltrados pulmonares con más del 50% del campo pulmonar. El grado más avanzado sería la enfermedad crítica en donde existe falla respiratoria crítica que requiere ventilación mecánica, choque u otra falla orgánica que requiere monitoreo y tratamiento en unidad de cuidados intensivos [30] [9].

ESTUDIOS DE IMAGEN

El estudio de imagen recomendado en casos sospechosos de COVID-19, tanto para la evaluación inicial como para el seguimiento y evaluación de la gravedad de la afectación pulmonar es la tomografía de tórax, esto basado en que las radiografías de tórax tienen poco valor diagnósticos en las etapas iniciales comparado con que los hallazgos tomográficos característicos pueden estar presentes incluso antes del inicio de los síntomas [31] [32] [33].

Los hallazgos radiográficos encontrados en pacientes con afección pulmonar por el virus SARS-CoV-2 incluyen opacificación de vidrio esmerilado multilobar bilateral con una distribución periférica o posterior, principalmente en lóbulos inferiores y con mejor frecuencia dentro del lóbulo medio derecho; otros encontrados con menor frecuencia son engrosamiento septal, bronquiectasia, engrosamiento pleural y afectación subpleural, así como derrame pleural, derrame pericárdico, linfadenopatía, cavitación, signo del halo y neumotórax que pueden observarse al progresar la enfermedad. En general, las lesiones subpleurales se han encontrado con más frecuencia que las lesiones centrales [32].

Cada uno de los 5 lóbulos pulmonares se califican visualmente en una escala de 0 a 5 puntos donde 0 indica que no hay compromiso, 1 punto menos del 5% de afectación, 2 puntos del 5 al 25% de afectación, 3 puntos 26%, 4 puntos 50 a 75% y 5 puntos cuando se observa más del 75% de afectación. Se realiza una suma de la afectación pulmonar de los 5 lóbulos determinándose de esta forma la puntuación total que puede ir de 0 a 25 puntos, donde 0 puntos indica que no hay compromiso pulmonar y 25 puntos determina una afectación máxima [31]. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se ha propuesto una valoración semicuantitativa de extensión de lesiones clasificando el grado de afectación en leve si se encuentra un patrón de 1 a 5 puntos, moderada de >5 a 15 puntos y severa si tiene más de 15 puntos [34]. Podemos encontrar 3 patrones de distribución de las anormalidades pudiendo encontrarse afección subpleural (afección de un tercio periférico), aleatorio (sin predilección por regiones subpleurales o difusa) o difusa (afección continua sin tener en cuenta los segmentos pulmonares) [31].

Se han identificado cuatro etapas de evolución en las tomografías de tórax en pacientes que se recuperaron, estas son etapa temprana de 0 a 4 días, etapa progresiva de 5 a 8 días, etapa pico de 9 a 13 días y etapa de absorción después de 14 días. En la etapa 1 las características principales son opacidades en vidrio esmerilado con patrón de empedrado y consolidación. En la etapa 2 vidrio esmerilado, patrón de empedrado y consolidación extendiéndose a más lóbulos pulmonares. En la etapa 3, las consolidaciones son el hallazgo principal disminuyendo las áreas de opacidades de vidrio esmerilado y persistiendo el patrón de empedrado. En la etapa 4 se absorben parcialmente las consolidaciones y ya no se observa patrón de empedrado [33].

LABORATORIO

Se han identificado elevación de algunos marcadores de laboratorio asociados a progresión hacia la severidad de la enfermedad producida por SARS-CoV-2 entre ellas citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral α , proteína 10 inducida por interferón γ , proteína quimioatrayente de monocitos 1, quimiocina,

ligando 3 y distintas interleucinas (IL) como IL-2, IL-6, IL-7, IL-10. La IL-1 e IL-8 no se ha asociado a mayor severidad. En cuanto a parámetros hematológicos, linfopenia se encuentra claramente asociado a severidad. El factor estimulante de granulocitos se ha encontrado elevado en pacientes ingresados en unidades de terapia intensiva. Pacientes con COVID-19 grave presentan signos de disfunción hepática con mayor frecuencia, encontrándose específicamente elevación de alanina aminotrasferasa (ALT), aspartato aminotrasferasa (AST) y bilirrubinas totales. De igual manera marcadores inflamatorios como proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina, velocidad de eritrosedimentación (VSG) y deshidrogenasa láctica se han asociado a alto riesgo de presentar enfermedad grave. Hablando de anomalías en los parámetros de coagulación se ha encontrado mayores niveles de dímero D (especialmente mayor de 1 µg/mL), prolongación de tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado. Niveles elevados de troponina I, creatinina kinasa son indicadores de daño cardíaco y por lo tanto de mayor mortalidad [35] [36] [37].

TRATAMIENTO

Desde el inicio de la pandemia se han llevado a cabo numerosos esfuerzos para lograr encontrar un medicamento efectivo contra la enfermedad, sin embargo, aún no se reportan los resultados esperados. Una de las primeras estrategias estudiadas para el tratamiento del COVID-19 fue el uso de cloroquina o hidroxicloroquina, esto por haberse encontrado aparente inhibición de la entrada viral al inhibir la glucosilación de los receptores del huésped, el procesamiento proteolítico y la acidificación de los endosomas y la endocitosis del SARS-CoV-2 in vitro, además de sospecharse efectos inmunomoduladores in vivo mediante la disminución de la producción de citocinas [38]. Se iniciaron más de 200 ensayos clínicos con estos medicamentos. De forma representativa un ensayo clínico de 150 pacientes en China con COVID-19 leve a moderada no demostró un efecto sobre la conversión negativa del virus a los 28 días en comparación con la terapia habitual [39].

En un estudio multicéntrico retrospectivo de 1438 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 se documentaron pacientes tratados con hidroxicloroquina y azitromicina, hidroxicloroquina sola, azitromicina sola o ninguno de los anteriores. En este estudio no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre ninguno de los brazos de tratamiento de los pacientes y tampoco entre la presentación de arritmias cardíacas entre los que recibieron alguna o ninguna de las terapias. Una mayor proporción de pacientes que recibieron hidroxicloroquina más azitromicina experimentaron paro cardíaco y hallazgos anormales del electrocardiograma, al igual que hidroxicloroquina sola en comparación con el uso de azitromicina sola o ninguno [40]. Estos y otros hallazgos no respaldan el uso fuera de etiqueta de hidroxicloroquina/cloroquina con o sin azitromicina [41].

Lopinavir-ritonavir utilizado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la infección por VIH, se ha estudiado para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Este es un inhibidor de proteasa que mostró interrumpir la replicación viral in vitro. Múltiples ensayos no demostraron evidencia que apoye su uso como tratamiento de la enfermedad, entre ellos un ensayo aleatorizado, controlado que incluyó 199 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 en el cual no se observó ningún beneficio con el tratamiento con lopinavir-ritonavir comparado con la atención estándar [41] [42].

El oseltamivir, un fármaco inhibidor de la neuraminidasa utilizado para el tratamiento de la influenza, mismo que inicialmente recibieron una gran cantidad de pacientes en China al inicio de la pandemia al encontrarse durante la temporada alta de influenza [43]. El tratamiento con oseltamivir no tiene ningún papel en el manejo de COVID-19 una vez excluida la influenza [41].

Actualmente se encuentra en investigación el uso de remdesivir, un inhibidor de la ARN polimerasa con potente actividad in vitro y eficacia en modelos animales para tratar la enfermedad por coronavirus 2019 [44]. En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de remdesivir intravenoso en 1063 adultos

hospitalizados con COVID-19, se encontró superioridad frente al placebo en acortar el tiempo de recuperación [45]. En una cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave se proporcionó remdesivir sobre una base de uso compasivo durante 10 días observándose mejoría clínica en 68% de los pacientes [46]. En otro ensayo aleatorizado con 397 pacientes hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2 se asignaron a recibir tratamiento con remdesivir intravenoso por 5 o 10 días. En este estudio no se pudo demostrar una diferencia significativa y tampoco la magnitud del beneficio [44]. Aun se necesita más evidencia para confirmar o descartar la efectividad de este fármaco, pero al momento se han encontrado resultados prometedores.

La nitazoxanida, un fármaco utilizado tradicionalmente como agente antihelmíntico, específicamente la tizoxanida que es el metabolito activo, ha demostrado in vitro, inhibir la replicación de una amplia gama de virus como cepas de influenza A y B, sobre todo cepas resistentes al oseltamivir y la amantadina, logrando esto por interferencia con las vías reguladas por el huésped involucradas en la replicación viral en lugar de un mecanismo dirigido al virus, además de inhibir la producción de citocinas proinflamatorias. Ya que se ha demostrado inhibición in vitro contra MERS y SARS-CoV-2 se ha sugerido su estudio adicional como opción de tratamiento, aun sin resultados definitivos [47] [38].

Ivermectina es un agente antiparasitario de amplio espectro aprobado por la FDA que en los últimos años ha demostrado tener actividad antiviral contra una amplia gama de virus. Estudios sobre las proteínas del SARS-CoV-2 revelan un papel potencial para IMP α / β 1 en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína nucleocápside que puede afectar la división celular del huésped, además la proteína ORF6 antagoniza la actividad del factor de transcripción STAT1 al secuestrar IMP α / β 1 en el retículo endoplasmático rugoso, sugiriendo todo esto que la actividad inhibidora del transporte nuclear de ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2. Solo se ha demostrado la eficacia de este fármaco en estudios in vitro, esto probando los niveles de ARN viral tanto en el sobrenadante como en los sedimentos celulares de las células Vero/hSLAM que se infectaron con SARS-CoV-2 y luego se trataron con ivermectina dos horas más tarde. Se observó una disminución en los niveles de ARN viral. Se necesita mayor investigación al respecto para determinar su utilidad en la enfermedad [48].

Durante los brotes del virus del Ébola en 2014 y del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio se iniciaron protocolos para el tratamiento empírico de pacientes con plasma convaleciente, así como en otras infecciones virales como el SARS-CoV, la gripe aviar H5N1 y la gripe H1N1 sugiriéndose efectividad. Los hallazgos encontrados en estudios con plasma convaleciente en otras enfermedades virales plantearon la hipótesis de que podría llegar a ser una terapia efectiva en pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Uno de los primeros reportes es una serie de casos de 5 pacientes críticos tratados con transfusión de plasma convaleciente reportándose mejoría en su estado clínico, sin embargo, se trató de un tamaño de muestra limitado [49].

