



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA .

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

HOSPITAL SAN ANGEL INN UNIVERSIDAD .

“ASOCIACION DE TOCILUZIMAB EN LA PROGRESION DE ENFERMEAD POR SARS COV 2. EN

PACIENTES CON ENFERMEDAD DE COVID 19 , INGRESADOS A LA UNIDAD DE TERAPIA

INTENSIVA EN HOSPITAL SAN ANGEL INN UNIVERSIDAD.”

TESIS DE POSGRADO.

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA:

EN MEDICINA CRITICA.

PRESENTA :

MANUEL NAVA ARREDONDO .

ASESOR DE TESIS .

MIJAIL FRIAS ABRAHIMOV

NANCY ALVA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA CRITICA DEL HOSPITAL SAN ANGEL INN

UNIVERSIDAD.

CD. MX. 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE DE CONTENIDO.

1. INTRODUCCION.....	5.
2. ANTECEDENTES.....	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
4. JUSTIFICACION.....	27
5. HIPOTESIS	28
6. METODOLOGIA.....	29.
7. RESULTADOS.....	33.
8. DISCUSION.....	47.
9. CONCLUSION.....	48
10. BIBLIOGRAFIA.....	49

AGRADECIMIENTOS.

A mi familia

A mis compañeros del Hospital San Angel Inn Universidad.

A mis docentes : Dr. Mijail , Dra Santana , Dr.Pedraza y Dr Valles.

DEDICATORIA.

A mi Madre por darme la perseverancia , a mi padre por darme el valor , a mi hermano por darme las bases

A Damarix por su paciencia y apoyo.

A mis compañeros , por la confianza depositada en mi , y la hermandad generada.

A el Dr. Mijail, por su invaluable tiempo , y gran apoyo..

Al Hospital San Angel Inn Universidad , por regalarme la mejor oportunidad de mi vida

Para crecer en lo humano y en lo profesional.

A Dios , por nunca dejarme caer .

1.INTRODUCCION

INTRODUCCION. Diversos tratamientos han sido empleados frente al SARS COV2 , sin embargo la utilización de DEXAMETASONA ha sido el único identificado para mostrar mejoría clínica Hay cada vez más pruebas de que en pacientes críticos, hay características de hiperinflamación, que consisten en proteína C reactiva en suero (PCR) elevada, procalcitonina (PCT), dímero D e hiperferritinemia. Estos hallazgos sugieren un papel posiblemente crucial de una tormenta de citoquinas en la fisiopatología de COVID-19. Debido a sus propiedades antiinflamatorias, tocilizumab ha sido utilizado ante la emergencia sanitaria frente a SARS CoV 2.

JUSTIFICACION. Realizar este trabajo va a permitir apreciar la asociación entre la estancia y desenlace de Unidad de Cuidados criticos en pacientes con enfermedad por Covid – 19 y asi poder predecir e incidir de ser posible el uso de TOCILUZIMAB como base en el tratamiento . En un futuro, de ser posible, con la identificación temprana de los pacientes graves, las maniobras y tratamiento instaurados, se logrará disminuir los días de estancia en terapia intensiva, estancia intrahospitalaria,

días asociados a ventilador, y en conclusión todo lo relacionado con los gastos en salud que esto pudiera generar.

OBJETIVOS. Determinar los días de ventilación y desenlace en pacientes ingresados por SARS CoV 2 , con uso de Tocilizumab.

MATERIAL Y METODOS. Se trata de un estudio de corte transversal, retrospectivo y descriptivo. Incluyó a 48 pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva, diagnosticados con enfermedad por COVID-19, en el Hospital San Ángel Inn Universidad; en los cuales, una vez seleccionados los pacientes se llevo a cabo la recolección de la base de datos, estableciendo parámetros demográficos y determinando variables estadísticas como su distribución en la curva de normalidad, determinándose la media y desviación estándar, en variables continuas, posterior a lo cual se llevó a cabo como medida de asociación, un análisis de dispersión mediante la prueba de Shapiro Wilk, y una prueba de hipótesis U de Man Whitney para reducir los errores estadísticos.

RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 36 pacientes, de los cuales 29 (80.6%) fueron hombres, mujeres 7 (19.4%), la mediana de edad de los pacientes fue 63 (RIC 48-71), la media de IMC 28 (± 5.1), todos los pacientes tenían PCR positiva para COVID 19, la mortalidad fue en 16 pacientes (44.4%), se les administró tocilizumab a 23 (63.9%) pacientes, y metilprednisolona 14 (38.9%), Los resultados se sometieron a un análisis multivariado de regresión binaria logística, ajustado para las variables con significancia clínica y estadística.

La significancia estadística se establecerá como una $p < 0.05$ o $< 5\%$.

CONCLUSION.

Mediante los criterios de este estudios , se observa asi mismo los pacientes sometidos a utilizacio de Metilprednisolona una mortalidad de 43.7% con dosis media de 255 miligramos . Con el uso de tociluzimab se observo una asociacion con las disminucion de reactivos inflamatorios con valor medio de ferretina de 2206 al ingreso , y valor medio de ferretina de 1000 al egreso , no asi con disminucion en los dias libres de ventilacion y mortalidad.

2. ANTECEDENTES .

INTRODUCCION.

El COVID-19 (enfermedad por coronavirus-2019), ha provocado el estallido de una pandemia mundial, que hasta el momento ha causado más de 4,5 millones de muertes confirmadas(1). Que en la actualidad El brote generalizado de la infección por SARS-CoV-2, asociado al consecuente síndrome COVID-19, representa en la actualidad la emergencia sanitaria más grande a nivel mundial (2). El 30 de enero de 2020, la OMS declaró el brote de COVID-19 como la sexta emergencia de salud pública de importancia internacional, después del H1N1 (2009), la poliomielitis (2014), el ébola en África occidental (2014), el zika (2016) y el ébola en el República Democrática del Congo (2019). Por lo tanto, los trabajadores de la salud, los gobiernos y el público deben cooperar a nivel mundial para evitar su propagación (3). El 11 de febrero del 2020 la organización mundial de la salud anuncio un nuevo nombre de la enfermedad epidémica causada por 2019-nCoV: enfermedad por coronavirus (COVID-19). En cuanto al virus en sí, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus ha renombrado el anteriormente denominado provisionalmente

2019-nCoV como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

(4). SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo que pertenece al género Betacoronavirus (5).

El análisis filogenético reveló que el SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado (88–89 % de similitud) con dos coronavirus similares al SARS derivados de murciélagos, a saber, bat-SL-CoVZC45 (número de acceso de GenBank MG772933.1) y bat-SL-CoVZXC21 pero está más alejado del SARS-CoV (~79 % de similitud) y del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (~50 % de similitud) (6). Iniciando probablemente con hallazgos de las investigaciones genómicas y la presencia de algunos murciélagos y animales vivos en el mercado de mariscos de Wuhan, el SARS-CoV-2 puede haberse originado a partir de murciélagos o excrementos de murciélagos asociados con materiales contaminados en el mercado o la región circundante (7). Con una característica de rápida propagación entre la población, Según las observaciones de los datos del brote temprano en China continental del 10 al 24 de enero de 2020, la tendencia de una incidencia creciente sigue en gran medida un crecimiento exponencial, y se

estimó que el número reproductivo básico medio (R_0) oscilaba entre 2,24 [95% intervalo de confianza (IC) 1,96–2,55] a 3,58 (IC 95% 2,89–4,39), asociado con aumentos de dos a ocho veces en la tasa de notificación (8). Con una estimación actual del período medio de incubación de la COVID-19 es de 6,4 días, con un rango de 2,1 días a 11,1 días (percentil 2,5 a 97,5) , con transmisión asintomática potencial.(9). Se encontro que los pacientes eran adultos mayores de 18 años y el sexo masculino constituía el 61,9% de los pacientes (n = 172).

