



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

**Efecto de Tocilizumab comparado con Dexametasona en la
evolución del paciente con COVID-19**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Médico Cirujano

AUTOR:

Tokashiki Barreto, Luis Fidel (orcid.org/0000-0002-4887-7931)

ASESOR:

Dr. Rodríguez Soto, Juan Carlos (orcid.org/0000-0002-8166-8859)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades Infecciosas y Transmisibles

LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

TRUJILLO – PERÚ

2022

DEDICATORIA

Mi trabajo se lo dedico con todo mi corazón a mi madre, quien aposto desde el primer momento por mí y no ha dejado de alentarme, apoyarme y enseñarme a que todo en esta vida se debe hacer con la mejor de las intenciones, con alegría y mucha fe en que todo saldrá bien, cada minuto, hora dedicada en el desarrollo de mi carrera y tesis va por ti madre.

Dedicado a mis hermanos, por su apoyo y confianza puesta en mí, durante toda mi carrera.

Dedicado a todo aquello que confluyo para que hoy me encuentre en esta etapa de mi vida.

Dedicado a quien tomo mi mano durante estos últimos meses y me alentó a ser mejor “Shinzo”

Dedicado a todo el personal de salud que perdió la vida enfrentando la pandemia por COVID-19

AGRADECIMIENTO

A la universidad Cesar Vallejo por ser mi segundo hogar durante estos últimos 7 años de mi carrera y donde quedan bonitos recuerdos de mi formación profesional, así como de amistades para la vida.

Al Hospital de Salaverry y Hospital Belén de Trujillo por abrirme sus puertas y brindarme los conocimientos necesarios durante mi internado médico para ejercer mi carrera de la mejor manera.

A mi asesor Rodríguez Soto Juan Carlos por su paciencia, tiempo y consejo durante la elaboración y desarrollo de la presente tesis.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iii
ÍNDICE DE CONTENIDOS	iv
ÍNDICE DE CUADROS	v
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO	5
III. METODOLOGÍA.....	15
3.1. Tipo y diseño de investigación	15
3.2. Categorías, Subcategorías y matriz de categorización:	15
3.3. Escenario de estudio:.....	15
3.4 Participantes	15
3.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	17
3.6. Procedimientos:	17
3.7. Rigor científico	18
3.8. Método de análisis de la Información:.....	18
3.9. Aspectos éticos:.....	18
IV. RESULTADOS	19
V. DISCUSIÓN.....	39
VI. CONCLUSIONES.....	46
VII. RECOMENDACIONES	47
REFERENCIAS.....	48
ANEXOS	63

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 01: Caracterización sistemática de cuarenta y siete artículos científicos sobre la evaluación pacientes hospitalizados por COVID-19 tratado con tocilizumab y dexametasona, 2020-2022.....	20
---	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Efecto del Tocilizumab en la evolución del paciente hospitalizado por COVID-19, 2020 – 2022.....	36
Tabla 2. Efecto de la Dexametasona en la evolución del paciente hospitalizado por COVID-19, 2020 – 2022.....	36
Tabla 3. Efecto del Tocilizumab en la mortalidad del paciente hospitalizado por COVID-19, 2020 – 2022.....	37
Tabla 4. Efecto de la Dexametasona en la evolución del paciente hospitalizado por COVID-19, 2020 – 2022.....	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01: Diagrama de selección de bibliografía según el Método PRISMA.....	19
Figura 2. Comparación porcentual de la evolución del paciente hospitalizado por COVID-19 según tipo de antiinflamatorio.....	38
Figura 3. Comparación porcentual de la mortalidad del paciente hospitalizado por COVID-19 según tipo de antiinflamatorio.....	38

RESUMEN

El objetivo de la presente tesis fue comparar el efecto de Tocilizumab y Dexametasona en la evolución de pacientes hospitalizados por COVID-19, tomando para ello dos parámetros significativos como la mortalidad y la evolución de los pacientes. Los aspectos metodológicos se ajustaron a una revisión sistemática. La muestra alcanzó 32 artículos científicos los cuales fueron seleccionados empleando la metodología PRISMA para revisiones sistemáticas. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con tocilizumab presentaron una evolución favorable del 56.67% frente a los de dexametasona que obtuvieron un 45%, así mismo también se determinó que el 95% de pacientes con tocilizumab presentaron una mortalidad baja, en tanto que los tratados con dexametasona solo el 54% presentó ese nivel. Se concluye que tocilizumab fue superior en cuanto a la evolución favorable del paciente hospitalizado por COVID-19 así como también asociado a una menor mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Palabras clave: Tocilizumab, Dexametasona, COVID-19, SARS-Cov2, Corticoides, Hospitalizados, Coronavirus, Interleucinas, Tormenta Citoquininas.

ABSTRACT

The objective of this thesis was to compare the effect of Tocilizumab and Dexamethasone on the evolution of patients hospitalized for COVID-19, taking for this purpose two significant parameters such as mortality and the evolution of patients. The methodological aspects will be adjusted to a systematic review. The sample reached 32 scientific articles which were selected using the PRISMA methodology for systematic reviews. The results showed that the patients treated with tocilizumab presented a favorable evolution of 56.67% compared to those of dexamethasone that reached 45%, likewise it was also prolonged that 95% of patients with tocilizumab presented a low mortality, while whereas those treated with dexamethasone only 54% presented that level. It is concluded that tocilizumab was superior in terms of the favorable evolution of patients hospitalized for COVID-19 as well as being associated with lower mortality in patients hospitalized for COVID-19.

Keywords: Tocilizumab, Dexamethasone, COVID-19, SARS-Cov2, Corticosteroids, Hospitalized, Coronavirus, Interleukins, Cytokinin Storm

I. INTRODUCCIÓN

La actual emergencia mundial de salud generada por el SARS -COV2, un nuevo coronavirus conocido como la COVID-19, tuvo sus inicios a finales del 2019 en la provincia de Wuhan, China, generando el colapso de los servicios de salud, trayendo consigo un alto número de defunciones en todo el mundo.¹ Debido a su gran extensión a nivel mundial se declaró el estado de pandemia en enero del 2020, de tal manera que para octubre del 2020 se estimó más de 40 millones de casos y más de 1 millón de decesos en todo el mundo.²

En mayo del 2022, la Organización Mundial de la Salud reportó más de 521 millones de casos y más de 6 millones de muertes. En Latinoamérica los casos confirmados son más de 154 millones y más de 1,6 millones de decesos, siendo Brasil quien encabeza la lista con el 44.3% de todos los decesos, México con 22.1%, Colombia 8.3% y Perú con el 6.7%.^{3,4} Las cifras de casos confirmados en nuestro territorio son más de 3 millones, así como más de 213 mil decesos.³ La tasa de letalidad mundial se estima en un 3 a 6 % y a nivel nacional alcanza 9.4% dependiendo de la región; sin embargo, esta podría estar subestimada por la ausencia de registros de las defunciones al inicio de la pandemia.^{4,5}