Li et al, presentaron los resultados del primer ensayo clínico aleatorizado de terapia convaleciente con plasma para pacientes con infección con el virus SARS-CoV-2 realizado en China. Debido a que el brote en China se contuvo mientras el ensayo estaba en curso, el ensayo se terminó antes de alcanzar la muestra objetivo. El uso de plasma convaleciente se asoció con mejoría clínica en pacientes gravemente enfermos, pero no en pacientes críticos. No se encontró una mejoría estadísticamente significativa en la mortalidad dentro de los 28 días, aunque su interpretación está limitada por la terminación temprana del ensayo [50].

En un estudio aleatorizado que comparo plasma convaleciente para pacientes con COVID-19 con terapia estándar de atención en hospitalizados denominado ConCOVID, este se detuvo prematuramente después de inscribirse 86 pacientes al encontrarse que 53 de 66 pacientes tenían anticuerpos anti-SARS-CoV-2 al inicio del estudio, en títulos comparables a los donantes, lo que lleva a pensar que la mayoría de los pacientes con COVID-19 ya tienen títulos de anticuerpos neutralizantes al ingreso hospitalario. Se necesitan más estudios sobre el uso de plasma convaleciente [51].

En ausencia de una terapia de comprobada efectividad para el tratamiento del SARS-CoV-2, la atención para los pacientes con infección por dicho virus consiste en manejo de apoyo. Entre estas estrategias encontramos a los corticoesteroides, cuya justificación de uso es reducir la respuesta inflamatoria del huésped a nivel pulmonar, esto basado en observaciones realizadas con infección por otros virus respiratorios. Tanto en la infección por SARS-CoV como en influenza, la inflamación se asoció con resultados adversos, observándose que la inflamación persiste en el SARS aun después del aclaramiento viral. A pesar de lo anterior, basado en estudios con otras afecciones virales, se ha asociado al tratamiento con corticoesteroides con eliminación retardada del ARN viral de secreciones del tracto respiratorio y no se encontró diferencia en la mortalidad a los 90 días, por lo que, basado en estas observaciones no se justificaría su uso clínico en COVID-19 [52].

Los estudios realizados en pacientes con infección por virus SARS-CoV-2 han presentado resultados variables. Una cohorte retrospectiva de 201 pacientes en Wuhan, China con neumonía confirmada por SARS-CoV-2 y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), encontrándose que el tratamiento con metilprednisolona en pacientes con SDRA disminuyó la mortalidad [53]. En un metaanálisis de 5270 pacientes se reportó que el tratamiento con corticoesteroides se asoció a mayor mortalidad, mayor estancia hospitalaria, más alta tasa de infección bacteriana e hipokalemia pero no hiperglucemia [54]. El ensayo de evaluación aleatoria de la terapia COVID-19 (RECOVERY) informó que la combinación de 6 mg de dexametasona una vez al día hasta por diez días comparado con la atención habitual, redujo la mortalidad por todas las causas a los 28 días, encontrándose mayor beneficio en pacientes que requirieron ventilación mecánica y duración de los síntomas de más de 7 días, no encontrándose beneficio en pacientes con menor duración de síntomas y sin necesidad de oxígeno suplementario [55]. Se necesita más evidencia respecto al uso de corticoesteroides en COVID-19.

Múltiples pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 presenta anomalías en la coagulación como coagulación intravascular diseminada y microangiopatía trombótica, aunque con peculiaridades características de la enfermedad, confiriéndole a los pacientes mayor riesgo de mortalidad [56]. Basado en esto y en la observación de múltiples estudios, se inició la terapia con heparina en pacientes con COVID-19. En un estudio retrospectivo de 449 hospitalizados con afectación severa por COVID-19 realizado en China, reportó menor mortalidad en los pacientes que recibieron heparina de forma profiláctica comparada con los que no recibieron dicho fármaco, encontrándose mayor beneficio en quienes tenían mayores niveles de dímero D [57]. Se han emitido recomendaciones para administrar con heparina de bajo peso molecular, usando las recomendaciones de pacientes que han sido admitidos en hospitalización por otras indicaciones [58]. No se tiene certeza sobre si los pacientes críticos con COVID-19 deben recibir anticoagulación terapéutica en ausencia de TEV, sin embargo, se encuentran realizándose múltiples ensayos clínicos sobre el uso de heparina en esta situación [59] [60].

En cuanto al uso empírico de antibióticos, no se cuenta con datos suficientes para recomendar el tratamiento empírico en ausencia de otra indicación [58].

La interleucina 6 es una citocina proinflamatoria que es producida por una gran variedad de células, encontrándose mayor producción en células del epitelio bronquial de pacientes con infección por SARS-CoV-2. Existen reportes de que niveles sanguíneos elevados de IL-6 se asocian con pronóstico negativo para la supervivencia y que resultados fatales se presentan con mayor frecuencia en pacientes con niveles elevados de IL-6, además de asociarse mayor daño pulmonar en estos pacientes [61]. En un estudio retrospectivo de 85 pacientes ingresados al hospital Montichiari en Italia, con neumonía asociada a COVID-19 y falla respiratoria que no se encontraban bajo apoyo mecánico ventilatorio, con frecuencia respiratoria de más de 30 por minuto, saturación de oxígeno menor al 93% o PaO₂/FiO₂ menor de 300 mmHg aleatorizados a recibir hidroxiquina y lopinavir/ritonavir o el mismo manejo más tocilizumab encontrándose un impacto positivo si se administra en fases tempranas de la neumonía con afección severa en términos de supervivencia y curso clínico [62]. En un estudio aleatorizado multicéntrico abierto sobre la eficacia de la administración temprana de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19, en el cual se aleatorizaron 126 pacientes a recibir terapia estándar o terapia estándar más tocilizumab, mismo que fue suspendido después de un

análisis intermedio al encontrarse que la administración temprana del fármaco no proporciona beneficio clínico relevante para los pacientes, sin embargo tampoco se observó problemas particulares de toxicidad en la administración del medicamento [63].

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de interleucina-6 inhibiendo la acción de esta citocina. El fármaco ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide a una dosis de 4-8 mg por kg de peso. Entre los efectos secundarios a vigilar de su administración se encuentra un mayor riesgo de infecciones, aumento de los niveles de lípidos en sangre y aumento de los niveles de enzimas hepáticas [64].

Al momento se encuentra realizándose un gran esfuerzo en la comunidad científica para poder contar con mayor evidencia para validar la eficacia de tocilizumab en el tratamiento de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2. Entre los protocolos que se encuentran realizándose esta un ensayo clínico con 38 participantes al momento titulado “Tocilizumab como tratamiento temprano de pacientes afectados por infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) con neumonía intersticial multifocal severa” patrocinado por la Universit  Politecnica delle Marche, aun si publicar resultados. De igual manera se encuentra en marcha un estudio observacional retrospectivo que inicio el 20 de febrero del 2020 titulado “Un estudio retrospectivo sobre la evaluación de la seguridad y la eficacia del tocilizumab en comparación con la terapia de reemplazo renal continua en el control del síndrome de liberación de citocinas desencadenado por COVID-19” llevándose a cabo por el Hospital Tongji. El estudio prospectivo observacional “Eficacia y seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria y síndrome de liberación de citocinas secundario a COVID-19: un estudio de prueba de concepto” se encuentra de igual forma en curso, con una fecha estimada de finalización en diciembre del 2020 [65].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia desatada por la nueva enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 ha causado la muerte de millones de personas a nivel mundial, desde el primer caso reportado en diciembre del 2019. Hasta el día de hoy no se cuenta con un medicamento con probada efectividad para mermar el impacto que la enfermedad ha tenido en la mortalidad global. Desde inicios del año 2020 se han llevado, y siguen en proceso, diversos ensayos clínicos basados en la administración del fármaco tocilizumab, un inhibidor de IL-6, en pacientes con COVID-19, con base en observaciones de altos niveles de esta citocina en pacientes con afectación pulmonar severa por la enfermedad, sugiriéndose un posible beneficio en el tratamiento. Es preciso dilucidar si existe un beneficio real en la utilización de ese medicamento en pacientes por COVID-19.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

 El uso de tocilizumab tiene un impacto en la letalidad en pacientes con neumonía severa por SARS-COV-2 mayores 18 años tratados en el Hospital General Regional número 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”?

JUSTIFICACIÓN

La realización de este estudio podría arrojar resultados que lleven a determinar si la administración del fármaco tocilizumab, en pacientes que se encuentran con afectación pulmonar severa por la infección del

virus SARS-CoV-2, realmente tiene o no, un impacto en la disminución de la letalidad y la utilización de ventilación mecánica invasiva en estos pacientes.

De confirmarse dicha aseveración, lograríamos un efecto directo en la disminución del número de muertos que aumenta cada día a nivel mundial por esta nueva enfermedad, que como ya se comentó, aún no se cuenta con un tratamiento efectivo. Además, se podría disminuir costos de atención en salud al impactar en un menor requerimiento de unidades de terapia intensiva y de estancia hospitalaria, esto al disminuirse el número de pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva.

De igual manera, de determinarse que la utilización de tocilizumab no tiene un impacto positivo, podría darse paso a nuevas estrategias de tratamiento, disminuir los efectos adversos innecesarios relacionados con la administración de un fármaco no efectivo, evitar escasez e interferencia con el tratamiento de pacientes para los que el fármaco es actualmente aprobado.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Establecer el impacto en la letalidad en pacientes adultos con neumonía severa por SARS-COV-2 tratados con tocilizumab en comparación con la terapia habitual en el Hospital General Regional número 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar si el uso de tocilizumab disminuye la necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonía severa por SARS-COV-2 tratados en el Hospital General Regional número 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”.
- Determinar la disminución de marcadores bioquímicos de mal pronóstico (dímero D, ferritina, fibrinógeno, linfocitos) en pacientes con neumonía severa por SARS-COV-2 tratados con tocilizumab en el Hospital General Regional número 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”.

HIPÓTESIS

El uso de tocilizumab en comparación con la terapia habitual disminuye la letalidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y mejora los niveles de biomarcadores inflamatorios en pacientes con neumonía severa por SARS-COV-2 mayores 18 años tratados en el Hospital General Regional número 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **DISEÑO DE ESTUDIO**

Análítico, observacional, de estrategia longitudinal, retrospectivo, comparativo.

- **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de neumonía por SARS-COV-2 en el Hospital General Regional número 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”.

- **POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO**

Pacientes con neumonía severa por SARS-COV-2 mayores 18 años tratados en el Hospital General Regional número 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro” durante el periodo comprendido entre el 01 de abril al 31 de agosto del 2020 quienes cumplan los criterios de inclusión.