Un estudio reciente en Beijing informó que 2 de los 13 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 eran niños de entre 2 y 15 años (10). **En cuando factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de manera grave se ha encontrado entre los pacientes adultos, la enfermedad cardiovascular y la hipertensión fueron las enfermedades subyacentes más frecuentes, seguidas de la diabetes mellitus** (11). Los rasgos fenotípicos de esta infección van desde la ausencia total de síntomas, pasando por manifestaciones clínicas leves y moderadas (fiebre, tos, astenia, síntomas neurológicos como cefalea y mareos), hasta una neumonía grave

que puede derivar en insuficiencia pulmonar, insuficiencia respiratoria aguda. síndrome de angustia (SDRA), y finalmente la muerte (12). Presentando diferentes características entre el cuadro clínico siendo el síntoma mas común (92,8 %; n = 258), seguida de tos (69,8 %; n = 194), disnea (34,5 %; n = 96), mialgia (27,7 %; n = 77), cefalea (7,2 %; n = 20) y diarrea (6,1%; n = 17). Se observó rinorrea en solo el 4,0 % [4], dolor de garganta en el 5,1 % y faringalgia en el 17,4 % de los pacientes. (3,11,12). Las principales características fisiopatológicas de la COVID-19 grave están impulsadas por una respuesta inflamatoria aguda que promueve daño alveolar difuso, infiltrados inflamatorios y trombosis microvascular (13). Los hallazgos radiológicos de la neumonía por SARS-CoV-2 son variables. Más del 75% de los pacientes presentaban afectación pulmonar bilateral y también era común la afectación multilobular (71%) . La opacidad en vidrio deslustrado (GGO) fue el hallazgo más común de la tomografía computarizada (TC) de tórax (14). Con respecto a las causas de expresiones clínicas tan diferentes, las interacciones complejas entre el virus y las características individuales del sistema inmunitario del huésped desempeñan un papel crucial (15).

En cuanto al papel inmunológico del virus SARS CoV 2 , se encuentra una expresión de proteína S la cual se une específicamente al receptor de angiotensina de la membrana celular , expresada densamente por células epiteliales de las vías respiratorias, células epiteliales alveolares y macrófagos pulmonares (16). De hecho, la glicoproteína S incluye una subunidad S1 dirigida a las células infectadas y una S2 que es responsable del proceso de fusión entre el SARS-CoV-2 y la membrana plasmática de la célula huésped.(15, 16, 17). Una vez que penetra en las células huésped, el ARN monocatenario del SARS-CoV-2 es reconocido por el receptor endosomal toll-like 7 (TLR7) de modo que existe una replicación de ARN del virus (18). Posterior se insertan dentro del complejo de membrana, donde las proteínas esenciales del SARS-CoV-2 se generando la formación de vesículas que contienen partículas virales maduras, y son exocitados (19). Los sujetos infectados asintomáticos, así como los pacientes que se quejan de una enfermedad leve, desarrollan una respuesta inmunitaria eficaz mediada por linfocitos T y B siendo lo contrario en pacientes con infección grave (15). Se genera la expresión de células

T CD4+, también las células T CD8+ experimentan una expansión significativa tras la infección por SARS-CoV-2, y tanto los linfocitos T CD4+ como los CD8+ sintetizan la proteína antiviral interferón- γ .(20). el posible predominio y persistencia de vías inmunes innatas puede impulsar el desarrollo y amplificación de un estado hiperinflamatorio, sostenido por una liberación masiva de citoquinas. y quimiocinas.(21). La tormenta de citoquinas a menudo ocurre en los casos más graves de COVID-19 y se asocia con linfopenia responsable de respuestas inmunes dependientes de células T y B defectuosas, eliminación viral ineficaz y destrucción de tejidos inflamados (20, 22). La tormenta de citocinas se caracteriza por la sobreexpresión de múltiples citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento como interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), inducida por interferón γ . proteína 10 (IP-10), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) (figura 1). (23). Estos mecanismos inmunológicos ineficientes y dañinos pueden estar asociados con linfopenia y activación de vías aberrantes de inmunidad innata y adaptativa. Con respecto a la

linfopenia, se ha sugerido que en pacientes críticos con COVID-19, la depleción de linfocitos puede ocurrir como resultado tanto de la apoptosis como de la piroptosis.

(24). La linfopenia inducida por el SARS-CoV-2 se caracteriza por una cantidad significativamente menor de células auxiliares T de memoria y linfocitos T reguladores, y estos rasgos patológicos contribuyen a dar forma a la respuesta inmunitaria desregulada que tiene lugar en pacientes graves con COVID-19 (25).

En este sentido, se ha informado que el SARS-CoV-2 puede desencadenar un compromiso de linfocitos T CD4+ hacia un linaje Th1 patógeno, destacado por sobreproducción de IL-6 y GM-CSF (26).

En comparación con los virus de la influenza y la parainfluenza, se sabe que los coronavirus son capaces de provocar la liberación de mayores cantidades de IL-6 de las células epiteliales humanas (27). De hecho, la IL-6 es una citocina pleiotrópica que contribuye a estimular la producción de la proteína C reactiva (PCR) de fase aguda, a alterar la respuesta anticoronavirus mediada por células Th1, a inhibir las acciones fisiológicas de las células citotóxicas CD8+ y al asesino natural (NK), así como para promover la diferenciación de los linfocitos Th17 (28).

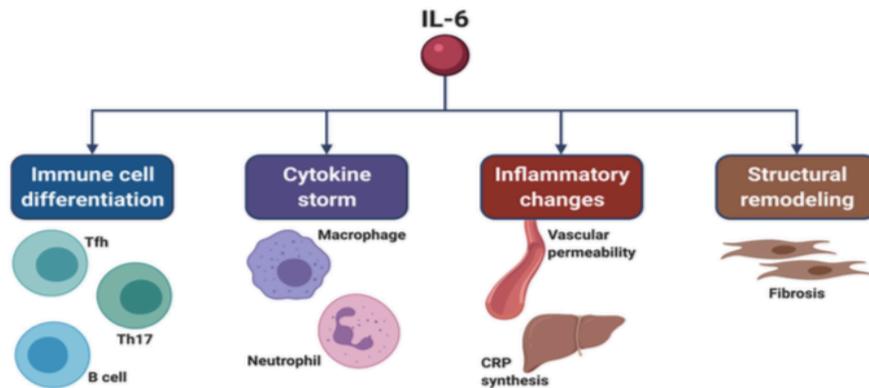


Figure 2. Pleiotropic actions of IL-6, which targets many cell types and tissue districts. IL-6 promotes the differentiation of B

Figura 1. Diferenciación celular relacionada con la expresión de IL – 6 . .