La principal vía de transmisión de la COVID-19, gotículas o gotitas respiratorias, le ha permitido una rápida diseminación y una elevada capacidad de contagio. Es preciso recalcar que tanto el paciente, sintomático como asintomático, constituye una fuente importante de diseminación viral.⁶

Estudios recientes detallan que la severidad de la COVID-19, está ocasionada por un proceso de hiperinflamación conocido como tormenta de

citoquinas, donde se observa un aumento desmesurado de las interleucinas IL-1, IL-6, IL-10, IL-18 y TNF, así como, reactantes séricos de la fase aguda como PCR, Ferritina, VSG y PTC entre otros, generando un aumento de diversas complicaciones, ingresos a UCI y tasa de mortalidad.^{7,8}

El aumento desmedido de mediadores séricos proinflamatorios condiciona al paciente a un cuadro severo con elevada tasa de mortalidad, detallándose un pronóstico desfavorable, lo cual nos da sustento para el estudio de fármacos que puedan disminuir este tipo de procesos hiperinflamatorios, y de esta manera ofrecer una alternativa al tratamiento de los pacientes.⁸

Hoy en día, las diferentes investigaciones intentan brindar las pautas farmacológicas más adecuadas para el manejo de la COVID-19, ya que esto constituye uno de los puntos fundamentales para la recuperación del paciente; pese a ello la OMS ha reportado más de 6 millones de decesos hasta la fecha, esto nos da a entender que la búsqueda de un fármaco que genere hipoinflamación aún es un tema pendiente de investigación.^{9,10}

Actualmente los protocolos terapéuticos son elegidos en función a la fase de la enfermedad en la cual se encuentra el paciente, siendo estos desde fármacos sintomáticos como antipiréticos, descongestionantes o controladores de la tos en la etapa leve; hasta el empleo de corticoides, anticoagulantes y oxígeno a altos volúmenes en fase de severa, tratando así de reducir la probabilidad de una evolución desfavorable o el ingreso a UCI del paciente.^{10,11}

Uno de los fármacos propuestos para el presente estudio es el Tocilizumab el cual pertenece a la familia de anticuerpos monoclonales cuya acción se da mediante la inhibición de la IL-6, la cual es una citocina inflamatoria cuyos niveles se encuentran elevados en los pacientes graves por coronavirus; su aplicación es necesaria cuando el paciente presenta una marcada dificultad respiratoria, así como aumento de los marcadores inflamatorios como ferritina, IL-6, PCR entre otros.¹²

El segundo fármaco propuesto es dexametasona empleada para la disminución de la hiperinflamación, el cual pertenece a la familia de los corticoides, teniendo como mecanismo acción el bloqueo del NF-kB, lo cual lleva a una disminución de las citocinas inflamatorias y por consiguiente a la caída de los marcadores séricos de la inflamación, promoviendo una probable mejoría al paciente.^{13,14}

Por consiguiente, en la presente investigación se plantea el siguiente problema: ¿Cuál es efecto de Tocilizumab comparado con Dexametasona en la evolución del paciente con COVID-19?

Considerando que día a día, la pandemia por coronavirus avanza y el personal de salud muchas veces sigue perdiendo la batalla en el intento de salvar las vidas de innumerables pacientes; asimismo, el proceso hiperinflamatorio puede ser monitoreado proporcionando el momento más adecuado para la administración farmacológica correspondiente sobre todo en las fases tempranas donde detener la fase hiperinflamatoria es crucial; se hace necesario realizar un estudio que permita la comparación entre estos dos fármacos altamente empleados y conocer las variables asociadas a su uso; sobre todo, en estos momentos donde van apareciendo de nuevas variantes

que sugieren nuevos retos y medidas farmacológicas que hasta la fecha no son claras.^{15,16}

Por ello, la ejecución de la presente investigación permitirá obtener información significativa para la mejora de los protocolos establecidos para el tratamiento de COVID-19, así mismo, permitirá desarrollar una nueva estrategia y mejorar las políticas de salud.¹⁶

El objetivo principal de la presente investigación es comparar el efecto de Tocilizumab y Dexametasona en la evolución de pacientes hospitalizados por COVID-19. Asimismo, determinar dicho efecto en la mortalidad y evolución de los pacientes hospitalizados por COVID-19.

II. MARCO TEÓRICO

Ana et al. (España, 2022) en su estudio usó la proteína C reactiva (PCR) como marcador inflamatorio para la administración de los medicamentos en 3218 pacientes hospitalizados con un rango de edad entre 74 a 78 años y con el 58.9% de varones; teniendo una tasa de ingreso a UCI del 24.4% y una mortalidad del 11.8% a los 30 días, 1018 pacientes se les administro dexametasona con una PCR mayor de 13.5 mg/dl y a 549, tocilizumab cuando esta estaba mayor a 3.5mg/dl teniendo como resultados una disminución de la mortalidad (IC:95%) para ambos medicamentos.¹⁷

Amani et al. (Arabia Saudí, 2022) realizaron un estudio en 46 pacientes hospitalizados por COVID-19, de los cuales 21 recibieron tocilizumab como tratamiento antiinflamatorio y 25 tratamientos alternativos. Las características clínicas eran edad promedio de 60.2 años vs 48.6 , ferritina de 919 ng/ml vs 414 ng/dl y PCR de 85 mg/dl vs 42 mg/dl, se encontró que la demanda de oxígeno fue mayor en el grupo de tocilizumab, no se encontró diferencias en cuanto a ventilación mecánica o mortalidad, pero la estancia hospitalaria fue menor en el grupo de tocilizumab.¹⁸

Cheng et al. (EE. UU, 2022) en su estudio evaluaron 1164 pacientes con una edad media de 55 años de los cuales el 70% eran hispanos, 57.9% varones, a 692 se les dio tratamiento con dexametasona luego del alta, no encontrándose relevancia clínica del uso de corticoide al alta hospitalaria o reducción de la mortalidad.¹⁹

Emily et al. (EE. UU, 2021) realizaron un estudio con 154 pacientes en los que a 78 se les administró tocilizumab con un seguimiento de 47 días,

determinándose que el empleo de tocilizumab redujo hasta en 45% la mortalidad (IC: 95%), también fue asociado a la aparición de infecciones hasta en el 54% casos ($P < 0.001$); así mismo, se asoció a una menor mortalidad en pacientes con ventilación asistida.²⁰

Justine et al. (EE. UU, 2021) realizaron un estudio con 262 pacientes donde se comparó el uso de metilprednisolona versus dexametasona, la mortalidad estimada a los 50 días fue de 41.3% ($P < 0.01$) y en los pacientes con ventilación mecánica del 42% menor en los que se les administro metilprednisolona (IC: 95% $P = 0.038$), dando como resultado que MPS en dosis adecuadas tiene una mayor reducción de la mortalidad que dexametasona.²¹

Ignacio et al. (España, 2021) en su estudio con 554 pacientes por COVID-19, 197 se les administró tocilizumab, no encontrándose asociación con la mortalidad (OR 1.03 IC:95%), pero se asoció a un menor tiempo de estancia en UCI (IC:95%).²²