Se obtendrán datos con base en revisión de expedientes clínicos de pacientes que recibieron dosis única de tocilizumab 600 mg vía intravenosa en pacientes mayores de 70 kg y 400 mg vía intravenosa en menores de 70 kg agregándose a la terapia habitual en aquel entonces para pacientes con COVID-19 grave, que consistió en: 1) ceftriaxona 1 g intravenoso cada 12 horas por 7-10 días + claritromicina 500 mg vía oral cada 12 horas por 7-10 días o azitromicina 500 mg vía oral el primer día, seguido de 250 mg vía oral cada 24 horas por 7-10 días, o 2) levofloxacin 750 mg intravenoso cada 24 horas por 7-10 días en monoterapia; cualquiera de los anteriores, así como enoxaparina 1 mg/kg de peso vía subcutánea cada 24 horas en pacientes con Dímero-D menor de 3 µg/ml o cada 12 horas en pacientes con Dímero-D mayor de 3 µg/ml, además de metilprednisolona 1 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 24 horas por 3-5 días. Se llevará a cabo un muestreo por conveniencia, incluyéndose a todos los pacientes que hayan recibido tocilizumab en el periodo determinado.

Se comparará contra un grupo control de características y cantidad de pacientes equiparables, que únicamente recibió el tratamiento habitual en aquel entonces durante la hospitalización, consistente en: 1) ceftriaxona 1 g intravenoso cada 12 horas por 7-10 días + claritromicina 500 mg vía oral cada 12 horas por 7-10 días o azitromicina 500 mg vía oral el primer día, seguido de 250 mg vía oral cada 24 horas por 7-10 días, o 2) levofloxacin 750 mg intravenoso cada 24 horas por 7-10 días en monoterapia; cualquiera de los anteriores, así como enoxaparina 1 mg/kg de peso vía subcutánea cada 24 horas en pacientes con Dímero-D menor de 3 µg/ml o cada 12 horas en pacientes con Dímero-D mayor de 3 µg/ml, además de metilprednisolona 1 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 24 horas por 3-5 días.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- a) Edad mayor de 18 años.
- b) Prueba PCR SARS-CoV-2 positiva y/o Tomografía de tórax con cambios sugestivos de COVID-19 (afección severa >15 puntos escala INER).
- c) Contar con expediente clínico completo.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- a) Edad menor de 18 años.
- b) Asistencia mecánica ventilatoria.
- c) Expediente clínico incompleto para el estudio actual.

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- a) Cambio de decisión del paciente, en relación con que su información no se incluya en el presente estudio.

- **VARIABLES**

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Administración de tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de interleucina-6 inhibiendo su acción.	400 mg vía intravenosa, dosis única. 600 mg vía intravenosa, dosis única.	Cualitativa dicotómica	1- Si 2- No
Letalidad	Proporción de casos de una enfermedad que resultan mortales con respecto al total de casos en un periodo especificado	Pacientes con desenlace fatal, registrado en el expediente clínico	Cualitativa dicotómica	0- Muerto 1- Vivo
Requerimiento de ventilación mecánica	Procedimiento de respiración artificial que sustituye la función ventilatoria utilizando un aparato mecánico.	Utilización de ventilación mecánica invasiva.	Cualitativa dicotómica	1- Si 2- No
Dímero D	Producto de degradación de la fibrina detectado cuando el trombo es proteolizado por la plasmina.	Valor numérico cuantificado en mcg/ml.	Cuantitativa continua	Serie de números arábigos
Ferritina	Proteína de almacenamiento tisular de hierro.	Valor numérico cuantificado en ng/ml.	Cuantitativa continua	Serie de números arábigos
Fibrinógeno	Glucoproteína sintetizada en hígado que se transforma en fibrina por acción de la trombina como parte de la coagulación.	Valor numérico cuantificado en mg/dl.	Cuantitativa continua	Serie de números arábigos
Proteína C reactiva	Reactante de fase aguda producida por el hígado y secretada a la circulación pocas horas después de iniciado un proceso inflamatorio.	Valor numérico cuantificado en mg/dl.	Cuantitativa continua	Serie de números arábigos
Velocidad de sedimentación globular	Velocidad con que los eritrocitos se depositan en el fondo de un tubo de ensayo, asociándose su aceleración a existencia de proceso inflamatorio.	Valor numérico cuantificado en mm/h.	Cuantitativa continua	Serie de números arábigos
Linfopenia	Presencia de un número de linfocitos en sangre más bajo a lo normal.	Valor numérico $\times 10^3/\mu\text{l}$	Cuantitativa continua	Serie de números arábigos

Deshidrogenasa láctica	Proteína enzimática que actúa sobre los piruvatos y lactatos con una interconversión de dinucleótido de adenina-nicotinamida.	Valor numérico cuantificado en U/l	Cuantitativa continua	Serie de números arábigos
Edad	Número de años cumplidos desde el nacimiento a la fecha	Edad en años consignada en el expediente clínico al momento del estudio	Cuantitativa continua	Años en números arábigos
Sexo	Constitución orgánica que distingue de hombre o mujer	Sexo del paciente consignado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Comorbilidades	Trastorno que acompaña a una enfermedad primaria, implica la coexistencia de 2 o más patologías médicas no relacionadas	Presencia de cualquier otro tipo de enfermedad, además del motivo de ingreso, consignado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	1. Hipertensión 2. Diabetes 3. Obesidad 4. EPOC 5. Otras
Prueba de RT-SARS-CoV-2	Examen de laboratorio por amplificación de ácidos nucleicos para la identificación de SARS-CoV-2 en secreciones respiratorias, para el diagnóstico de COVID-19	Resultado de la prueba reportada en el expediente clínico	Cualitativa nominal	1. Positiva 2. Negativa 3. Se desconoce
Frecuencia respiratoria (FR)	Signo vital consistente en el número de ventilaciones realizadas por minuto	Valor numérico cuantificado en respiraciones o ventilaciones/minuto, consignado en las notas del expediente clínico	Cuantitativa continua	Serie de números arábigos
Fracción inspirada de oxígeno (FiO2)	Proporción de oxígeno contenido en el aire inhalado por un paciente	Valor numérico cuantificado en porcentaje, consignado en las notas del expediente clínico	Cuantitativa continua	Serie de números arábigos
Saturación de oxígeno (SO2)	Porcentaje de moléculas de hemoglobina circulante unidas a átomos de oxígeno	Valor numérico cuantificado en porcentaje, consignado en las notas del expediente clínico	Cuantitativa continua	Serie de números arábigos
Índice ROX	Medida diseñada para predecir el fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo por cánula nasal.	Valor numérico obtenido a través de la fórmula: $(SO_2/FiO_2)/FR$	Cuantitativa continua	Serie de números arábigos
Desenlace	El resultado de los procesos acontecidos durante la	Forma de egreso del paciente, reportada en la nota de alta del expediente clínico	Cualitativa dicotómica	1. Alta 2. Defunción

	hospitalización del paciente			
--	------------------------------	--	--	--

- **PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Se contactará vía telefónica (número obtenido del expediente clínico) al paciente para proporcionarle información detallada del presente protocolo y, si está de acuerdo en ser incluido en el mismo, se concertará una cita presencial en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” para la firma del consentimiento informado por el paciente o un representante, con el fin de poder recabar y utilizar sus datos en el presente estudio.

Posteriormente, se realizará una revisión de expedientes clínicos para identificar a los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión. Los datos serán recabados con el instrumento de recolección de datos diseñado para tal fin y posteriormente descargados en una base de datos creada para su posterior análisis.

- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis estadístico se presentarán frecuencias simples de las características clínicas y demográficas de los pacientes, así como de los parámetros de laboratorio. Se presentarán medidas de tendencia central y dispersión de las variables continuas.

Se obtendrá la incidencia acumulada del evento final primario que es la condición al final del seguimiento en el grupo con aplicación de tocilizumab y en el grupo control y se obtendrá la razón de riesgos con el fin de evaluar si hay diferencia en la ocurrencia entre ambos grupos, con intervalos de confianza al 95%. Se obtendrá también la incidencia acumulada de eventos adversos en ambos grupos y se comparará la ocurrencia entre ellos, con intervalos de confianza al 95%. Se realizará un análisis de sobrevida con curvas de Kaplan-Meier para comparar la sobrevida entre el grupo de tocilizumab y el control.

- **MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SESGOS**

Se limitará el intervalo de características de los pacientes incluidos en el estudio; se realizará una estratificación por grupos, entendiendo que los pacientes tienen, a su vez, otros tratamientos, para posteriormente hacer análisis por separado y evitar con esto, sesgos y variables de confusión.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La propuesta y ejecución del presente estudio no viola la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud ni las normas del Instituto Mexicano del Seguro Social, se considera una investigación sin riesgo.

No viola ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos establecidos por la declaración de la Asamblea Mundial del tratado de Helsinki, Finlandia ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong, Venecia y Edimburgo.

Se incluye, además, una carta de consentimiento informado para la autorización del uso de datos por los pacientes o un miembro de su familia que funja como su representante. Los datos de los pacientes se manejarán con la más estricta confidencialidad.

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

Los recursos materiales que serán utilizados en el desarrollo del proyecto de investigación conforman una computadora personal la cual cuenta con sistema operativo Windows 10, donde se realizará la recolección de datos, por lo que se contará con programas de Excel y Word, así como fotocopias del instrumento de medición para la recolección de los datos.

Hablando de los recursos humanos; el médico residente de medicina Interna será el que lleve a cabo la recolección de los datos y el análisis de estos, siendo vigilado y asesorado por el asesor de la investigación para no violar ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos establecidos ya comentados previamente.

En cuanto al financiamiento, el tratamiento, estudios de gabinete y laboratorio serán aquellos con los que cuenta el Instituto Mexicano del Seguro Social como parte de sus recursos por lo que no se necesitará aportar recursos económicos adicionales.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	MAYO 2021	JUNIO 2021	JULIO 2021	AGOSTO 2021	SEPTIEMBRE 2021	OCTUBRE 2021	NOVIEMBRE 2021
Identificar el problema a estudiar	X						
Búsqueda de información	X	X					
Elaboración del protocolo		X					
Presentación al comité de investigación			X	X			
Aprobación del protocolo					X		
Recolección de la información						X	
Análisis de la información						X	
Presentación final							X

RESULTADOS

Se analizaron un total de 60 pacientes con diagnóstico de neumonía severa, todos con una edad mayor de 18 años y con prueba PCR SARS-CoV-2 positiva y/o tomografía simple de tórax con cambios sugestivos de COVID-19 (afección severa >15 puntos escala INER). De los pacientes analizados, 30 de ellos recibieron tocilizumab y 30 pacientes fueron manejados con terapia habitual.

En la tabla 1 se muestra el detalle de pacientes que recibieron o no tocilizumab, así como su desenlace. De los pacientes que recibieron tocilizumab 12 fallecieron (48%), en comparación con 13 defunciones en el grupo de pacientes con terapia habitual (52%). 18 pacientes vivieron en el grupo de administración del fármaco (51.4%) comparado con 17 en el grupo de terapia habitual (48.6%). Se obtuvo un valor de P de 0.069.