Los hallazgos de laboratorio en pacientes críticos (por ejemplo, leucopenia, linfopenia, leucocitosis, dímero D elevado, lactato deshidrogenasa y ferritina, procalcitonina normal o baja) son inicialmente modestos y similares a aquellos con enfermedad más leve, aunque el nivel de procalcitonina puede ser más elevado y linfopenia más profunda en pacientes críticos (29).

Los altos niveles de hepcidina causan una mayor internalización de las moléculas de ferroportina transportadora de hierro en las membranas celulares, lo que inhibe la liberación de las reservas de hierro y conduce a la anemia de la enfermedad crónica.¹² La inducción del transportador de zinc Zip14 por IL-6 en el hígado

aumenta la absorción de zinc en los hepatocitos, resultando en hipozincemia.¹³ La IL-6 en la médula ósea promueve la maduración de los megacariocitos, lo que conduce a la producción de plaquetas.¹⁴ Estos cambios en la fase aguda, los niveles de proteína sérica y los recuentos de glóbulos rojos y plaquetas se utilizan de hecho en la práctica clínica para el diagnóstico y la evaluación de la gravedad de la inflamación. (30).

Hay cada vez más pruebas de que en pacientes críticos, hay características de hiperinflamación, que consisten en proteína C reactiva en suero (PCR) elevada, procalcitonina (PCT), dímero D e hiperferritinemia. Estos hallazgos sugieren un papel posiblemente crucial de una tormenta de citoquinas en la fisiopatología de COVID-19.

Los biomarcadores de laboratorio para pronosticar la gravedad de COVID-19 son esenciales en una pandemia, porque la asignación de recursos debe planificarse cuidadosamente, especialmente en el contexto de la preparación del soporte respiratorio. En general, el grado de elevación de las citocinas y los marcadores de inflamación se correlacionan con la gravedad del síndrome clínico. La elevación

dramática de IL-6 es un hallazgo de apoyo para el diagnóstico de SARS COV-19 (30).

En un estudio, también encontramos que un dímero D elevado se asoció con un aumento del mal resultado, especialmente la mortalidad y el COVID-19 grave. Este hallazgo respalda la hipótesis de que la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) podría inducir la disfunción del sistema hemostático, lo que lleva a un estado hipercoagulable, una condición que comúnmente encontramos en la sepsis. (31). La evidencia reciente de disección de patología pulmonar ha mostrado oclusión y formación de microtrombosis en pequeños vasos pulmonares de pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

51 Sin embargo, la etiología del nivel elevado de dímero D en suero es multifactorial y queda por establecer el valor de corte óptimo del dímero D elevado en pacientes con COVID-19. Está claro que la coagulopatía asociada a COVID-19 merece un énfasis distinto y un tratamiento especial. De acuerdo con la directriz de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). Los pacientes con COVID-19 con niveles marcadamente elevados de dímero D pueden requerir hospitalización, a

pesar de la gravedad de la presentación clínica. En ausencia de contraindicaciones, se recomienda una dosis profiláctica de un anticoagulante para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19. (31).

Actualmente, una cantidad considerable de pacientes con COVID-19 está experimentando neumonía intersticial severa, posiblemente terminando con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y sistémica en Síndrome de respuesta inflamatoria (SIRS). Esta forma grave de COVID-19 comparte varias características clínicas y de laboratorio con las cuatro entidades mencionadas anteriormente y actualmente incluidas en la definición de "síndromeshiperferritinémicos ". Este concepto puede guiar y apoyar las opciones terapéuticas ya que todas estas entidades responden a un enfoque similar que consiste en agentes inflamatorios e inmunomoduladores como glucocorticoides, Ig IV, ciclosporina, inhibición de IL-1 e IL-6 [1 , 2] La plasmaféresis o el bloqueo de IL-18 también pueden considerarse (32).

Hasta el momento, no ha habido un tratamiento efectivo de COVID-19. Varios posibles candidatos a fármacos, incluidos lopinavir/ritonavir (Kaletra®), análogos de nucleósidos, inhibidores de la neuraminidasa, remdesivir, umifenovir (Arbidol®), inhibidores de la síntesis de ADN (comotenofovir disoproxilo y lamivudina), cloroquina y medicinas tradicionales chinas (como las cápsulas de ShuFeng JieDu o Lianhua Qingwen). Según informes recientes , >85% de los pacientes recibieron agentes antivirales, incluidos oseltamivir (75 mg cada 12 h por vía oral), ganciclovir (0,25 g cada 12 h por vía intravenosa) y lopinavir/ritonavir comprimidos (400/100 mg dos veces al día por vía oral). Se recetaron antibióticos empíricos al 90 % de los pacientes en tres informes. (32, 33, 34) .

Un metaanálisis reciente confirmó la eficacia de la terapia con esteroides en el manejo de pacientes con neumonía por COVID-19, pero aún no tenemos una indicación definitiva sobre una molécula estándar de oro o una dosis específica(35).

Siendo el estudio RECOVERY el que demostró a favor de la administración de dexametasona (DEX) en pacientes con COVID-19 con afectación pulmonar grave redujo el riesgo de mortalidad en comparación con la atención habitual(36) .

el metanálisis más reciente y realizado de forma más rigurosa, publicado por el grupo Cochrane¹², informó un riesgo relativo de mortalidad de 0,58 (IC del 95 %, 0,40-0,84) asociado con el uso de corticosteroides para la NAC grave. No hubo evidencia de beneficio en pacientes con NAC no grave (cociente de riesgos, 0,95; IC del 95 %, 0,45-2,00). A pesar de la mejora de la mortalidad informada en pacientes con NAC grave, es de vital importancia que los médicos comprendan las limitaciones de la base de evidencia para los glucocorticoides en NAC y cómo los metanálisis no han criticado adecuadamente los estudios incluidos. Quizás aún más importante, los médicos deben ser conscientes de que no hay evidencia creíble de mejores resultados en pacientes con NAC no grave (37). El ensayo RECOVERY proporciona evidencia de que el tratamiento con dexametasona a una dosis de 6 mg una vez al día durante un máximo de 10 días reduce la mortalidad a los 28 días en pacientes con Covid-19 que reciben asistencia respiratoria. No encontramos ningún beneficio (y la posibilidad de daño) entre los pacientes que no requirieron oxígeno. Antes de la finalización del ensayo, muchas pautas de tratamiento de Covid-19 indicaron que el uso de glucocorticoides estaba contraindicado o no

recomendado.¹⁸ La dexametasona está en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud y está fácilmente disponible en todo el mundo a bajo costo.

Recordar el papel fundamental en el proceso de inflamación, como base en el tratamiento de SARS CoV 2, la tormenta de citoquinas, con mayor importancia la IL-6 la cual transmite señales inflamatorias de lesiones infectadas o lesionadas a otras partes del cuerpo para generar protección ante eventos emergentes. Hay muchas citoquinas que están involucradas y regulan la inflamación, pero la IL-6 es la más importante para mediar en la inflamación sistémica. La función clínica de la IL-6 se descubrió primero al observar y examinar a pacientes con mixoma cardíaco.⁽³⁷⁾.