Salama et al. (EE. UU, 2021) realizaron un estudio con 389 pacientes, a quienes de manera aleatorizada agruparon en dos equipos, al primero se le administró tocilizumab (249) y al segundo tratamiento placebo (128). Entre los resultados más saltantes, se detalla el porcentaje de pacientes que llegaron a ventilación mecánica o que fallecieron, alcanzando un 12% (IC: 8.5 a 16.9, al 95%) en el grupo de tocilizumab y el 19.3 % (IC: 13.3 a 27.4 al 95%) en el grupo de placebo. Se concluye una diferencia significativa a favor del grupo del tocilizumab sobre placebo. La mortalidad al día 28 ocurrió en el 10.4 % de los pacientes (IC: 95% 5,2 a 7,8). En 38 de 250 pacientes se registraron eventos adversos graves (15,2 %) en el grupo de tocilizumab.²³

Semiha et al. (Turquía, 2021) en su estudio con 23 pacientes hospitalizados por COVID-19, 17 fueron hombres, a quienes se les administró tocilizumab como tratamiento antiinflamatorio, se categorizaron en leves, moderado y severo, teniendo una edad media de 58 años de los cuales el 52% se encontraban graves y el 47% en estado crítico, luego de la administración de la primera dosis de tocilizumab se pudo observar que los linfocitos aumentaron, los niveles de PCR disminuyeron rápidamente, los requerimientos de oxígeno fueron menores así como disminución considerada de la fiebre. El 82% de pacientes salió de UCI, 56% presentaron una mejoría, el 13% se estabilizó y el 4% se agravó, la mortalidad fue del 26%, el 60% recibió el alta en un promedio de 19 días y el 91.7 de los pacientes que se agravaron tuvieron una recuperación.²⁴

Vipin et al. (India, 2021) en su estudio de un total de 336 pacientes hospitalizados, 87 recibieron tocilizumab con una media de edad de 57 años, dentro de las características clínicas la diabetes fue la comorbilidad más común, los valores de leucocitos y PCR fueron mayores y la media de PaO₂/FiO₂ fue menor de 100, se reportó que los pacientes con tocilizumab requirieron menor aporte de ventilación sin embargo la mortalidad a los 30 días fue similar.²⁵

Martin et al. (España ,2021) en su estudio con 8 pacientes, 3 hombres y 5 mujeres con edad promedio de 50 años, los cuales recibieron dexametasona previa a su ingreso, se encontró que la PaO₂/FiO₂ fue mayor a 300 mmHg, 5 tenían una afectación severa por TAC, 2 presentaban niveles de ferritina mayores a 500ng/dl, ninguno de los pacientes requirió soporte ventilatorio o llegó a la muerte.²⁶

Miguel et al. (Perú, 2021) realizaron un estudio en 24 pacientes a quienes se les administró tocilizumab, el 95.8% eran varones, siendo la principal comorbilidad obesidad en 33.3% de ellos. El 87.5% tuvieron mejoría clínica y el 12.5% falleció, el 62.5% desarrollaron hepatotoxicidad de grado III y 12.5% daño hepático grado IV.²⁷

Fernando et al. (Argentina, 2020) realizaron una búsqueda de artículos no sistemática empleando la metodología GRADE donde se determinó que el uso de dexametasona disminuyó la mortalidad a los 28 días (RR:0.83; IC:95%), en hospitalizados que necesitaron ventilación mecánica asociada a una menor mortalidad (RR:0.64; IC:98%), en pacientes con oxígeno, pero sin ventilación mecánica también presentaron menor mortalidad (RR:0.82; IC:95%), no se reportaron efectos adversos con el uso de corticoide.²⁸

José et al. (España, 2020) realizaron un estudio con 31 pacientes que recibieron tocilizumab en monoterapia, siendo 24 varones con una edad media de 63 años, teniendo una PaO₂/FiO₂ en promedio de 221, 13 pacientes ingresaron a UCI y 4 murieron en los 15 primeros días, luego del tratamiento no se reportaron efectos adversos.²⁹

Cecilia et al. (España, 2020) realizaron un estudio en 115 pacientes hospitalizados por COVID-19 con saturación menor al 92%, 38 de los cuales recibieron corticoides, para los pacientes en los cuales se empleó un requerimiento de bajo flujo de oxígeno o ventilación no invasiva, reportándose una disminución en la mortalidad en los pacientes que necesitaron bajo aporte de oxígeno durante la estancia hospitalaria.³⁰

A finales de diciembre del 2019 en la provincia de Wuhan-China se reportan los primeros casos de neumonía por un agente desconocido hasta el momento, en enero del 2020 el gobierno sanitario chino identificó como el agente causante al virus SARS-Cov-2 llamado luego coronavirus.³¹

En marzo del mismo año la OMS declaró pandemia mundial debido a la masiva ola de contagios que se extendió por varios países, lo cual ha generado hasta la fecha una enorme crisis sanitaria y económica, así como la pérdida de millones de vida humanas.^{3,31}

El coronavirus ha tenido una rápida propagación debido a su alta transmisibilidad de persona a persona por medio de las gotículas que salen al exterior con la tos producida con el desarrollo de la enfermedad, diversos estudios detallan que estas gotículas pueden alcanzar un rango de hasta 2 metros, también puede ser adquirida mediante el contacto de las secreciones con las mucosas de la nariz, ojos o boca.³²

Este coronavirus tiene una acción a nivel del sistema respiratorio, una vez que ingresa desencadena una respuesta inflamatoria descontrolada, evidenciándose con el aumento de las citoquinas proinflamatorias llamada la “tormenta de citoquinas”, lo cual dentro del parénquima pulmonar con el avance de la enfermedad genera una neumonía severa agravando y deteriorando la salud del paciente hasta llevarlo en el peor de los casos a necesidad de ventilación mecánica, fallo multiorgánico o la muerte.³³

En su estructura viral se detallan que son virus esféricos con un tamaño de 150nm aproximadamente, que tienen una cadena de ARN, el inicio de su replicación se da con la entrada de viriones que es la forma infecciosa del virus, cuando este pierde su revestimiento deposita su ARN dentro del citoplasma de la célula infectada del hospedador donde se une a los ribosomas para que posteriormente inicie su replicación mediante el proceso de traducción.^{33,34}

Su ARN le confiere la síntesis de 4 tipos de glucoproteínas (S, E, M, N) siendo la proteína S la cual le confiere al coronavirus la cualidad de unirse al receptor de la célula huésped. Con el uso de microscopia electrónica es que se puede observar en los viriones la forma de pequeña corona que le confiere el nombre de coronavirus.^{34,36}

Tras su ingreso a la célula por medio del receptor de enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2) el cual se halla en los neumocitos de tipo -2 así como en gran parte del tracto respiratorio y demás células del cuerpo, donde también podrá replicarse aumentando su capacidad de infección. De todas las células afectadas por el coronavirus, las células pulmonares son las afectadas con mayor intensidad y por ello el desarrollo de manifestaciones clínicas más severas.^{35,36}