Tabla 1. Administración de tocilizumab y letalidad

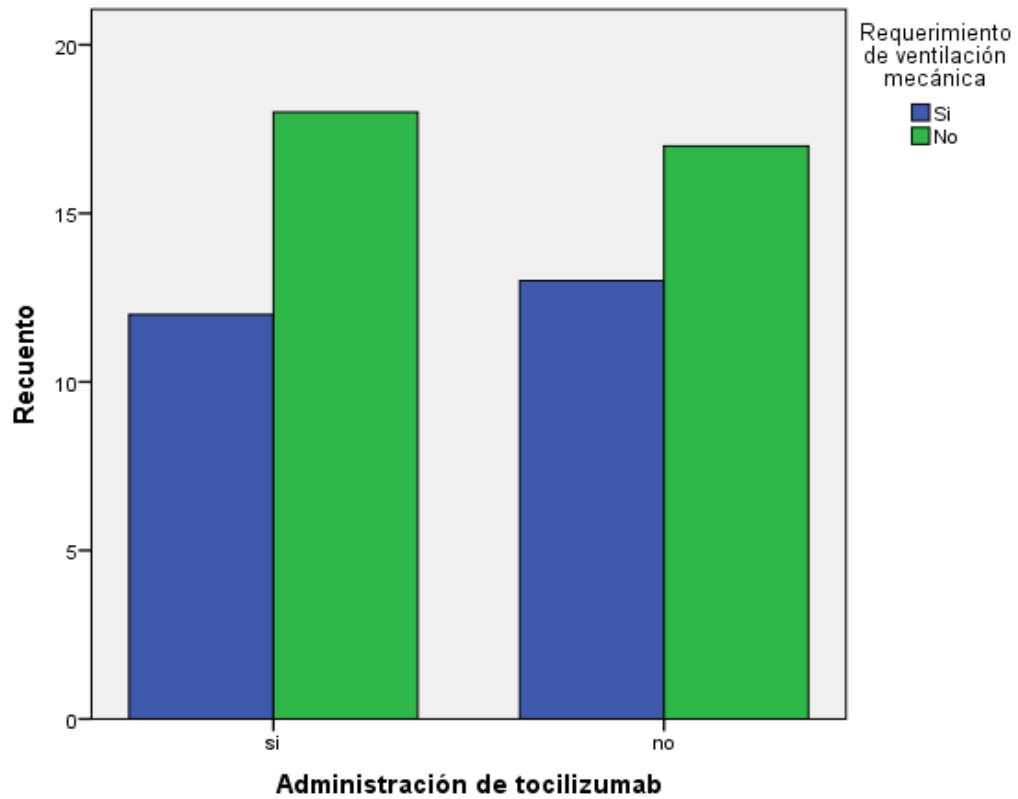
		Letalidad		Total	
		Muerto	Vivo		
Administración de tocilizumab	si	Recuento	12	18	30
		% dentro de Letalidad	48.0%	51.4%	50.0%
	no	Recuento	13	17	30
		% dentro de Letalidad	52.0%	48.6%	50.0%
Total		Recuento	25	35	60
		% dentro de Letalidad	100.0%	100.0%	100.0%

En el total de pacientes se analizaron los requerimientos de ventilación mecánica invasiva, así como si recibieron o no tocilizumab. La tabla 2 y grafico 1 muestra estos resultados. Del grupo con administración del fármaco 12 requirieron manejo avanzado de la vía aérea (48%), comparado con 13 (52%) en el grupo de tratamiento habitual. 18 (51.4%) pacientes en el grupo con administración de tocilizumab no requirieron ventilación mecánica, comparada con 17 (48.6%) pacientes con tratamiento habitual. En el análisis de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de P de 0.069.

Tabla 2. Administración de tocilizumab y requerimiento de ventilación mecánica

		Requerimiento de ventilación mecánica		Total
		Si	No	
Administración de tocilizumab	si	12 48.0%	18 51.4%	30 50.0%
	no	13 52.0%	17 48.6%	30 50.0%
Total		25 100.0%	35 100.0%	60 100.0%

Gráfico 1. Tocilizumab y ventilación mecánica

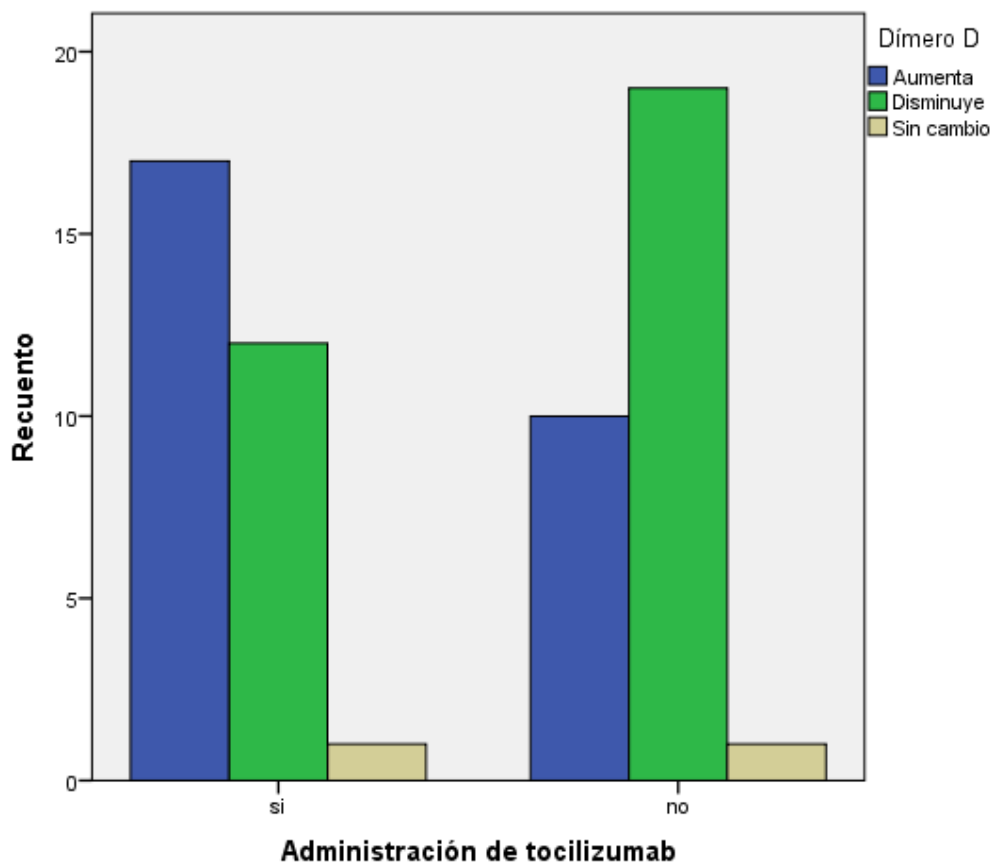


Se analizaron los niveles de biomarcadores inflamatorios en los pacientes estudiados. De los 30 pacientes a los que se le administró tocilizumab se observó un aumento del Dímero D en 17 pacientes y una disminución de este en 12 pacientes. En los 30 pacientes que recibieron tratamiento habitual se objetivó un aumento del Dímero D en 10 pacientes y por el contrario, una disminución de este marcador en 19 pacientes. Estos resultados se representan en la tabla 3 y en la gráfica 2. Se obtuvo un valor de P de 3.39.

Tabla 3. Administración de tocilizumab y comportamiento del Dímero D

Recuento		Dímero D			Total
		Aumenta	Disminuye	Sin cambio	
Administración de tocilizumab	si	17	12	1	30
	no	10	19	1	30
Total		27	31	2	60

Gráfico 2. Tocilizumab y Dímero D

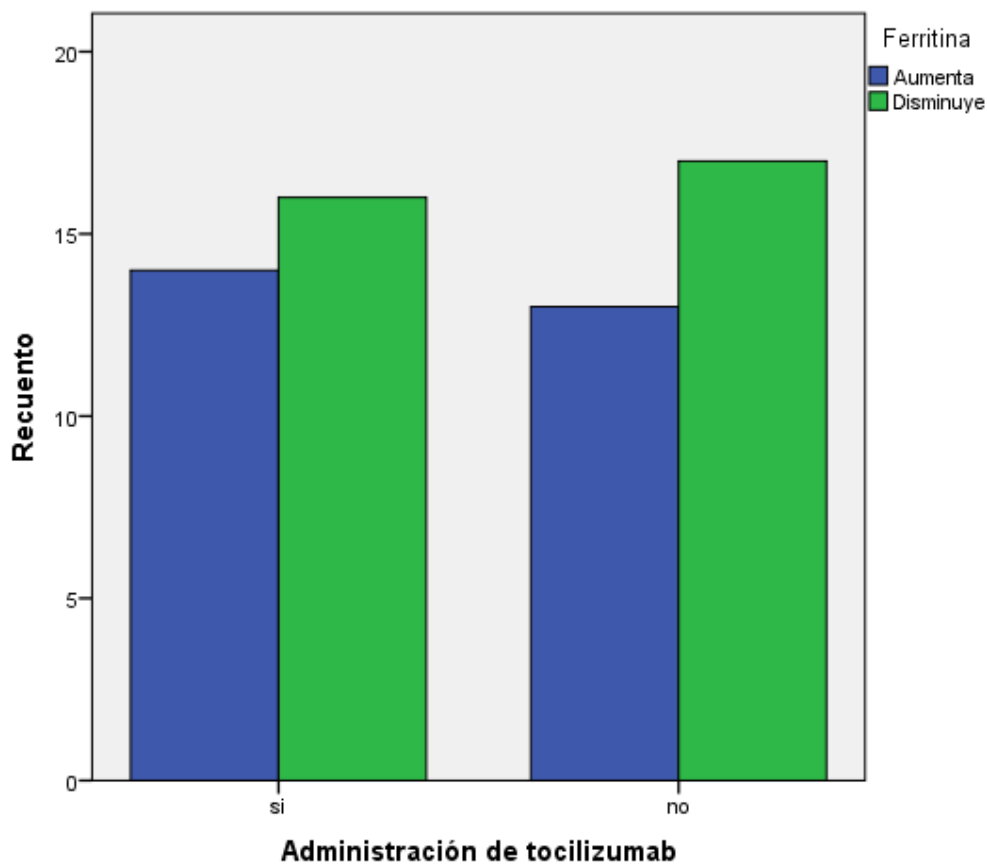


En cuanto a los valores de ferritina, en el grupo con administración de tocilizumab se encontró un aumento en 14 pacientes, comparado con un aumento en 13 pacientes con tratamiento habitual. Ocurrió una disminución de los niveles de ferritina en 16 pacientes del grupo con administración de tocilizumab y una disminución de dichos niveles en 17 pacientes con tratamiento habitual. Estos resultados se muestran en la tabla 4 Y grafico 3. En el análisis de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de p de 0.067.