Parte importante de la utilización de cuerpos monoclonales como tratamiento para SARS CoV 2, es la inhibición a la IL-6 inhibe, la cual actúa sobre las respuestas antivirales dependientes de las células Th1 y altera las funciones de las células T CD8+ citotóxicas y asesinas naturales. De hecho, la sobreexpresión de IL-6 parece estar asociada con un bajo número de linfocitos T CD4+ y CD8+.

Entre los bloqueadores de IL-6R, el anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG1k tocilizumab ejerce sus efectos farmacológicos al interactuar con el epítipo de unión de IL-6 de IL-6R, evitando así la unión de IL-6 e inhibiendo y con ello su señalización ,

Debido a sus propiedades antiinflamatorias, tocilizumab ha sido aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil sistémica.

Tocilizumab se caracteriza por un perfil farmacocinético no lineal, y este fármaco tiene una vida media relativamente larga, que oscila aproximadamente entre 5 y 12 días. En pacientes con artritis reumatoide, el tocilizumab se usa comúnmente por vía intravenosa en dosis de 4 mg/kg u 8 mg/kg cada cuatro semanas.

Los efectos secundarios y reacciones adversas informados con mayor frecuencia incluyen infecciones, náuseas, ulceraciones en la boca, dolor abdominal, gastritis, hipertensión y dolor de cabeza. Con respecto a las interacciones farmacológicas, tocilizumab inhibe la regulación a la baja del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) inducida por la IL-6 . Por lo tanto, estos aspectos farmacológicos deben tenerse muy en cuenta cuando se utiliza tocilizumab de forma concomitante con

otros fármacos metabolizados por el complejo enzimático CYP, como warfarina, ciclosporina, teofilina y fenitoína .(37,38,39,40).

Según Perrone et al., autores del ensayo prospectivo multicéntrico TOCIVID-19 de brazo único, diseñado como un estudio de fase 2 y ensayo prospectivo multicéntrico TOCIVID-19, diseñado como un estudio de fase 2 y que inscribió alrededor de de 300 pacientes con COVID-19, tocilizumab disminuyó la tasa de mortalidad a los 30 días (41). Una investigación observacional realizada por Price et al. en Price et al. en 239 pacientes con COVID-19 indicó que tocilizumab prolongó la supervivencia general, mejoró la oxigenación y disminuyó los niveles de biomarcadores inflamatorios (42) . Otro estudio retrospectivo de casos y controles, realizado por Potere et al. en pacientes consecutivos con COVID-19 con neumonía, hiperinflamación e hipoxemia, demostró que, en comparación con el tratamiento estándar, la terapia adicional con tocilizumab redujo la mortalidad y disminuyó el riesgo de progresión de enfermedad grave a crítica (43) .

Además, una revisión sistemática y metanálisis realizada por Berardicurti et al., que incluyó 22 estudios y 1520 personas tratadas con tocilizumab, mostró que los

sujetos en tratamiento con este fármaco se caracterizaron por una menor mortalidad, en comparación con la mortalidad general observada en pacientes graves. Pacientes con COVID-19 (44). Otra investigación retrospectiva, realizada por Campochiaro et al. en 65 pacientes gravemente enfermos con COVID-19 con estado hiperinflamatorio, indicó que después de 28 días de tratamiento, tocilizumab no indujo ninguna mejora en los resultados clínicos ni en la tasa de mortalidad, en comparación con la terapia estándar. (45) .

Lan et al., quienes examinaron 7 estudios retrospectivos referentes a 592 adultos con COVID-19 grave, subdivididos en 240 sujetos pertenecientes al grupo de tocilizumab, y 352 asignados al brazo de control [15]. La mortalidad por todas las causas fue ligeramente inferior en el grupo de tocilizumab (16,3 %) en comparación con el grupo de control (24,1 %). Sin embargo, tal diferencia no alcanzó el umbral de significación estadística . Además, la necesidad de ventilación mecánica y el riesgo de ingreso en la UCI fueron similares en los dos grupos. Por lo tanto, los autores concluyeron que la evidencia actualmente disponible no respalda el uso

terapéutico de tocilizumab en COVID-19, ya que este fármaco no parece proporcionar ningún beneficio adicional con respecto a los resultados clínicos.

En cuatro publicaciones recientes en el New England Journal of Medicine, se informaron resultados discordantes y se generaron más dudas sobre la eficacia terapéutica de tocilizumab en pacientes con COVID-19. En el primero, Stone et al. inscrito en un ensayo aleatorizado controlado con placebo de 243 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 e hiperinflamación pulmonar.(46,47). Sin embargo, en el ensayo (estudio COVACTA) realizado en pacientes con neumonía grave por COVID-19, Rosas et al. no encontró ninguna diferencia con respecto a los resultados analizados en 294 sujetos en tratamiento con tocilizumab y en 144 individuos aleatorizados para recibir placebo . En particular, en comparación con el placebo, el tocilizumab no mejoró las condiciones clínicas ni la mortalidad a los 28 días .(48) .

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La enfermedad por infección por virus SARS COV-2 se han relacionado con la utilización de diversos tratamiento , entre ellos los esteroides y los anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente a IL 6 TOCILUZIMAB siendo específicamente los cuales se relacionan con una disminución de los marcadores inflamatorios , sin embargo aun sin demostrar efecto benefico en cuanto supervivencia , por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigacion.

¿Cuál es la asociación de la utilización de tocilizumab y su mortalidad en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos HSAUI?

4. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA .

Realizar el estudio , permitira apreciar el efecto benefico con la utilizacion de inhibidor de IL – 6 , TOCILUZIMAB , en SARS CoV 2 , con ello poder monitorizar los efectos antiinflamatorios en etapa de ventilacion mecanica invasiva y predecir los dias de apoyo mecanico ventilatorio , identificando el comportamiento de los indices de oxigenacion , de esta manera asociar los dias libres de ventilacion mecanica y su mortalidad , dando pauta a incidir en el inicio temprano o no de Tocilizimab en pacientes con SARS CoV 2. En la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Angel Inn Universidad.

5. HIPOTESIS.

El uso de Tocilizumab mejora la mortalidad en pacientes bajo ventilacion mecanica ventilatoria con COVID 19 .

HIPOTESIS NULA .

El uso de Tocilizumab no mejora la mortalidad en pacientes bajo ventilacion mecanica ventilatoria con Covid 19 .

6. METODOLOGIA.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad por COVID – 19 ingresados en la terapia intensiva del Hospital San Angel Inn Universidad siendo un total de 40 pacientes. Se realizó reclutamiento consecutivo dentro del periodo de marzo 15 a mayo 31 de 2020.

CRITERIOS DE INCLUSION .

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neumonia por COVID-19 que se encuentren bajo ventilacion mecanica invasiva e ingresen a terapia intensiva de esta unidad hospitalaria.

CRITERIOS DE EXCLUSION .

Todos lo pacientes menores de 18 años , aquellos sin apoyo mecanico ventilatorio invasivo y sin diagnóstico serológico confirmado de neumonía por COVID-19.