En determinados pacientes el SARS-Cov2 genera una respuesta inmunológica desmedida siendo esta mediada por citocinas proinflamatorias como (IL-1,IL-6, IL-8,FNT, INF) dando lugar a la ya mencionada tormenta de citocinas lo cual lleva la organismo del paciente a un estado de hiperinflamación, que produce el síndrome de distrés respiratorio agudo así como aumento de reactantes agudos de la inflamación como PCR y ferritina,

también se detalla valores elevados de LDH, dímero D, así como disminución de linfocitos y plaquetas .^{37,38}

Para el diagnóstico de la COVID-19 se puede emplear pruebas microbiológicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que sirve para detectar la presencia de ARN viral en un periodo de 4 días con sintomatología asociada, prueba en la que se usa secreción de la nariz y faringe; asimismo, la prueba para detectar antígenos, la cual nos permite evidenciar la presencia de las proteínas del virus en su mayoría la proteína S; otro método es la detección de los anticuerpos siendo la inmunoglobulina A la primera en detectarse dentro los 5 días de infección, seguida de la inmunoglobulina M la cual aparece hasta la semana llegando hasta los 15 días y la inmunoglobulina G siendo la última en aparecer.^{39,40,41}

La placa de tórax también representa una ayuda al diagnóstico, siendo una prueba bastante asequible y económica brindando información fiable de la afección pulmonar por el virus. Las características que se pueden evidenciar serán las de un infiltrado pulmonar según el tiempo de evolución podrá ser bilateral, multilobar, así como de extensión variable. La TAC pulmonar es una imagen más sensible siendo también más costosa, en esta se podrá observar la típica característica de vidrio deslustrado asociado a consolidaciones, también se podrá evidenciar engrosamiento de los tabiques, así como de la trama hilar.^{40,41}

Las manifestaciones clínicas dependerán del grupo etario al cual afecte la COVID-19, en niños y jóvenes las manifestaciones son leves, mientras que en la población de la tercera edad la enfermedad puede llegar a cuadros más severos.²⁷ El desarrollo de la enfermedad se suele presentar en un periodo de

4 días post contagio, un 80% de casos serán asintomáticos, siendo contagiosos pero con desarrollo de un cuadro leve de la enfermedad, los cuales solo podrían padecer tos de baja intensidad, diarrea, cefalea, náuseas, vómitos, anosmia y malestar general, un 15% se le asociara fiebre, tos persistente y seca, cansancio, sin neumonía, y habrá un 5% casos que desarrollarán clínica severa con fiebre permanente, hipoxemia confirmada con la saturación, tos productiva, disnea la cual podrá ser evidenciada por la taquipnea del paciente y que estará explicada por la presencia de la neumonía, que dependiendo del compromiso pulmonar será leve o severa, de estos paciente un 2 a 5% pueden llegar a fallecer.^{42,43}

Dentro de los factores de riesgo que pueden condicionar al desarrollo de una enfermedad más severa, notablemente se detalla que los pacientes infectados sean adultos mayores no siendo exclusiva de estos ya que se han reportado casos severos en niños e incluso muertes, pero en porcentajes mínimos.⁴³

Una adecuada condición física también ayudará afrontar de mejor manera la enfermedad, la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles como HTA y DM condiciona una mala evolución clínica, así mismo se ha relacionado a un mayor grado de riesgo aquellas personas que tienen grupos sanguíneos AB – A, personas que tienen inmunodeficiencias como el VIH, así como neoplasias.^{43,44}

La carencia de recursos en nuestro medio también es factor condicionante para la evolución de COVID-19 dado que muchos de los pacientes no tendrán los medios para poder detectar la enfermedad oportunamente y atenderse a tiempo.⁴⁵

En cuanto al abordaje del tratamiento se puede detallar que inicialmente es sintomático y de soporte ya que el curso de la enfermedad es clínicamente leve en sus inicios, hasta la fecha no se conoce una droga efectiva antiviral, aun se sigue investigando fármacos en diversos ensayos, que arrojan diversos resultados, algunos alentadores y otros no.^{40,41} Lo que, si detallan diversos estudios, es que una demora en cuanto a un tratamiento antiinflamatorio correcto, puede inferir de manera negativa en la evolución del paciente con coronavirus cuando este ya necesita un aporte de oxígeno suplementario.^{46,47}

Hasta la fecha el grupo de los corticoides, han demostrado un efecto muy acertado en cuanto a la modulación de la hiperinflamación causado por el coronavirus, la inflamación viene a ser un mecanismo con el cual se logra mantener una adecuada homeostasis, pese a ello es necesario modular esta respuesta en base a su intensidad y duración, por ello el empleo de dexametasona por su acción antiinflamatoria resulta beneficiosa ya que antagoniza la síntesis de las citocinas inflamatorias, inhibe la fosfolipasa A2, reduce la síntesis de ácido araquidónico el cual da lugar a las prostaglandinas y leucotrienos.^{21,,48,49}

En pacientes con coronavirus esta respuesta desmedida del sistema inmune, se propaga de manera exponencial, generando daño en el parénquima pulmonar, en base ello el empleo de dexametasona ejerce un rol importante al mermar la inflamación inicial como tardía, y su acción a nivel del aparato respiratorio impidiendo el aumento de la inflamación y con ello disminuye el edema de la mucosa.^{48,50}

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal , su empleo está justificado en base a que cuando el paciente es infectado con coronavirus, este genera que haya una gran activación de linfocitos T así como de macrófagos los cuales producen una elevación de citocinas como la IL-6, la cual se une a su receptor en las células diana, generando un estado inflamación descontrolado en el parénquima pulmonar así como en demás tejidos, por lo que tocilizumab actúa bloqueando al receptor de IL-6 generando así un cese de la señal, mermando así la respuesta antiinflamatoria.^{51,52}

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

Tipo de investigación: Básica⁵³

Diseño de investigación: Revisión Sistemática⁵³

3.2. Categorías, Subcategorías y matriz de categorización:

Variables

V1: Tratamiento Antinflamatorio

Categorías:

- Tratamiento con Tocilizumab
- Tratamiento con Dexametasona

V2: Evolución del Paciente

Categorías:

- Evolución Favorable
- Evolución No favorable

3.3. Escenario de estudio:

Para el presente proyecto se empleó diferentes bases de datos para la obtención de artículos científicos los cuales fueron seleccionados en función a las características de las mismas. Los buscadores empleados fueron Scopus, PubMed, Elsevier, KlicalKey, Google académico, OMS, OPS, Redalyc, Scielo, ProQuest, los cuales ya cuentan con un criterio de rigurosidad y evaluación.⁵⁵

3.4 Participantes

Unidad de Análisis

Cada uno de los artículos científicos analizados en esta investigación.

Muestra

Fueron todos los artículos científicos que lograron cumplir con las diferentes fases de recolección y selección en base a los criterios de inclusión. La muestra alcanzó 32 artículos científicos.

Población

Todos los artículos científicos que se encuentren en las bases de datos que investiguen tratamiento antiinflamatorio para COVID-19 con inhibidores de interleucinas o corticosteroides.