Tabla 4. Administración de tocilizumab y niveles de Ferritina

Recuento		Ferritina		Total
		Aumenta	Disminuye	
Administración de	si	14	16	30
tocilizumab	no	13	17	30
Total		27	33	60

Gráfico 3. Tocilizumab y Ferritina

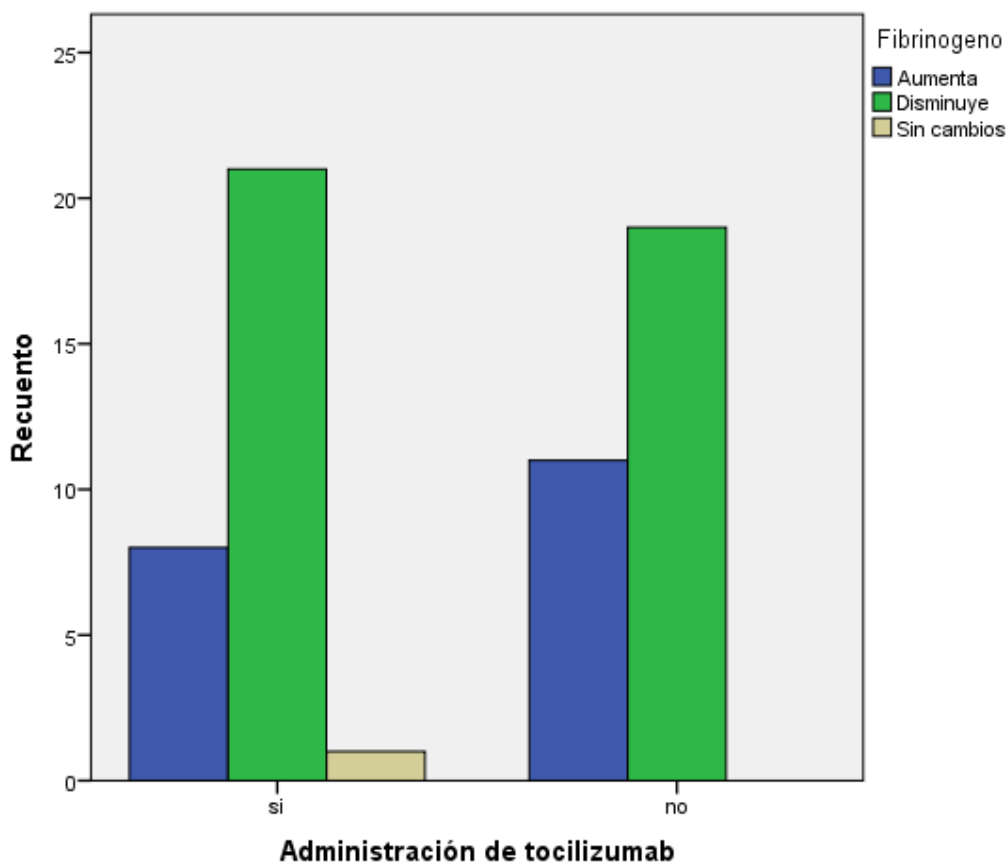


En los niveles de fibrinógeno se pudo observar una disminución en 21 pacientes en el grupo de administración de tocilizumab comparado con una disminución en los niveles plasmáticos en 19 pacientes del grupo de tratamiento habitual. 8 pacientes de los que recibieron el fármaco presentaron un aumento en sus cifras, comparado con 11 pacientes que recibieron terapia habitual. Estos resultados se muestran en la tabla 5 y gráfico 4. Se obtuvo un valor de p de 1.57.

Tabla 5. Administración de tocilizumab y valores de Fibrinógeno

Recuento		Fibrinógeno			Total
		Aumenta	Disminuye	Sin cambios	
Administración de tocilizumab	si	8	21	1	30
	no	11	19	0	30
Total		19	40	1	60

Gráfico 4. Tocilizumab y Fibrinógeno

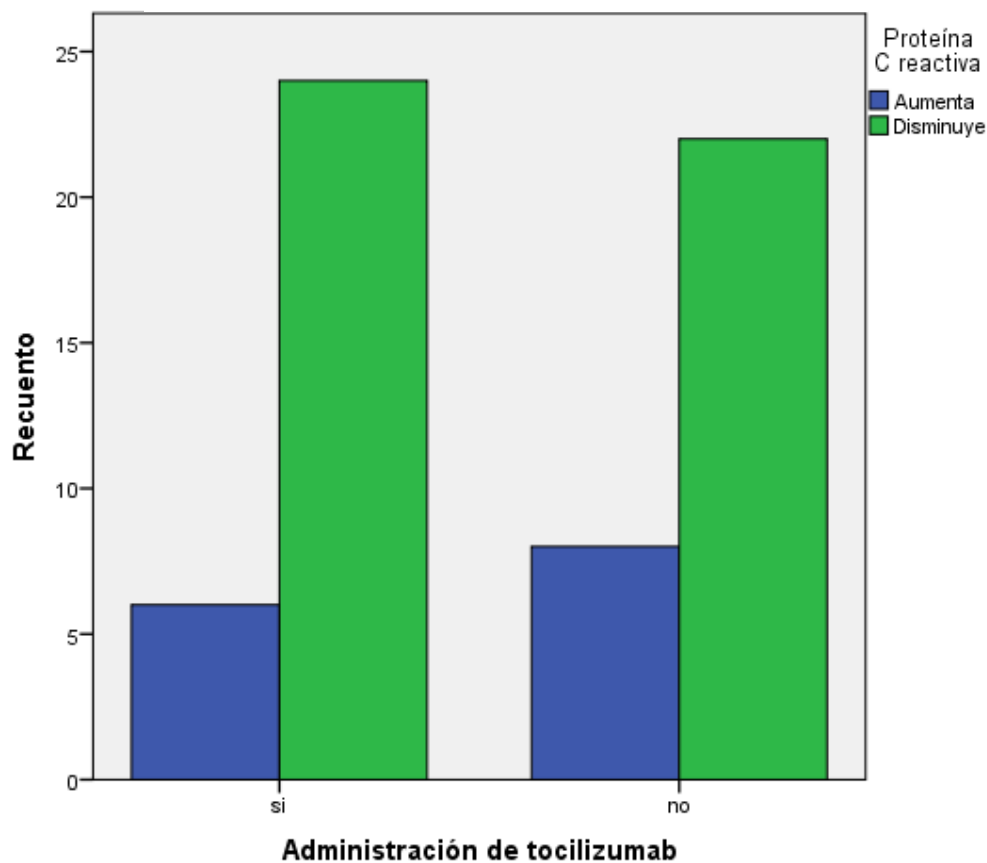


Respecto a los valores séricos de proteína C reactiva ocurrió una disminución en 24 pacientes tratados con tocilizumab comparado a 22 pacientes en el grupo de tratamiento habitual. En los pacientes en los que se demostró un aumento en sus niveles séricos 6 fueron del grupo de administración de tocilizumab y 8 en el grupo de terapia habitual. La tabla 6 y grafico 5 muestran estos resultados. Se contó con un valor de p de 0.37.

Tabla 6. Administración de tocilizumab y niveles séricos de Proteína C reactiva

Recuento		Proteína C reactiva		Total
		Aumenta	Disminuye	
Administración de tocilizumab	si	6	24	30
	no	8	22	30
Total		14	46	60

Gráfico 5. Tocilizumab y Proteína C Reactiva

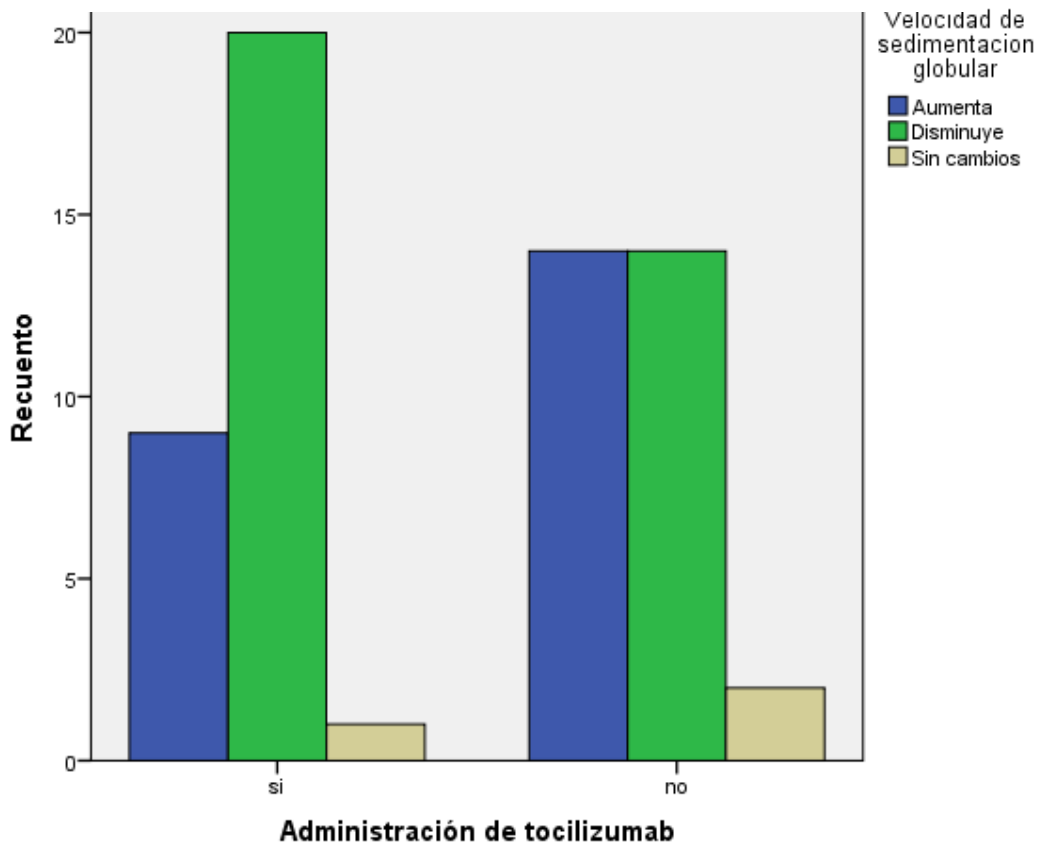


En cuanto a los valores de velocidad de sedimentación globular, en el grupo con administración de tocilizumab se encontró un aumento en 9 pacientes, comparado con un aumento en 14 pacientes con tratamiento habitual. Se observó una disminución de los niveles de velocidad de sedimentación globular en 20 pacientes del grupo con administración de tocilizumab y una disminución en 14 pacientes con tratamiento habitual, esto se muestra en la tabla 7 y grafico 6. Se obtuvo un valor de p de 2.47.