DISEÑO

Este estudio fue de tipo observacional, descriptivo, transversal, con los pacientes ingresados en la UCI del Hospital San Angel Inn Universidad , Ciudad de México, en el período comprendido entre Marzo del 2020 a Enero del 2021.

El universo de estudio estuvo integrado por 36 pacientes con neumonía por SARSCoV2 y fueron incluidos en la investigación solamente los casos que requerían intubación. Se excluyeron los pacientes con Neumonía a los que fueran alérgicos a tocilizumab. El tamaño de la muestra fue a juicio por conveniencia.

La información recolectada se depositó en un modelo de base de datos creada en el paquete estadístico SPSS versión v26.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar si fueron de distribución normal, así como de libre distribución mediana y rango intercuartil, usando las pruebas de normalidad Kolmogorov Smirnov; para las cualitativas se expresó en frecuencia y porcentaje, usando la prueba de X^2 o exacta de Fisher. Dependiendo de la paramétrica de las variables se realizó T de Student o U Man Whitney. Posteriormente se realizó t de student para comparar las medias entre grupo con mortalidad vs supervivencia. Finalmente se sometieron a un análisis multivariado de regresión binaria logística, ajustado para las variables con

significancia clínica y estadística.

La significancia estadística se establecerá como una $p < 0.05$ o $< 5\%$

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo se ajusta a los lineamientos de la Ley General de Salud de México, promulgada en 1986, artículo 28; capítulo IX, artículo 30,31 (incisos B, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud) y a las convenciones de Helsinki y Tokio; hasta la última en su última declaración (64°), en fortaleza Brasil en 2013.

De acuerdo con la declaración de Helsinki este estudio respeta los principios éticos en las investigaciones médicas en los seres humanos, se halla apegado al informe Belmont en el cual se asegura que dicha investigación se llevara a cabo en forma ética respetando las reglas generales y específicas, que guían toda investigación, ya que también se tomaran datos del expediente clínico.

Se cumplirán, además, los requisitos establecidos por la Secretaria de Salud consignada en las Normas Técnicas No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención de la salud, así

como los lineamientos establecidos en la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 4 de enero de 2013.

Al artículo 17 en su fracción I mencionando que se investigará sin riesgo alguno para los sujetos. Así como NOM004-SSA3-2012 del Expediente clínico.

Así mismo este estudio se ajusta a la Ley de protección de datos personales, en la cual se garantiza a las personas su confidencialidad.

7. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 36 pacientes, de los cuales 29 (80.6%) fueron hombres, mujeres 7 (19.4%), la mediana de edad de los pacientes fue 63 (RIC 48-71), la media de IMC 28 (± 5.1), todos los pacientes tenían PCR positiva para COVID 19, la mortalidad fue en 16 pacientes (44.4%), se les administró tocilizumab a 23 (63.9%) pacientes, y metilprednisolona 14 (38.9%), así como se midieron los parámetros del ventilador, descrito en la Tabla 1. Del total de los pacientes, 16 (44.4%) fallecieron y 20 (55.6%) sobrevivieron, se realizó un análisis bivariado dividiendo en dos grupos de acuerdo a supervivencia explicado en la Tabla 2, los pacientes del grupo que fallecieron presentaron categoría CORADS4, fueron 4 (25%), CORADS 5 9 (56.2%), CORADS 6 3 (18.7%), mostrando una $p=0.014$, los parámetros del ventilador significativos fueron FR (frecuencia respiratoria) con una media de 26.6 (± 3.1), vs 23.5 (± 4.3) $p=.025$, la media de la presión meseta alcanzó 26.9 (± 5.8) en el grupo mortalidad, contra la media del grupo supervivencia de 23.9 (± 4.9) una $p=.042$. la variable categoría ARDS presentó el moderado 14 (87.5%) pacientes grupo mortalidad, vs 16 (80%) grupo supervivencia con una $p=.014$. Los linfocitos

presentaron una mediana 6.5 (rango 5-10.7) grupo mortalidad vs supervivencia la mediana de linfocitos 5.5 (rango 3.7-9.7) p =0.042.

Tabla 1. Características basales de la población

Características	n=36
Sexo M/F (%)	29 (80.6) /7 (19.4)
Edad (años), mediana (RIC)	63 (48-71)
IMC, media (±DE)	28 (±5.1)
PCR +COVID19, (%)	36 (100)
Peso ARDS, media (±DE)	80 (±16.7)
MORTALIDAD, (%)	16 (44.4)
Sobrevivieron, (%)	20 (55.6)
Comorbilidades, (%)	
HAS	15 (41.7)
DM	11 (30.6)

EPOC	2 (5.6)
Renal	4 (11.1)
Neoplasia	2 (5.6)
Tabaquismo, (%)	4 (11.1)
Otros	7 (19.4)
Parámetros de ventilador	
SpO2, media (±DE)	93 (±2.7)
FiO2, mediana (RIC)	60 (55-80)
FR, media (±DE)	22 (±3.9)
Vt, media (±DE)	451 (±67.8)
Pmeseta, media (±DE)	25 (±4.8)
PEEP, media (±DE)	11.4 (±2.3)
Compliance, mediana (RIC)	35 (26-41.7)
Volumen/kg, media (±DE)	7.11 (±1.05)
Categoría ARDS, (%)	

1	2 (5.6)
2	30 (83.3)
3	4 (11.1)
SaFI, mediana (RIC)	156 (114-176)
pCO2, media (±DE)	7.28 (±1.05)
RV, mediana (RIC)	1.6 (1.36-1.94)
CORADS, (%)	
2	2 (5.6)
3	5 (13.9)
4	9 (25)
5	11 (30.6)
6	9 (25)
TOCILIZUMAB	
Dosis, mediana (RIC)	600 (100-380)
Metilprednisolona, (%)	
	14 (38.9)

Dosis, media (\pm DE)	301 (\pm 4.54)
Infusión, (%)	10 (27.8)
Dosis, media (\pm DE)	116 (\pm 67)
PARACLÍNICOS	
Ferritina ingreso, mediana (RIC)	2206 (1017-3010)
Ferritina egreso, mediana (RIC)	1000 (433-1894)
Dímero D ingreso, mediana (RIC)	2532 (811-5000)
Dímero D egreso, media (\pm DE)	2474 (\pm 1731)
Linfocitos ingreso, mediana (RIC)	6 (4-10.2)
Linfocitos egreso, mediana (RIC)	8 (4-16)
Neutrófilos ingreso, mediana (RIC)	90 (84-94)
Neutrófilos egreso, mediana (RIC)	88 (77-92)
PCR ingreso, mediana (RIC)	16.9 (7.3-29)
PCR egreso, mediana (RIC)	5 (.800-20)

Abreviaturas: M (masculino), F (femenino), RIC (rango intercuartil), \pm DE (desviación estándar), HAS (Hipertensión arterial sistémica), DM (diabetes), EPOC (enfermedad

obstructiva crónica), SpO2 (saturación de oxígeno), FR (frecuencia respiratoria),

Vt (volumen tidal), P meseta (presión meseta).