Muestreo: No Probabilístico intencional

Criterios de inclusión.

- Artículos científicos donde se haya analizado el empleo de dexametasona en pacientes con afecciones respiratorias por COVID-19.
- Artículos científicos donde se haya analizado el empleo de tocilizumab en pacientes con afecciones respiratorias por COVID-19.
- Artículos científicos con antigüedad máxima de 5 años
- Artículos científicos resultado de investigaciones en población hospitalizada por COVID-19

Criterios de exclusión.

- Artículos científicos donde no se haya analizado el empleo de dexametasona en pacientes con afecciones respiratorias por COVID-19.
- Artículos científicos donde no se haya analizado el empleo de tocilizumab en pacientes con afecciones respiratorias por COVID-19.
- Artículos científicos con antigüedad mayor a 5 años.
- Artículos científicos resultado de investigaciones en población no hospitalizada por COVID-19.
- Artículos científicos donde no se haya analizado el empleo de dexametasona en pacientes menores de 18 años con COVID-19

- Artículos científicos donde no se haya analizado el empleo de tocilizumab en pacientes menores de 18 años con COVID-19

3.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Para la selección de artículos científicos:

Método de selección PRISMA nos permite mediante una lista de ítems poder seleccionar de una mejor manera la información que se incluirá en la revisión, ya que es una herramienta que permite informar el motivo de la investigación, que se hizo durante el estudio y los resultados obtenidos, siendo esto un punto importante para la toma de decisiones basadas en evidencia.⁵⁵

Para el análisis de artículos científicos:

Se procedió a la construcción de cuadros tanto para inhibidores de interleucinas como para los corticoides, considerando los criterios más significativos evaluados en cada uno de los artículos seleccionados.

Instrumentos:

Se emplearon cartillas de selección construidas a partir de la lectura de los artículos científicos seleccionados de las bases de datos (Scopus, PubMed, Elsevier, KlicalKey, The Lancet, Science Direct, Jama Network, Google académico, OMS, OPS, Redalyc, Scielo y ProQuest)

3.6. Procedimientos:

En el presente proyecto se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica en las diferentes bases de datos antes mencionadas, seleccionando 32 artículos científicos empleando la técnica PRISMA. Seguidamente se estudió cada uno de los artículos recopilando aquellos datos de interés para la investigación, con estos datos se elaborarán cuadros donde se muestran los criterios y valores comparativos entre tocilizumab y dexametasona, datos que más tarde fueron discutidos y analizados.

3.7. Rigor científico

El rigor científico de la presente investigación está basado:

- En el empleo correcto de la lista de verificación del método PRISMA para la determinación del número adecuado de los artículos científicos.
- En el tipo de base de datos cuyos procesos editoriales y de publicación son rigurosos y están basado en juicio de doble pares y/o pares ciegos.

3.8. Método de análisis de la Información:

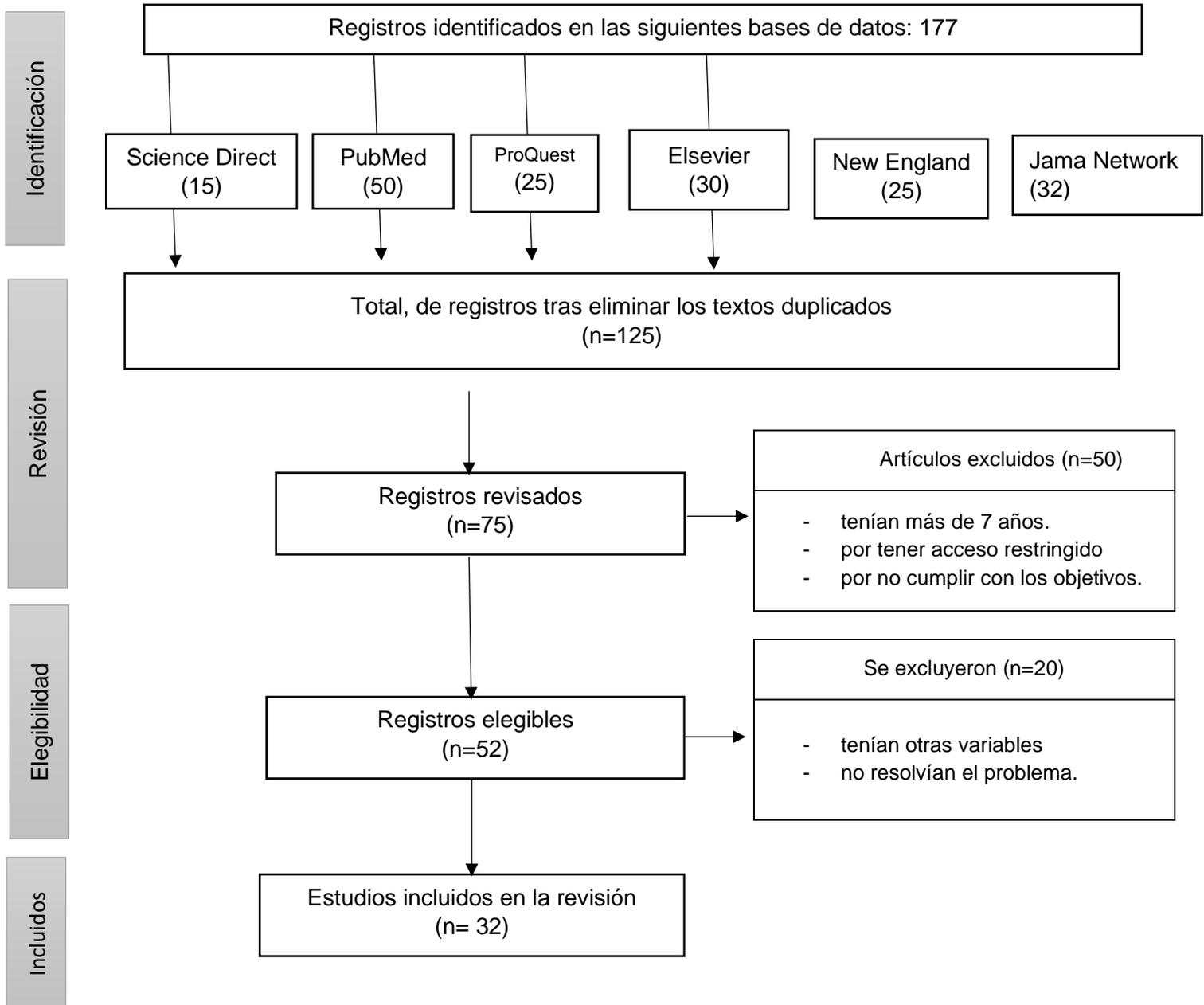
Análisis cualitativo basado en la creación de tablas y figuras con frecuencias absolutas y frecuencias relativas, empleando el software SPSS y Exel.