Tabla 7. Administración de tocilizumab y valores de velocidad de sedimentación globular

Recuento		Velocidad de sedimentación globular			Total
		Aumenta	Disminuye	Sin cambios	
Administración de tocilizumab	si	9	20	1	30
	no	14	14	2	30
Total		23	34	3	60

Gráfico 6. Tocilizumab y Velocidad de Sedimentación Globular

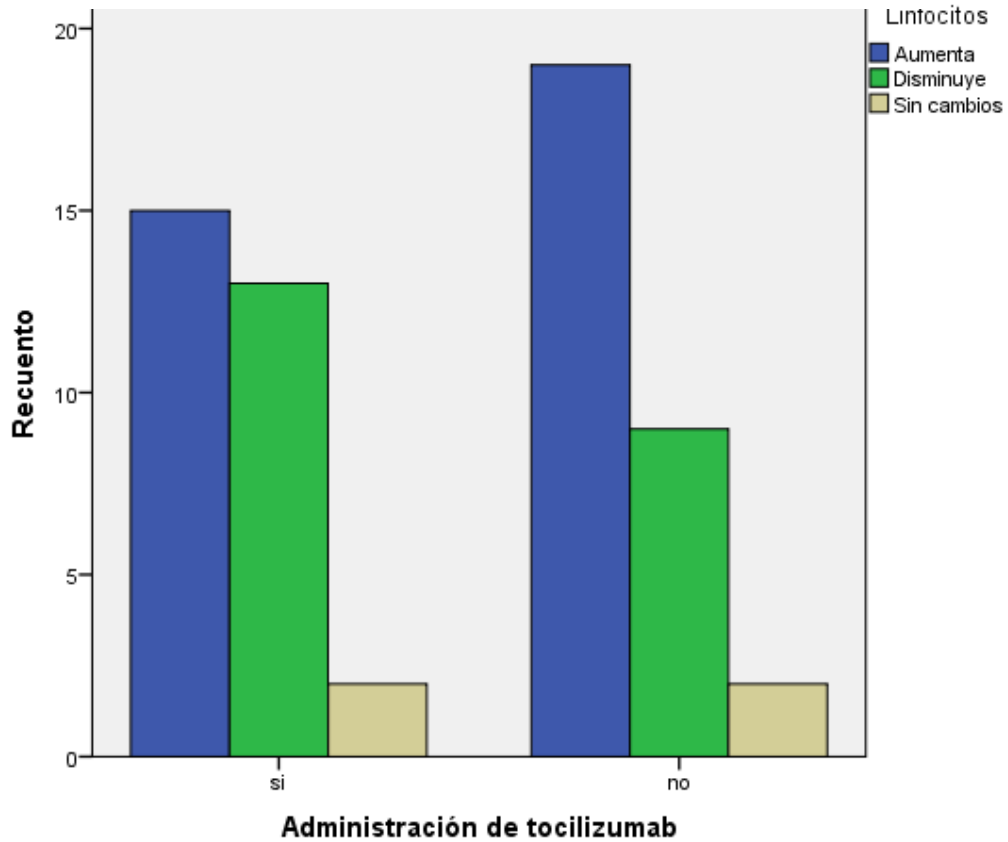


En lo que respecta a la cifra de linfocitos séricos se encontró un aumento en 15 pacientes tratados con tocilizumab y 19 pacientes con tratamiento habitual. En cuanto a los pacientes que disminuyeron sus niveles séricos de linfocitos se encontraron 13 en el grupo de tocilizumab y 9 en el grupo de tratamiento habitual. Estos resultados se muestran en la tabla 8 y grafico 7. Se contó con un valor de p de 1.19.

Tabla 8. Administración de tocilizumab y cifra de linfocitos

Recuento		Linfocitos			Total
		Aumenta	Disminuye	Sin cambios	
Administración de tocilizumab	si	15	13	2	30
	no	19	9	2	30
Total		34	22	4	60

Gráfico 7. Tocilizumab y Linfocitos



DISCUSIÓN

La pandemia por COVID-19 nos llevó en busca de tratamientos que tuvieran un impacto en disminuir la mortalidad y el requerimiento de ventilación mecánica. Basado en la observación de niveles elevados de interleucina 6 se propone que el fármaco tocilizumab, al ser un inhibidor de la IL-6 podría tener beneficio en estos dos puntos. En cuanto a impacto en la mortalidad de pacientes con neumonía severa por SARS-COV-2 y basados en los resultados de este trabajo, se encontró un menor número de defunciones en los pacientes tratados con tocilizumab, específicamente un 48% contra un 52% en los pacientes tratados con terapia habitual. Con esto se sugiere que el uso de tocilizumab podría ayudar a disminuir las muertes por COVID-19 en pacientes con afectación severa. Estos resultados deben tomarse con precaución, ya que se necesita un estudio con una muestra mayor para confirmarlos.

En lo que respecta al requerimiento de ventilación mecánica invasiva se encontró un menor número de pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva en el grupo de tratamiento con tocilizumab, esto comparado con los que requirieron dicho manejo en los pacientes tratados con tratamiento habitual. Esto podría sugerir que la administración de tocilizumab en pacientes con neumonía severa por SARS-COV-2 tendría un impacto en un menor requerimiento de ventilación mecánica invasiva. De igual manera ya que se obtuvo un valor de p mayor a 0.05 los resultados deben ser tomados con cautela.

Se han observado niveles elevados de biomarcadores inflamatorios e incluso han sido propuestos como predictores de gravedad, por lo que resulta importante contar con un tratamiento que disminuya sus niveles séricos ante la posibilidad de correlacionarse con una menor severidad de la enfermedad. El primero a analizarse es el dímero D. Contrario a lo esperado, se observó una disminución de este marcador en un mayor número de pacientes tratados con terapia habitual y no en los pacientes tratados con tocilizumab. Esto podría mostrar que no existe un impacto entre el uso de tocilizumab y la disminución del dímero D.

Respecto a los niveles de ferritina, se encontró una disminución en un mayor número de pacientes tratados con terapia habitual que en aquellos a los que se le administró tocilizumab. Contrario a lo esperado, se observó un mayor número de pacientes que tuvieron aumento en sus niveles séricos posterior al tratamiento con tocilizumab. Esto nos haría pensar que el uso de tocilizumab no tiene un impacto en la disminución de los niveles de ferritina sérica.

Se observa una mayor disminución en los niveles de fibrinógeno en pacientes tratados con tocilizumab comparado a la disminución que presentaron los pacientes con tratamiento habitual. Por lo tanto, el uso de tocilizumab si tendría un impacto en la disminución de las cifras de fibrinógeno sérico.

De igual forma, se presentó un mayor número de pacientes con disminución de las cifras de proteína C reactiva en pacientes con administración de tocilizumab, comparado a una menor disminución en los pacientes tratados con terapia habitual. Basado en ello, el fármaco podría tener un efecto en la disminución de los niveles de proteína C reactiva en pacientes con infección por SARS-COV-2.

En cuanto a los niveles de velocidad de sedimentación globular, se observó una disminución en los niveles en un mayor número de pacientes tratados con tocilizumab comparado con la terapia habitual. Esto orientaría hacia un probable efecto de tocilizumab en los niveles del marcador.

Debido a la asociación entre linfopenia y mayor severidad de la enfermedad, se analizó el impacto del fármaco en el aumento de la cifra de linfocitos. Se observó un aumento en la cifra de linfocitos en un mayor número de pacientes que recibieron tratamiento habitual y una mayor disminución de la cifra linfocitaria en pacientes con tratamiento con tocilizumab. Estos resultados nos orientarían hacia un efecto negativo en la recuperación de la cifra de linfocitos con el tratamiento con tocilizumab.

CONCLUSIÓN

Los datos obtenidos nos orientan hacia un efecto en la disminución en el número de muertes por neumonía severa por COVID-19 en pacientes tratados con tocilizumab, de igual forma se observó un menor requerimiento de ventilación mecánica invasiva en este grupo de pacientes, sin embargo, se necesitan estudios con un mayor número de pacientes para confirmar dichos resultados.

Respecto al impacto del tratamiento con tocilizumab en los marcadores inflamatorios, se encontraron resultados dispares. Se determinó un efecto del fármaco en la disminución de la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y fibrinógeno. Por el contrario, se observó un menor efecto en la disminución del dímero D y ferritina, y una menor recuperación de la linfopenia asociada a la enfermedad. De igual manera, se necesita confirmar dichos resultados con una mayor muestra de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] OMS, «Organización Mundial de la Salud,» 11 Marzo 2020. [En línea]. Available: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. [Último acceso: 23 Julio 2020].
- [2] J. F.-W. Chan, K.-H. Kok, Z. Zhu, H. K.-W. T. K. Chu, S. Yuan y K.-Y. Yuen, «Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan,» *Emerging Microbes & Infections*, vol. 9, pp. 220-235, 2020.
- [3] Z. Xu, L. Shi, Y. Wang, J. Zhang, L. Huang, C. Zhang, S. Liu, P. Zhao, H. Liu, L. Zhu, Y. Tai, C. Bai, T. Gao, J. Song, P. Xia, J. Dong, J. Zhao y F.-S. Wang, «Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome,» *Lancet Respir Med*, vol. 8, pp. 420-422, 2020.
- [4] J. F.-W. Chan, S. Yuan, K.-H. Kok, K. Kai-Wang To, H. Chu, J. Yang, F. Xing, J. Liu y C. Chik-Yan Yip, «A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster,» *The lancet*, vol. 395, pp. 514-523, 2020.
- [5] A. E. Gorbalenya, S. C. Baker, R. S. Baric, R. J. De Groot y C. Drosten, «The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV2,» *Nature microbiology*, vol. 5, pp. 536-544, 2020.
- [6] World Health Organization, «Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report - 180,» Kyrgyzstan, 2020.
- [7] Subsecretaria de prevención y promoción de la salud, «Informe Técnico Diario COVID-19 México,» Ciudad de México, 2020.
- [8] Gobierno de México, «Gobierno de México,» 19 Julio 2020. [En línea]. Available: <https://coronavirus.gob.mx/datos/#DOView>. [Último acceso: 19 Julio 2020].
- [9] R. T. Gandhi, J. B. Lynch y C. Del RÍO, «Mild or moderate Covid-19,» *The New England Journal of Medicine*, pp. 1-9, 2020.
- [10] J. Ying-Hui, C. Lin, C. Zhen-Shun, C. Hong, D. Tong, F. Yi-Pin, F. Cheng y H. Di, «A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version),» *Military Medical Research*, vol. 7, nº 4, pp. 2-23, 2020.
- [11] N. Van Doremalen, D. H. Morris, M. G. Holbrook, A. Gamble, B. N. Williamson, A. Tamin, J. O. Lloyd-Smith y E. De Wit, «Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, pp. 1564-1567, 2020.
- [12] B. J. Bosch, R. Van der Zee, C. A. M. De Hann y P. J. M. Rottier, «The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: Structural and functional characterization of the fusion core complex,» *Journal of virology*, vol. 77, nº 16, pp. 8801-8811, 2003.
- [13] S. J. C. Grob, S. Cushman, C. Bär y T. Thum, «SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications,» *Journal of molecular and cellular cardiology*, vol. 144, pp. 47-53, 2020.