Tabla 2. Análisis bivariado comparando la maniobra tocilizumab con mortalidad

	Mortalidad n=16	Sobrevivió n=20	IC 95%	<i>p</i>
Sexo M/F (%)	13(81.2)/3(18.7)	16 (80) /4(20)	.265- .290	.136
Edad años, mediana (RIC)	59 (51-68.7)	62.5 (49-70)	8.8-11	.293
IMC, media (±DE)	28.1(5.4)	28 (5.2)	3.1-3.9	.813
Peso ARDS, media (±DE)	62.8(±17.8)	780 (±16.7)	.85-1.78	.649
Comorbilidades, (%)				

HAS	8 (50)	7 (35)		.285
DM	5 (31.2)	6 (30)		.609
EPOC	0	2 (10)		.302
Renal	2 (12.5)	2 (10)		.608
Neoplasia	0	2 (10)		.302
Tabaquismo, (%)	1 (6.25)	3 (15)		.392
Otros	5 (31.2)	2 (10)		.200
Parámetros de ventilador				
SpO2, media (±DE)	93 (91-94)	70.7 (3.0)	-2.1-1.7	.814
FiO2, mediana (RIC)	62.6 (54-71)	65 (56.2-85)	3.4-19.5	.164
FR, media (±DE)	26.6(3.1)	23.5 (4.3)	1.9-5.4	.025
Vt, media (±DE)	449(422-475)	470 (±81.1)	-42-51	.849
Pmeseta, media (±DE)	26.9(±5.8)	23.9 (±4.9)	1.55-6.4	.042
PEEP, media (±DE)	10.8(9.5-12.1)	11.8 (2.2)	-.59-2.54	.215
	37.7(32-43)		-2.5-4.1	.200

Compliance, mediana (RIC)	7.22(6.7-7.7)	30.5 (23.5-40.2)	.98-1.45	.636
Volumen/kg, media (±DE)		7.34 (6.4-8)		
Categoría ARDS, (%)				
1	1 (6.25)	1 (5)		.032
2	14 (87.5)	16 (80)		
3	1 (6.25)	3 (15)		
SaFI, mediana (RIC)	157(137-177)	141 (109-167)	6.3-42.6	.142
pCO2, media (±DE)	44(41-48)	167	7.1-3.6	.138
RV, mediana (RIC)	1.5 (1.8-2.1)	47.7 (45-54.5)	.97-1.53	.053
		1.9 (1.6-2.1)		
Categoría CORADS				
2	0	2 (10)	1.4-1.94	.014

3	0	5 (25)		
4	4 (25)	5 (25)		
5	9 (56.2)	2 (10)		
6	3 (18.7)	6 (30)		
TOCILIZUMAB (%)	9 (56.2)	14(70)		.040
Dosis, mediana (RIC)	462 (188-736)	600(450-800)	-246-427	.589
Metilprednisolona(%)	7 (43.7)	7 (35)		.423
Dosis, media (\pm DE)	255 (89-421)	338(155-450)	.327-492	.686
PARACLÍNICOS				
Ferritina ing, mediana	1895 (1045-	2211(1017-	650-	.704
(RIC)	2884)	4093)	1346	.144
Ferritina egreso	800 (378-1332)	1457 (508-	354-234	.569
Dímero D ingreso	3346 (500-	2256)	713-	.087
Dímero D egreso	3240)	1667 (693-	1876	.050
Linfocitos ingreso		5000)		.042

Linfocitos egreso	1794	(895-	3571(1200-	659-	.802
Neutrófilos ingreso	5000)		5000)	1835	.125
Neutrófilos egreso	1875	(500-	5.5 (3.7-9.75)	1.9-4.6	.801
PCR ingreso	3240)		6 (3-10.5)	2.4-9.4	.060
PCR egreso	6.5 (5-10.7)		90.5 (85-	2.2-3.9	
	13 (5.5-16)		94.2)	-3.6-11.2	
	89.5 (84.2-92)		90 (85-93.5)	3.8-2.3	
	78 (73.2-88.7)		16 (7.3-29)	2.4-3.9	
	17.5 (6-31.5)		12 (2.8-22.5)		
	2.3 (5.2-16.5)				

Abreviaturas: M (masculino), F (femenino), RIC (rango intercuartil), \pm DE (desviación

estándar), HAS (Hipertensión arterial sistémica), DM (diabetes), EPOC (enfermedad

obstructiva crónica), SpO2 (saturación de oxígeno), FR (frecuencia respiratoria),

Vt (volumen tidal), P meseta (presión meseta).

Posteriormente las variables con significancia estadística obtenidas del análisis

bivariado se sometieron a regresión logística explicado en la tabla 3.

Tabla 3. Análisis de regresión logística para las variables con significancia estadística

	OR	95% IC	<i>p</i>
FR (23.5)	2.9	5.4-9.3	.025
PMESETA 26.9	3.2	6.4-11.2	.042
ARDS	.72	-.382-.182	.475
CORADS 4	1.7	0.94-1.46	.020
Linfocitos	.76	-3.1-4.6	.679
Tocilizumab	9.0	-427-246	.589

El modelo explicó que las variables que continuaron con significancia fueron lq FR, presión meseta, CORADS, en comparación con las variables como categoría de ARDS OR 0.72 (95%IC -.382-.182 p=.475), linfocitos OR .76 (95% IC -3.1-4.6 p=.695), Tocilizumab OR 9.0 (95% IC -427-246.7 p=.589), perdieron significancia estadística, sin embargo, se volvieron a someter las variables con significancia, FR,

Pmeseta, y CORADS, a un segundo análisis multivariado quedando el siguiente resultado explicado en la Tabla 4.

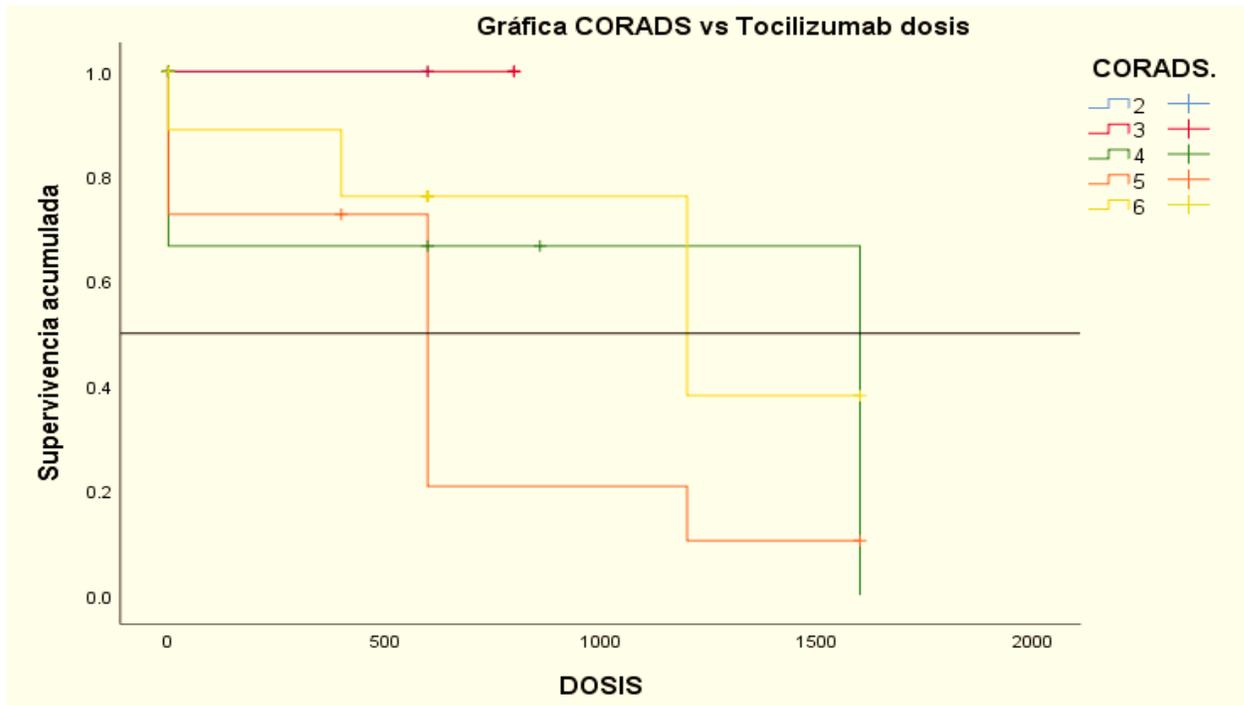
Tabla 4. Análisis multivariado regresión logística de factores asociados a mortalidad