3.9. Aspectos éticos:

La presente investigación siguió los procedimientos éticos asociados a una investigación sistemática, respetando la codificación de pacientes que se muestran en los artículos seleccionados. Asimismo, el presente informe obtuvo la constancia de ética por parte del Comité de Ética de la Escuela de Medicina de la Universidad César Vallejo

IV. RESULTADOS

Figura 1. Diagrama de selección de bibliografía según el Método PRISMA



Fuente: Búsqueda y selección de información de bases de datos Science Direct, PubMed, Clinicalkey, The Lancet, ProQuest, EBSCO, ELSEVIER.

Cuadro 1. Caracterización sistemática de treinta y dos artículos científicos sobre la evaluación pacientes hospitalizados por COVID-19 tratados con tocilizumab y dexametasona, 2020-2022

Título	Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. ⁵⁶	IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. ⁵⁷	Tocilizumab in COVID-19: The Cerrahpas,a-PREDICT score. ⁵⁸	Appropriate use of tocilizumab in COVID-19 infection. ⁵⁹	Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. ⁶⁰	Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. ⁶¹	Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. ⁶²
Revista	The Lancet	Clinical Key	PubMed	PubMed	Journal Medical Virology	Sociedad de Respirología del Pacífico Asiático	PubMed
País - Año	Italia - 2020	España - 2020	Turquía -2021	Turquía - 2020	Qatar - 2020	Grecia - 2021	Italia - 2020
Autor	Giovanni Guaraldi	José María Galvan-Roman	Ahmet Emre Es,kazan	Şiran Keske	Rand Alattar	Christos Kyriakopoulos	Ruggero Capra
Objetivo	Evaluar el papel de tocilizumab en la reducción del riesgo de ventilación mecánica invasiva y muerte en pacientes con neumonía grave por COVID-19	Determinar si los niveles séricos basales de IL-6 pueden predecir la necesidad de IMV y la respuesta a TCZ.	Proponer un sistema de puntuación para predecir la supervivencia a los 28 días Cerrahpas,a-PREDICT.	Describir la efectividad y el uso óptimo del tratamiento con tocilizumab (TCZ) con el apoyo de observaciones clínicas, de laboratorio y radiológicas.	Determinar efecto de tocilizumab para el tratamiento de la enfermedad grave por coronavirus 201	Evaluar la eficacia de tocilizumab en el manejo de pacientes hospitalizados con COVID-19	Determinar el impacto de dosis bajas de tocilizumab en la tasa de mortalidad en pacientes con neumonía relacionada con COVID-19
Población	179	146	87	43	25 pacientes de UCI	52 estudios (9 ECA, 43observacionales) 27000 pacientes /8048 tratados con TZB	85 pacientes
Edad	67 – 63	Media 63	Media de 59 años (rango, 24-92 años)	Mediana de edad 64 Mínima 27 Máxima 94	58 años media	65 años media	58 años media
Genero	52 mujeres 127 varones	97 varones 49 mujeres	66 mujeres 21 varones	67% varones	92% varones	64% varones	60 varones 25 mujeres
Comorbilidades	HTA 99 DM 24	HTA: 55	HTA :27 DM: 15	DM 19 HTA :13	DM: 48% ERC: 16%	Ninguna	HTA :39 DM: 13

	Enf. Cardiovascular 27 ERC :14 Ca: 10	Obesos: 23 DM: 26 EPOC: 9 CA previo:19	Cáncer: 10 EPOC: 28	Obesos: 5 Epoc: 3	Enfermedad cardiovascular 12%		Enf. Corazón : 14
Dosis / Nº Días	8 mg/kg EV max 800 mg c/ 162 mg SC/UD c/muslo = 324 mg	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg	5,7 mg/kg	8 mg/kgEV max 800mg 324 mg SC	33 recibieron 400 mg IV 1 vez 27 recibieron 324 mg subcutánea
Evolución con Tocilizumab	FAVORABLE	FAVORABLE	FAVORABLE	FAVORABLE	FAVORABLE	FAVORABLE	FAVORABLE
	Reducción en el riesgo de ventilación invasiva o muerte con un No hay diferencia entre el tocilizumab subcutáneo e intravenoso Aumento significativo de PaFiO2 en personas tratadas con tocilizumab Reducción significativa en el riesgo de muerte para el tratamiento con tocilizumab en comparación con el tratamiento estándar	Disminución significativa de PCR, procalcitonina Disminución no tan marcada de ferritina y LDH. Pacientes tratados temprano con TCZ mostraron un aumento significativo de PaO2/FiO2 Aumento de la Saturación Menor requerimiento de O2	Linfocitos y plaquetas tuvieron un aumento, mientras que PCR, Ferritina y fibrinógeno disminuyeron. Necesidad de terapia con O2 y los valores de SO2R mejoraron	El % de linfocitos aumentó en un día, la PCR disminuyó después de un día, la IL-6 disminuyó drásticamente después de dos días y la ferritina y el dímero D disminuyeron ligeramente después de dos días Sin embargo, entre los casos críticos, los niveles de IL-6 no descendieron y el % de linfocitos no aumentó. Mejoría radiológica en casos severos al séptimo día de TCZ Menor requerimientos de O2	PCR disminuyó drásticamente Fiebre disminuyó Mejoría radiología al día 7 en 11 pacientes y el resto al día 14 9 pacientes dados de alta de UCI al día 14 13 pacientes aun se mantuvieron en UCI 21 pacientes dejaron de usar VMI	Se observó un beneficio de supervivencia significativo en los pacientes tratados con tocilizumab, 11 % en los ECA y del 31 % en los estudios observacionales La necesidad de VMI se redujo en un 19 % en los pacientes tratados con tocilizumab efecto positivo de tocilizumab en el riesgo de intubación/IMV y en el resultado compuesto de mortalidad o IMV	Pacientes que recibieron tocilizumab mostraron una tasa de supervivencia significativamente mayor, ajustando por edad, comorbilidades y niveles basales de PCR No hubo infecciones relacionadas con tocilizumab y los niveles de procalcitonina sérica no aumentaron. 92% en el grupo tocilizumab se recuperó y se dio alta a los 12,5 días
Mortalidad	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA
	Murieron (16 %) de 544 pacientes, incluidos frente al (7%) tratados con tocilizumab.	Los pacientes con IL-6 severamente alta tratados con TCZ mostraron una mortalidad general más baja, los	13 pacientes que fueron intubados en D7 post-tocilizumab, 8 fallecieron y 5 se recuperaron	6 pacientes fallecieron siendo estos catalogados como casos críticos	3 pacientes	10% de pacientes	8% tocilizumab 57.9 % Control