- [14] X. Zou, K. Chen, J. Zou, P. Han, J. Hao y Z. Han, «Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection,» *Nature public health emergency collection*, pp. 1-8, 2020.
- [15] K. Yuki, M. Fujiogi y S. Koutsogiannaki, «COVID-19 pathophysiology: A review,» *Clinical immunology*, vol. 215, pp. 1-7, 2020.
- [16] T. Yoshikawa, T. Hill, K. Li, C. J. Peters y T. C.-T. K., «Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells,» *Journal of virology*, vol. 83, nº 7, pp. 3039-3048, 2009.
- [17] N. Vabret, G. J. Britton, C. Gruber, S. Hedge, J. Kim, M. Kuksin, R. Levatovsky, L. Malle, A. Morerira, M. D. Park, L. Pia, E. Risson, M. Saffern, B. Salomé, M. E. Selvan, M. P. Spindler, J. Tan, V. Van der Heide, J. K. Gregory, K. Alexandropoulos, N. Bhardwaj, B. D. Brown, B. Greenbaum, Z. H. Gümüs, D. Homann, A. Horowitz, A. O. Kamphorst, M. A. Curotto de Lafaille, S. Mehandru, M. Merad y R. M. Samstein, «Immunology of COVID-19: Current state of the science,» *Immunity*, vol. 52, pp. 910-941, 2020.
- [18] Z. Feng, B. Diao, R. Wang, G. Wang, C. Wang, Y. Tan, L. Liu, C. Wang, Y. Liu, Y. Liu, Z. Yuan, L. Ren, Y. Wu y Y. Chen, «The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes,» *medRxiv*, pp. 1-18, 2020.
- [19] E. J. Giamarellos-Bouboulis, M. G. Netea, N. Rovina, N. Koulouris, C. Gogos y A. Koutsoukou, «Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure,» *Cell Host & Microbe*, vol. 27, pp. 992-1000, 2020.
- [20] M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel, A. Haverich, T. Welte, F. Laenger, A. Vanstapel, C. Werlein, H. Stark, A. Tzankov, W. W. Li, V. W. Li, S. J. Mentzer y D. Jonigk, «Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19,» *The New England Journal of Medicine*, pp. 1-9, 2020.
- [21] M. Wang, H. Hao, N. J. Leeper y L. Zhu, «Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives,» *AHA Journals*, vol. 38, nº 6, pp. 90-95, 2018.
- [22] Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger, M. Haberecker, R. Andermatt y A. S. Zinkernagel, «Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19,» *The Lancet*, vol. 395, nº 10234, pp. 1417-1418, 2020.
- [23] F. Jiang, L. Deng, L. Zhang, Y. Cai, C. W. Cheung y Z. Xia, «Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19),» *Journal of General Internal Medicine*, vol. 35, pp. 1545-1549, 2020.
- [24] M. Castella, M. Rajnik, A. Cuomo, S. C. Dulebohn y R. Di Napoli, «NCBI,» 18 mayo 2020. [En línea]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. [Último acceso: 23 junio 2020].
- [25] K. V. Da Costa, A. T. Lins Carnaúba, R. K. Wanderley, K. C. Lyra de Andrade, S. M. Ferreira y P. d. L. Menezes, «Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review,» *Brazilian Journal of otorhinolaryngology*, vol. 902, pp. 1-12, 2020.
- [26] w. Guan, Z. Ni, Y. Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, L. Liu, H. Shan, C. Lei, D. Hui, B. Du, B. Du, L. Li, G. Zeng, K. Y. Yuen, R. Chen, C. Tang, T. Wang, P. Chen, J. Xiang, S. Li, J.-l. Wang, Z. Liang, Y. Peng, L. Wei, Y. Liu, Y.-h. Hu, P. Peng, J.-m. Wang, J. Liu, Z. Chen, G. Li, Z. Zheng, S. Qiu, J. Luo, C. Ye, S. Zhu y N. Zhong, «Clinical

- characteristics of coronavirus disease 2019 in China,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, nº 18, pp. 1708-1720, 2020.
- [27] J. Xia, J. Tong, M. Liu, Y. Shen y D. Guo, «Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection,» *Journal of Medical Virology*, vol. 92, pp. 589-594, 2020.
- [28] L. J. Carter, L. V. Garner, J. W. Smoot, Y. Li, Q. Zhou, C. J. Saveson, J. M. Sasso, A. C. Gregg, D. J. Soares, T. R. Beskid, S. R. Jervey, J. Liu y C. Liu, «Assay techniques and test development for COVID-19 diagnosis,» *ACS central science*, vol. 6, pp. 591-605, 2020.
- [29] S. Woloshin, N. Patel y A. S. Kesselheim, «False negative test for SARS-CoV-2 infection - Challenges and implications,» *New England Journal of Medicine*, pp. 1-3, 2020.
- [30] Y. Wang, Y. Liu, L. Liu, X. Wang, N. Luo y L. Ling, «Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China,» *Journal of Infectious Diseases*, vol. 221, nº 11, pp. 1770-1774, 2020.
- [31] Y. Pan, H. Guan, S. Zhou, Y. Wang, Q. Li, T. Zhu, Q. Hu y L. Xia, «Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China,» *European Radiology*, vol. 30, pp. 3306-3309, 2020.
- [32] S. Salehi, A. Abedi, S. Balakrishnan y A. Gholamrezanezhad, «Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients,» *American Journal of Roentgenology*, vol. 215, nº 1, pp. 87-93, 2020.
- [33] F. Pan, T. Ye, P. Sun, S. Gui, B. Liang, L. Li, D. Zheng, J. Wang, R. L. Hesketh, L. Yang y C. Zheng, «Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19),» *Radiology*, vol. 295, pp. 715-721, 2020.
- [34] F. Juárez Hernández, M. P. García Benítez, A. M. Hurtado Duarte, J. P. Farías Contreras, R. R. Varela, L. E. Pensado Piedra, J. C. Gómez Penagos, A. P. Hernández Morales y R. Sotelo Robledo, «Federación Mexicana de Radiología e Imagen A.C.,» Marzo 2020. [En línea]. Available: <https://fmri.org.mx/wp/covid-19/>. [Último acceso: 27 Junio 2020].
- [35] T. P. Velavan y C. G. Meyer, «Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers,» *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 95, pp. 304-307, 2020.
- [36] F. Zeng, Y. Huang, Y. Guo, M. Yin, X. Chen, L. Xiao y G. Deng, «Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis,» *International Journal of Infectious Diseases*, pp. 1-28, 2020.
- [37] F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, Y. Wang, B. Song, X. Gu, L. Guan, Y. Wei, H. Li, X. Wu, X. Wu, J. Xu, S. Tu, Y. Zhang, H. Chen y B. Cao, «Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,» *Lancet*, Vols. %1 de %21054-1062, p. 395, 2020.
- [38] J. M. Sanders, M. L. Monogue, T. Z. Jodlowski y J. B. Cutrell, «Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review,» *JAMA*, vol. 323, nº 18, pp. 1824-1836, 2020.
- [39] W. Tang, Z. Cao, M. Han, Z. Wang, J. Chen, W. Sun, Y. Wu, W. Xiao, S. Liu, E. Chen, W. Chen, X. Wang, J. Yang, J. Lin, Q. Zhao, Y. Yan, Z. Xie, D. Li, Y. Yang, L. Liu, J. Qu, G. Ning, G. Shi y Q. Xie, «Hydroxychloroquine

- in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial,» *The BMJ*, vol. 369, pp. 1-11, 2020.
- [40] E. S. Rosenberg, E. M. Dufort, T. Udo, L. A. Wilberschied, J. Kumar, J. Tesoriero, P. Weinberg, J. Kirkwood, A. Muse, J. DeHovitz, D. S. Blog, B. Hutton, D. R. Holtgrave y H. A. Zucker, «Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State,» *JAMA*, vol. 323, n° 24, pp. 2493-2502, 2020.
- [41] W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng, S. J. Peacock y H. C. Prescott, «Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review».
- [42] B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, J. Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, J. Xiang, T. Yu., T. Bai, X. Xie, L. Zhang, C. Li, Y. Yuan, H. Chen, H. Li, H. Huang, S. Tu, F. Gong, Y. Liu, Y. Wei, C. Dong, F. Zhou, X. Gu, J. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, H. Li, L. Shang, K. Wang, K. Li., X. Zhou, X. Dong, Z. Qu, S. Lu, X. Hu, S. Ruan, S. Luo, J. Wu, L. Peng, F. Cheng, L. Pan, J. Zou, C. Jia, J. Wang, X. Liu, S. Wang, X. Wu, Q. Ge, J. He, H. Zhan, F. Qiu, L. Guo, C. Huang, T. Jaki, F. G. Hayden, P. W. Horby, D. Zhang y C. Wang, «A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19,» *New England Journal of Medicine*, vol. 382, n° 19, pp. 1787-1799, 2020.
- [43] D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang, Z. Cheng, Y. Xiong, Y. Zhao, Y. Li, X. Wang y Z. Peng, «Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China,» *JAMA*, vol. 323, n° 11, pp. 1061-1069, 2020.
- [44] J. D. Goldman, D. C. Lye, D. S. Hui, K. M. Marks, R. Bruno, R. Motejano, C. D. Spinner, M. Galli, M.-Y. Ahn, R. G. Nahass, Y.-S. Chen, D. SenGupta, R. H. Hyland, D. Phil, A. O. Osinusi, H. Cao, C. Blair, X. Wei, A. Gaggar, D. M. Brainard, W. J. Towner, J. Muñoz, K. M. Mullane, F. M. Marty, K. T. Tashima, G. Diaz y A. Subramanian, «Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe covid-19,» *The New England Journal of Medicine*, pp. 1-11, 2020.
- [45] J. H. Beigel, K. M. Tomashek, L. E. Dodd, A. K. Mehta, B. S. Zingman, A. C. Kalil, E. Hohmann, H. Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R. W. Finberg, K. Dierberg, V. Tanson, L. Hsieh, T. F. Patterson, R. Paredes, D. A. Sweeney, W. R. Short, G. Touloumi, D. C. Lye, N. Ohmagari, M. Oh, G. M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fätkenheuer, M. G. Kortepeter, R. L. Atmar, C. B. Creech, J. Lundgren, A. G. Babiker, S. Pett, J. D. Neaton, T. H. Burgess, T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak y H. C. Lane, «Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report,» *The New England Journal of Medicine*, pp. 1-12, 2020.
- [46] J. Grein, N. Ohmagari, D. Shin, G. Diaz, E. Asperges, A. Castagna, T. Feldt, G. Green, M. L. Green, F. X. Lescure, E. Nicastri, R. Oda, K. Yo, E. Quiros-Roldan, A. Studemeister, J. Redinski, S. Ahmed, J. Bernett, D. Chelliah, D. Chen, S. Chihara, S. H. Cohen, J. Cunningham, A. D'Arminio Monforte, S. Ismail, H. Kato, G. Lapadula, E. L'Her, T. Maeno, S. Majumder, M. Massari, M. Mora-Rillo, Y. Mutoh, D. Nguyen, E. Verweij, A. Zoufaly, A. O. Osinusi, A. DeZure, Y. Zhao, L. Zhong, A. Chokkalingam, E. Elboudwarej, L. Telep, L. Timbs, I. Henne, S. Sellers, H. Cao, S. K. Tan, L. Winterbourne, P. Desai, R. Mera, A. Gaggar, R. P. Myers, D. M. Brainard, R. Childs y T. Flanigan, «Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, n° 24, pp. 2327-2336, 2020.
- [47] J.-F. Rossignol, «Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus,» *Journal of Infection and Public Health*, vol. 9, pp. 227-230, 2016.