R² .55, p 0.002

	OR	95% IC	<i>p</i>
Frecuencia respiratoria	2.51	4.37-12.5	.027
Presión meseta	2.93	1.31-2.5	.031

El modelo de multivariado explicó una R² 55% es decir asociación moderada, con una p 0.002, significativo, Tabla 4, asociando la frecuencia respiratoria >23.9rpm aún OR 2.5 (95% 4.37-12.5 p 0.037), la presión meseta >26.9 cmH₂O, aún OR 2.93 (95% IC 1.31-2.5 p .031), CORADS > 4 presentó un OR 1.2 (95% IC 0.049-106 p.049) apenas alcanzando significancia está última. Es decir los pacientes que presentan FR >23.9 respiraciones por minuto, Presión meseta > 26.9 cmH₂O, y puntaje CORADS > 4 tienen más probabilidad de fallecer en comparación con los que no lo presetan.

Gráfica 1. Curva de supervivencia de Kaplan Meier



La Gráfica 1 demuestra que a pesar de la dosis de tocilizumab, los pacientes con CORADS >4 alcanzaron la media de supervivencia más que los pacientes con estadio 3.

LIMITANTES

Debido a que es un estudio observacional y transversal, se debe de tomar con cautela la asociación de resultados, se sugiere dar un poder estadístico con cálculo de muestra para poder asumir verdadera asociación.

8. DISCUSION.

De acuerdo con los resultados obtenidos mediante el analisis de este estudio se puede apreciar que al obtener una poblacion que cumpliera con los criterios de inclusion establecidos , se obtuvieron 36 pacientes , de estos fueron 29 hombres y 7 mujeres , con media de edad 63 años . Siendo todos manejados con ventilacion mecanica invasiva , prevaleciendo CORADS 5 Y 6 . 23 Pacientes fueron sometidos a tratamiento con tozilucimab , con dosis media 462 miligramos , siendo dosis mas baja 180 mg y la mas alta 800 miligramos , encontrandose que una mortalidad del 56 % de los pacientes que fueron tratados con TOCILUZIMAB .

9. CONCLUSION.

De acuerdo a los resultados y desarrollo de este trabajo de tesis se puede concluir que existe o no existe asociación entre el uso de tocilizumab y supervivencia de los pacientes bajo ventilación mecánica. Se observa así mismo los pacientes sometidos a utilización de Metilprednisolona una mortalidad de 43.7% con dosis media de 255 miligramos. Con el uso de tocilizumab se observó una asociación con la disminución de reactantes inflamatorios con valor medio de ferritina de 2206 al ingreso, y valor medio de ferritina de 1000 al egreso, no así con disminución en los días libres de ventilación y mortalidad. Debido a lo anterior, concluimos que el objetivo e hipótesis propuestas en este estudio, pudieran considerarse falsas ya que no se encuentra asociación entre la mejora, y supervivencia de pacientes bajo ventilación mecánica con el diagnóstico de SARS COV 2 y el uso de TOCILUZIMAB.

BIBLIOGRAFIA.

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
2. Al-Rohaimi AH, Al Otaibi F. Novel SARS-CoV-2 outbreak and COVID19 disease; a systemic review on the global pandemic. *Genes Dis.* 2020 Jun 17;7(4):491-501. doi: 10.1016/j.gendis.2020.06.004. PMID: 33335956; PMCID: PMC7729096.
3. Wilder-Smith A, Osman S. Public health emergencies of international concern: a historic overview. *J Travel Med.* 2020 Dec 23;27(8):taaa227. doi: 10.1093/jtm/taaa227. PMID: 33284964; PMCID: PMC7798963.
4. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397. PMID: 32191675; PMCID: PMC7569573.
5. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus.* 2020 Mar 26;12(3):e7423. doi: 10.7759/cureus.7423. PMID: 32337143; PMCID: PMC7182166.
6. Li, Xin et al. "A Novel Potentially Recombinant Rodent Coronavirus with a Polybasic Cleavage Site in the Spike Protein." *Journal of virology* vol. 95,22 (2021): e0117321. doi:10.1128/JVI.01173-21
7. Reina, J. "El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo" [The SARS-CoV-2, a new pandemic zoonosis that threatens the world]. *Vacunas* vol. 21,1 (2020): 17-22. doi:10.1016/j.vacun.2020.03.001
8. Billah, Md Arif et al. "Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence." *PloS onevol.* 15,11 e0242128. 11 Nov. 2020, doi:10.1371/journal.pone.0242128
9. Lauer, Stephen A et al. "The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application." *Annals of internal medicine* vol. 172,9 (2020): 577-582. doi:10.7326/M20-0504
10. Xu, Hongmei et al. "A follow-up study of children infected with SARS-CoV-2 from western China." *Annals of translational medicine* vol. 8,10 (2020): 623. doi:10.21037/atm-20-3192

11. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Network Open*. 2020;3(12):e2029058-e2029058. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.29058
12. Sun, Ya-Jun et al. "Clinical Features of Fatalities in Patients With COVID-19." *Disaster medicine and public health preparedness* vol. 15,2 (2021): e9-e11. doi:10.1017/dmp.2020.235
13. van Eijk, Larissa E et al. "COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options." *The Journal of pathology* vol. 254,4 (2021): 307-331. doi:10.1002/path.5642
14. BiebaŰ, Charlotte M et al. "Radiological findings in low-dose CT for COVID-19 pneumonia in 182 patients: Correlation of signs and severity with patient outcome." *Medicine* vol. 101,9 (2022): e28950. doi:10.1097/MD.00000000000028950
15. Schultze, Joachim L, and Anna C Aschenbrenner. "COVID-19 and the human innate immune system." *Cell* vol. 184,7 (2021): 1671-1692. doi:10.1016/j.cell.2021.02.029
16. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–513
17. Totura A.L., Baric R.S. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol*. 2012;2:264–275.
18. Zhu X., Liu Q., Du L., Lu L., Jiang S. Receptor-binding domain as a target for developing SARS vaccines. *J Thorac Dis*. 2013;5:S142.
19. [Paola de Candia](#),^{1,*} [Francesco Prattichizzo](#), T Cells: Warriors of SARS-CoV-2 Infection [Trends Immunol](#). 2021 Jan; 42(1): 18–30. Published online 2020 Nov 13. doi: [10.1016/j.it.2020.11.002](https://doi.org/10.1016/j.it.2020.11.002).
20. Kim T.-S., Shin E.-C. The activation of bystander CD8+ T cells and their roles in viral infection. *Exp. Mol. Med*. 2019;51:154
21. Lee H.G. Pathogenic function of bystander-activated memory-like CD4(+) T cells in autoimmune encephalomyelitis. *Nat. Commun*. 2019;10:709
22. Soy, Mehmet et al. "Pathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19." *Turkish journal of biology = Turk biyoloji dergisi* vol. 45,4 372-389. 30 Aug. 2021, doi:10.3906/biy-2105-37
23. Costela-Ruiz, Víctor J et al. "SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease." *Cytokine & growth factor reviews* vol. 54 (2020): 62-75. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
24. Emadi-Baygi, Modjtaba et al. "Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) as a System-Level Infectious Disease With Distinct Sex Disparities." *Frontiers in immunology* vol. 12 778913. 29 Nov. 2021, doi:10.3389/fimmu.2021.778913
25. Arish, M, Qian, W, Narasimhan, H, Sun, J. COVID-19 immunopathology: from acute diseases to chronic sequelae. *J Med Virol* 2022; 95:e28122. [doi:10.1002/jmv.28122](https://doi.org/10.1002/jmv.28122)

26. Pelaia, Corrado et al. "Therapeutic Role of Tocilizumab in SARS-CoV-2-Induced Cytokine Storm: Rationale and Current Evidence." *International journal of molecular sciences* vol. 22,6 3059. 17 Mar. 2021, doi:10.3390/ijms22063059
27. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19), 2022.
28. Talukdar, Jayanta et al. "Potential of natural astaxanthin in alleviating the risk of cytokine storm in COVID-19." *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* vol. 132 (2020): 110886. doi:10.1016/j.biopha.2020.110886
29. Kaftan, Ahmed N et al. "Predictive Value of C-reactive Protein, Lactate Dehydrogenase, Ferritin and D-dimer Levels in Diagnosing COVID-19 Patients: a Retrospective Study." *Acta informatica medica : AIM : journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : casopis Drustva za medicinsku informatiku BiH* vol. 29,1 (2021): 45-50. doi:10.5455/aim.2021.29.45-50
30. Collins, James F et al. "Hepcidin regulation of iron transport." *The Journal of nutrition* vol. 138,11 (2008): 2284-8. doi:10.3945/jn.108.096347
31. Poor, Hooman D. "Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19." *Chest* vol. 160,4 (2021): 1471-1480. doi:10.1016/j.chest.2021.06.016
32. Thapa, Komal et al. "COVID-19-Associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Mechanistic insights on therapeutic intervention and emerging trends." *International immunopharmacology* vol. 101,Pt A (2021): 108328. doi:10.1016/j.intimp.2021.108328
33. Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. SARS-CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus. *Curr Med Chem.* 2020;27(27):4536-4541. doi: 10.2174/0929867327666200416131117.
34. Ricci A, Roviello GN. Exploring the Protective Effect of Food Drugs against Viral Diseases: Interaction of Functional Food Ingredients and SARS-CoV-2, Influenza Virus, and HSV. *Life (Basel).* 2023 Feb 1;13(2):402. doi: 10.3390/life13020402.
35. Sarma, Phulen et al. "Efficacy and safety of steroid therapy in COVID-19: A rapid systematic review and Meta-analysis." *Indian journal of pharmacology* vol. 52,6 (2020): 535-550. doi:10.4103/ijp.ijp_1146_20
36. Franco-Moreno, A., Acedo-Gutiérrez, M.S., Martín, N.L.S. et al. Effect of EARLY administration of DEXamethasone in patients with COVID-19 pneumonia without acute hypoxemic respiratory failure and risk of development of acute respiratory distress syndrome (EARLY-DEX COVID-19): study protocol for a randomized controlled trial.
37. Saleem N, Kulkarni A, Snow TAC, Ambler G, Singer M, Arulkumaran N. Effect of Corticosteroids on Mortality and Clinical Cure in Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Randomized Control Trials. *Chest.* 2023 Mar;163(3):484-497. doi: 10.1016/j.chest.2022.08.2229.

38. Meera Mehta, Alessio Navarra, practical update on the management of patients with COVID-19 Rahul Mogal *Clinical Medicine* Sep 2022, 22 (5) 468-474; DOI: 10.7861/clinmed.2022-0080
39. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ* 2020;370:m3379. [Accessed 17 July 2022].
40. Yi J, Miao J, Zuo Q, Owusu F, Dong Q, Lin P, Wang Q, Gao R, Kong X, Yang L. COVID-19 pandemic: A multidisciplinary perspective on the pathogenesis of a novel coronavirus from infection, immunity and pathological responses. *Front Immunol.* 2022 Aug 26;13:978619. doi: 10.3389/fimmu.2022.978619. PMID:
41. Perrone F, Piccirillo MC, Ascierio PA, Salvarani C, Parrella R, Marata AM, et al. Italy. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCOVID-19 prospective trial. *J Transl Med.* 2020 Oct 21;18(1):405. doi: 10.1186/s12967-020-02573-9. Erratum in: *J Transl Med.* 2021 Oct 21;19(1):442.
42. Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F., Franceschini F., Focà E., Andreoli L., Latronico N., et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun. Rev.* 2020;19:102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
43. Zhang S., Li L., Shen A., Chen Y., Qi Z. Rational use of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Clin. Drug Invest.* 2020;40:511–518. doi: 10.1007/s40261-020-00917-3.
44. Berardicurti O, Ruscitti P, Ursini F, D'Andrea S, Ciaffi J, Meliconi R, Iagnocco A, Cipriani P, Giacomelli R. Mortality in tocilizumab-treated patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Nov-Dec;38(6):1247-1254. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33275094.
45. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Selles P, Zahra H, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Balblanc JC, Gendrin V, Conrozier T; HNF Hospital Tocilizumab multidisciplinary team. Impact of tocilizumab on mortality and/or invasive mechanical ventilation requirement in a cohort of 206 COVID-19 patients. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct;99:491-495.
46. Rilinger J, Kern WV, Duerschmied D, Supady A, Bode C, Staudacher DL, Wengenmayer T. A prospective, randomised, double blind placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia (TOC-COVID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020 Jun 3;21(1)
47. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 12 2020;383(24):2333-2344. doi:10.1056/NEJMoa2028836
48. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Malhotra A, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Savic S, Douglas IS, Garcia-Diaz J, Aziz MS, Cooper N, Youngstein T, Sorbo LD, Zerda DJ, Ustianowski A, Gracian AC, Blyth KG, Carratalà J, François B, Benfield T, Haslem D, Bonfanti P, van der Leest CH, Rohatgi N, Wiese L, Luyt CE, Bauer RN, Cai F, Lee IT, Matharu B, Metcalf L, Wildum S, Graham E, Tsai L, Bao M. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-

19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA)