		pacientes con COVID-19 grave y niveles elevados de IL-6 que no fueron tratados con TCZ presentaron una mayor mortalidad. No se observaron citopenias relevantes, hipertransaminasas, perforación intestinal o infecciones bacterianas secundarias durante o después del tratamiento con TCZ	durante el seguimiento. 2 pacientes adicionales fueron intubados después del D7 de tocilizumab y fallecieron, con un total de 14 muertes en 28 días 10 fallecieron por neumonía secundaria asociada al ventilador 3 fallecieron por enfermedades cardiovasculares y un paciente con síndrome mielodisplásico murió por hemorragia intracraneal.				
Conclusiones	El tratamiento con tocilizumab, ya sea administrado por vía intravenosa o subcutánea, podría reducir el riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte en pacientes con neumonía grave por COVID-19.	Los niveles de IL-6 superiores a 30 pg/mL fueron el mejor predictor de IMV. La administración temprana de TCZ se asoció con una mejoría en la oxigenación en pacientes con IL-6 alta. Los pacientes con IL-6 alta no tratados con TCZ mostraron una alta mortalidad.	La administración de tocilizumab temprano en el curso de la enfermedad (antes de la admisión en la UCI) resultó en un resultado favorable. de casos fatales para ser evaluados para otras opciones terapéuticas	El uso temprano de TCZ en la infección por COVID-19 fue beneficioso para la supervivencia, la duración de la hospitalización y la duración del soporte de oxígeno. La recomendación para la administración de TCZ se basó en un aumento en el requerimiento de soporte de oxígeno, progresión en la TC torácica y elevación	Pacientes con COVID-19 grave, tocilizumab se asoció con una disminución de los marcadores inflamatorios, una mejoría radiológica y una reducción de los requisitos de soporte ventilatorio.	El uso de tocilizumab se asocia con menor mortalidad y riesgo de intubación o necesidad de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados con COVID-19, magnificándose su beneficio cuando se administra concomitantemente con corticoides sistémicos.	Tocilizumab resulta tener un impacto positivo si se usa temprano durante la neumonía por Covid-19 con síndrome respiratorio severo en términos de supervivencia y evolución clínica favorable.

				de los marcadores de inflamación, incluidos IL-6, PCR, ferritina y dímero D, y disminución en el % de linfocitos			
--	--	--	--	--	--	--	--

Título	Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. ⁶³	Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: Results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. ⁶⁴	Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. ⁶⁵	Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammation and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. ⁶⁶	Efficacy of Tocilizumab in Hospitalized Patients with Covid-19. ⁶⁷	Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. ⁶⁸	Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. ⁵¹
Revista	PubMed	PubMed	PubMed	Science Direct	New England Journal of Medicine	New England Journal of Medicine	The Lancet
País - Año	Italia - 2020	Italia - 2020	China - 2020	Italia - 2020	EE. UU - 2020	EE-UU 2021	Reino Unido- 2021
Autor	Valentina Morena	Luca Quartuccio	Xiaoling Xu	Paola Toniati	John H. Stone	Iván O. Rosas	Peter W Horby
Objetivo	Determinar uso fuera de etiqueta de tocilizumab para el tratamiento de la neumonía por SARS-CoV-2.	Determinar el efecto del tratamiento anti citocinas	Evaluar la eficacia de tocilizumab en pacientes graves con COVID-19 y buscar una estrategia terapéutica	Evaluar Tocilizumab para el tratamiento de la neumonía grave por COVID-19 con síndrome hiperinflamatorio e insuficiencia respiratoria aguda.	Determinar eficacia de tocilizumab en pacientes hospitalizados con Covid-19	Observar efecto de Tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía grave por Covid-19	Evaluar los efectos de tocilizumab en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 con hipoxia e inflamación sistémica.

Población	51	42	21	100	243	294	4116
Edad	60 edad media	64 edad media	56,8 media edad	62 media edad	59.8 media de edad	60.9 media de edad	63,3 edad media
Genero	40 varones 10 mujeres	33 varones 9 mujeres	18 varones 3 mujeres	88 varones 12 mujeres	141 varones 102 mujeres	205 varones 89 mujeres	1337 varones 685 mujeres
Comorbilidades	HTA: 15 DM: 6 EPOC: 5 Ca: 3 Enf Reumato:3	HTA: 20	HTA: 9 DM: 5 Cardiopatía: 2 EPOC: 1 ERC:1	HTA: 46 DM: 16 E. Cardiaca: 16 ERC:11 EPOC: 9 Obesos: 31	HTA: 80 DM :45 ICC: 17 ICA: 15 Asma: 15 ERC:29 CA. previo: 22	HTA: 178 DM:105 EPOC:46 Obesidad:63 Daño hepático: 6	HTA: 435 DM: 569 EPOC: 473 TCB:3 VIH: 7 ERC:118
Dosis / N.º Días	8 mg/kg 800mg >60kg	8 mg/kg	8mg/kg	8mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kd	8 mg/kg max 800mg
Evolución con Tocilizumab	FAVORABLE	DESFAVORABLE	FAVORABLE	DESFAVORABLE	DESFAVORABLE	FAVORABLE	FAVORABLE
	67 % mejoraron en su clase de gravedad clínica. 33%empeoramiento de su estado clínico, incluidos los 14 pacientes que fallecieron. 66,6 % pacientes alcanzaron una reducción en la intensidad de la oxigenoterapia o abandonaron el soporte de oxígeno. Disminuyo la fiebre y PCR. Aumento significativo en los recuentos de	Los que Requirieron VMI se encontró mascaradores de inflación más elevados en comparación de los que no necesitaron, así como peor evolución.	1ºD: Fiebre disminuyo y mejoramiento de síntomas días posteriores. 5ºD: 15/20 pacientes (75,0 %) habían reducido su consumo de oxígeno y 1 paciente no necesitaba oxigenoterapia. Las tomografías computarizadas manifestaron que la opacidad de la	De 57 en Planta (65%) mejoraron y suspendieron la ventilación no invasiva (VNI) (12%) pacientes permanecieron estables en VNI y (23%) pacientes empeoraron. 43 de UCI (74%) mejoraron fueron retirados del ventilador y dados de alta a planta, (2%) se mantuvo estable y (10%) fallecieron 10 días, la condición respiratoria	14 días, el 18 % de los pacientes del grupo de tocilizumab y el 14,9 % de los pacientes del grupo de placebo habían empeorado. Interrupción del oxígeno suplementario fue de 5,0 días tocilizumab y de 4,9 días placebo El 2% de los pacientes en el grupo de placebo todavía recibían oxígeno suplementario.	Día 14, según escala fue de 3,0 para tocilizumab y de 4,0 grupo de placebo. Día 28 según escala fue de 1,0 para tocilizumab y de 2,0 para placebo Número de días sin ventilador fue de 22 tocilizumab y de 16,5) con placebo, Mejoría en al menos dos categorías en la escala ordinal fue de 14 días tocilizumab y de	Tocilizumab se asoció con una mayor probabilidad de alta hospitalaria dentro de los 28 días 57 % Tocilizumab se asoció con una reducción de mortalidad a los 28 días 31 % Tocilizumab redujo el uso de hemodiálisis o hemofiltración 6 %