- [48] L. Caly, J. D. Druce, M. G. Catton, D. A. Jans y K. M. Wagstaff, «The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro,» *Antiviral Research*, vol. 178, nº 104787, 2020.
- [49] C. Shen, Z. Wang, F. Zhao, Y. Yang, J. Li, J. Yuan, F. Wang, D. Li, M. Yang, L. Xing, J. Wei, H. Xiao, Y. Yang, J. Qu, L. Qing, L. Chen, Z. Xu, L. Peng, Y. Li, H. Zheng, F. Chen, K. Huang, Y. Jiang, D. Liu, Z. Zhang, Y. Liu y L. Liu, «Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma,» *JAMA*, vol. 323, nº 16, pp. 1582-1589, 2020.
- [50] L. Li, W. Zhang, Y. Hu, X. Tong, S. Zheng, J. Yang, Y. Kong, L. Ren, Q. Wei, H. Mei, C. Hu, C. Tao, R. Yang, J. Wang, Y. Yu, Y. Guo, X. Wu, Z. Xu, L. Zeng, N. Xiong, L. Chen, J. Wang, N. Man, Y. Liu, H. Xu, E. Deng, X. Zhang, C. Li, C. Wang, S. Su, L. Zhang, J. Wang, Y. Wu y Z. Liu, «Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19 A randomized clinical trial,» *JAMA*, pp. E1-E10, 2020.
- [51] A. Gharbharan, C. C. Jordans, C. Geurtsvankessel, J. G. Den Hollander, F. Karim, F. P. Mollema, J. E. Stalenhoef-Schukken, A. Dofferhoff, I. Ludwig, A. Koster, R.-J. Hassing, J. C. Bos, G. R. Van Pottelberge, I. N. Vlasveld, H. S. Ammerlaan, E. M. Van Leeuwen-Segarceanu, J. Miedema, M. Van der Eerden, G. Papagergiou, P. t. Boekhorst, F. H. Swaneveld, P. D. Katsikis, Y. Mueller, N. M. Okba, M. P. Koopmans, B. H. Haagmans, C. Rokx y B. J. Rijnders, «Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial,» *MedRxiv*, pp. 1-16, 2020.
- [52] C. D. Russell, J. E. Millar y J. K. Baillie, «Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury,» *The Lancet*, vol. 395, pp. 473-475, 2020.
- [53] C. Wu, X. Chen, Y. Cai, J. Xia, X. Zhou, S. Xu, H. Huang, L. Zhang, X. Zhou, C. Du, Y. Zhang, J. Song, S. Wang, Y. Chao, Z. Yang, J. Xu, X. Zhou, D. Chen, W. Xiong, L. Xu, F. Zhou, J. Jiang, C. Bai, J. Zheng y Y. Song, «Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China,» *JAMA Internal Medicine*, vol. 180, nº 7, pp. 934-943, 2020.
- [54] Z. Yang, J. Liu, Y. Zhou, X. Zhao, Q. Zhao y J. Liu, «The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis,» *Journal of Infection*, vol. 81, pp. 13-20, 2020.
- [55] P. Horby, W. S. Lim, J. Emberson, M. Mafham, J. Bell, L. Linsell, N. Staplin, C. Brightling, A. Ustianowski, E. Elmahi, B. Prudon, C. Green, T. Felton, D. Chadwick, K. Rege, C. Fegan, L. C. Chappell, S. N. Faust, T. Jaki, K. Jeffery, A. Montgomery, K. Rowan, E. Juszczak, J. K. Baillie, R. Haynes y M. J. Landray, «Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - Preliminary report,» *MedRxiv*, pp. 1-20, 2020.
- [56] M. Levi, J. Thachil, T. Iba y J. H. Levy, «Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19,» *The Lancet*, vol. 7, pp. 438-440, 2020.
- [57] N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li y Z. Sun, «Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy,» *J Thromb Haemost*, vol. 18, pp. 1094-1099, 2020.
- [58] National Institutes of Health, «Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines,» National Institutes of Health, 17 Julio 2020. [En línea]. Available: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. [Último acceso: 18 Julio 2020].

- [59] American society of hematology, «American society of hematology,» American society of hematology, 23 junio 2020. [En línea]. Available: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>. [Último acceso: 18 Julio 2020].
- [60] M. Marietta, W. Ageno, A. Artoni, E. De Candia, P. Gresele, M. Marchetti, R. Marcucci y A. Tripodi, «COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET),» *Haemostasis and thrombosis*, pp. 1-3, 2020.
- [61] T. Liu, J. Zhang, Y. Yang, H. Ma, Z. Li, J. Zhang, J. Cheng, X. Zhang, Y. Zhao, Z. Xia, L. Zhang, G. Wu y J. Yi, «The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019,» *MedRxiv*, pp. 1-24, 2020.
- [62] R. Capra, N. De Rossi, F. Mattioli, G. Romanelli, C. Scarpazza, M. P. Sormani y S. Cossi, «Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia,» *European Journal of Internal Medicine*, pp. 1-25, 2020.
- [63] C. Salvarani, M. Constantini, F. Boni, G. Dolci, N. Facciolongo, M. Massari, P. Bruzzi, S. Cavuto, D. F. Merlo, L. Boni, F. Cantini, A. Genazzani y A. M. Marata, «Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali,» 19 Julio 2020. [En línea]. Available: <https://www.simit.org/formazione/protocolli-covid-19/48-uno-studio-randomizzato-multicentrico-in-aperto-per-valutare-l-efficacia-della-somministrazione-precoce-del-tocilizumab-tcz-in-pazienti-affetti-da-polmonite-da-covid-19-rct-tcz-covid-19>. [Último acceso: 19 Julio 2020].
- [64] C. Scheinecker, J. Smolen, U. Yasothan, J. Stoll y P. Kirkpatrick, «Tocilizumab,» *Nature reviews*, vol. 8, pp. 273-274, 2009.
- [65] NIH, «ClinicalTrials.gov,» U.S. National Library of Medicine, 19 Julio 2020. [En línea]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=tocilizumab&draw=1&rank=5#rowId4>. [Último acceso: 19 Julio 2020].

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE _____

AFILIACION _____ EDAD ____ AÑOS

SEXO 1.-(H) 2.-(M) PESO _____ KG

COMORBILIDADES: 1-HIPERTENSIÓN 2-DIABETES 3-OBESIDAD 4-EPOC

5- OTRAS: _____

PRUEBA PCR-SARS-COV-2: 1.- (POSITIVO) 2.-(NEGATIVO) 3.- (SE DESCONOCE)

FR _____ RPM FIO2 _____% SO2 _____% INDICE ROX _____ PUNTOS

TAC TORAX: FECHA ____/____/____ HALLAZGOS ____/25 PUNTOS ESCALA INER

MANEJO VENTILATORIO INICIAL: 1. (PUNTAS NASALES) 2. (MASCARILLA)
3. (MASCARILLA RESERVORIO)

LABORATORIOS INICIALES:

LEUCOCITOS _____ X10 ³ /μL	LINFOCITOS _____ X10 ³ /μL	NEUTROFILOS _____ X10 ³ /μL
HEMOGLOBINA _____ g/dL	HEMATOCRITO _____ %	PLAQUETAS _____ X10 ³ /μL
AST _____ UI/L	ALT _____ UI/L	BILIRRUBINA TOTAL _____ UI/L
ALBUMINA _____ g/dL	PCR _____ mg/dL	PROCALCITONINA _____ μg/mL
VSG _____ mm/h	DIMERO D _____ μg/mL	FIBRINOGENO _____ mg/dL
FERRITINA _____ mg/Dl	CREATININA	

DOSIS TOCILIZUMAB: 1.- (400 MG, VÍA INTRAVENOSA, DOSIS ÚNICA)

2.- (600 MG, VÍA INTRAVENOSA, DOSIS ÚNICA)

LABORATORIOS CONTROL:

LEUCOCITOS _____ X10 ³ /μL	LINFOCITOS _____ X10 ³ /μL	NEUTROFILOS _____ X10 ³ /μL
HEMOGLOBINA _____ g/dL	HEMATOCRITO _____ %	PLAQUETAS _____ X10 ³ /μL
AST _____ UI/L	ALT _____ UI/L	BILIRRUBINA TOTAL _____ UI/L
ALBUMINA _____ g/dL	PCR _____ mg/dL	PROCALCITONINA _____ μg/mL
VSG _____ mm/h	DIMERO D _____ μg/mL	FIBRINOGENO _____ mg/dL
FERRITINA _____ mg/Dl	CREATININA	

INTUBACIÓN OROTRAQUEAL: 1.- (SI) 2.- (NO)

DESENLACE: 1.-(ALTA) 2.-(DEFUNCIÓN)