	linfocitos y plaquetas y un aumento significativo en las aminotransferasas en el día 7 .		lesión pulmonar se absorbió en 19 pacientes (90,5%). El porcentaje de linfocitos en sangre periférica, que disminuyó en el 85,0 % de los pacientes (17/20) La proteína C reactiva disminuyó en el 84,2 % de los pacientes (16/19). No se observaron reacciones adversas obvias.	mejoró o se estabilizó en (77%) pacientes, de los cuales 61 mostraron una desaparición significativa de las opacidades bilaterales difusas en la radiografía de tórax y 15 fueron dados de alta del hospital.	Los pacientes que recibieron tocilizumab tuvieron menos infecciones graves que los pacientes que recibieron placebo.	18 días grupo de placebo Alta hospitalaria o estuvieron listos para recibir el alta fue de 20 días tocilizumab y de 28 días placebo Duración de la estancia en la UCI fue de 9,8 días en el grupo de tocilizumab y de 15,5 días en el grupo de placebo	
Mortalidad	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA	MEDIA
	27 % mortalidad a los 30 días	4 pacientes	No hubo fallecidos	20 fallecidos	6 fallecidos	19,7 % en el grupo de tocilizumab 19,4 % en el grupo de placebo	A los 28 días el 31% fallecieron Mortalidad asociada a VMI 28% 490 fallecieron
Conclusiones	Tocilizumab ejerce un efecto beneficioso rápido sobre la fiebre y los marcadores inflamatorios, aunque no pueden inferir un impacto	Marcadores inflamatorios más altos, más infecciones y peores resultados caracterizaron los casos de	Tocilizumab mejora eficazmente los síntomas clínicos y reprime el deterioro de los pacientes	La respuesta a TCZ fue rápida, sostenida y se asoció con una mejoría clínica significativa.	Tocilizumab no fue efectivo para prevenir la intubación o la muerte en pacientes hospitalizados moderadamente	En este ensayo aleatorizado que involucró a pacientes hospitalizados con neumonía grave por Covid-19, el uso de	En pacientes hospitalizados con COVID-19 con hipoxia e inflamación sistémica, tocilizumab mejoró la supervivencia y

significativo en el resultado clínico. Los pacientes en estado crítico parecen tener un alto riesgo de infecciones graves con este medicamento.	TOCI ventilados en comparación con los TOCI basados en la sala. A pesar de los factores de confusión, esto sugiere que el tiempo de tratamiento en los ensayos aleatorizados de anti citoquinas será clave.	graves con COVID-19. Por lo tanto, tocilizumab es un tratamiento eficaz en pacientes graves de COVID-19, que brindó una estrategia terapéutica para esta enfermedad infecciosa mortal.	e enfermos con Covid-19.	tocilizumab no dio como resultado un estado clínico significativamente mejor o una mortalidad más baja que el placebo a los 28 días.	otros resultados clínicos. Estos beneficios se observaron independientemente de la cantidad de asistencia respiratoria y fueron adicionales a los beneficios de los corticosteroides sistémicos.
---	---	--	--------------------------	--	--

Título	Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. ⁶⁹	Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. ⁷⁰	Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. ²³	Tratamiento con Tocilizumab en COVID-19 crítico: Reporte de un centro hospitalario. ²⁷	Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19. ⁵²
Revista	PubMed	JAMA Network	PubMed	Acta Médica Peruana	JAMA Network
País - Año	Brazil - 2021	Francia - 2021	EEUU - 2021	Perú - 2021	Londres - 2021
Autor	Viviane C Veiga	Olivier Hermine	Carlos Salamá	Miguel Hueda-Zavaleta	El Grupo de Trabajo de Evaluación Rápida de Evidencia para Terapias COVID-19 (REACT) de la OMS
Objetivo	Determinar si tocilizumab mejora los resultados clínicos de los pacientes con enfermedad grave o crítica por coronavirus 2019 (covid-19).	Determinar si tocilizumab (TCZ) mejora los resultados de los pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 de moderada a grave.	Determinar efecto de Tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19	Describir efecto de Tocilizumab en paciente COVID-19	Estimar la asociación entre la administración de antagonistas de IL-6 en comparación con la atención habitual o el placebo y la mortalidad

					por todas las causas a los 28 días y otros resultados.
Población	129	63	249	24	4299
Edad	57 edad media	64 media	56.9 edad media	56.5 media edad	61 media de edad
Genero	44 varones 85 mujeres	44 mujeres 19 varones	159 varones 99 mujeres	23 varones 1 mujer	33% Mujeres
Comorbilidades	HTa:30 DM:22 Obesidad:15 IC:4 Asma:4 ERC:5 Ca maligno :4 Automedicación	ICC: 20 DM: 20 Asma:5 ERC:5 EPOC:3 CA:4		HTA:6 DM: 6 Obesidad:8 Enf. Respi: 5 Ca: 2	
Dosis / Nº Días	8mg /kg	8mg /kg max 800mg	8mg/kg max 800mg	400mg a 600mg DU	8 mg/kg 800mg max
Evolución con Tocilizumab	DESFAVORABLE No hubo mejoría clínica en los pacientes No hubo disminución de la suplementación con VNI No hubo variación en niveles de IL-6 Hubo disminución de la PCR	DESFAVORABLE En el día 4, 12 de 63 pacientes tenían una puntuación de WHO-CPS superior a 5 frente a 19 de 67 de AE Dia 14, se había producido al menos 1 evento (VNI, HFO, VM o muerte) en 15 pacientes del grupo TCZ y 24 pacientes en el grupo AE Disminución de PCR y neutrófilos fue rápida en el grupo de TCZ, y aumentó el recuento de linfocitos (Ningún paciente del grupo TCZ tubo PCR alta después del día 4. Eventos adversos graves fue menor en el grupo TCZ que en la AE	FAVORABLE Pacientes que recibieron VMI o que fallecieron el día 28 12,0 % para TZB en el grupo de placebo 19,3 % El alta durante el período de 28 días fue de 6 días para TZB y de 7,5 días para placebo Mejora del estado clínico evaluado con la escala ordinal de siete categorías durante el período de 28 días fue de 6,0 días con tocilizumab y de 7 días con placebo Eventos adversos hasta el día 60 en el 50,8 % de 250 pacientes en el grupo de tocilizumab y en el 52,8 % de 127 pacientes en el grupo de placebo	FAVORABLE 21 pacientes presentaron mejoría clínica. El 66,6 % de pacientes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI), todos ellos requirieron ventilación mecánica (VM) con una mediana de estancia en VM de 8,5. 11 pacientes presentaron sobreinfecciones bacterianas, siendo la neumonía intrahospitalaria la más frecuente (29,2 %) y Acinetobacter baumannii el germen más frecuentemente aislado Así mismo, se observó que 15	FAVORABLE Riesgos de progresión a IMV o muerte fue 28 % para todos los antagonistas de IL-6 (27 % para tocilizumab) 33 % para la atención habitual o el placebo

				<p>pacientes tienen hepatotoxicidad, la mayoría de G3 y 3 pacientes presentaron injuria hepática de G4</p> <p>Otras reacciones adversas descritas fueron, Trombocitosis (4,2 %), trombocitopenia leve (4,2 %), injuria renal grado 2 y herpes genital (4,2 %).</p> <p>Mejoría significativa al día 10, de los leucocitos, porcentaje de linfocitos, PCR y LDH</p>	
Mortalidad	<p>BAJA</p> <p>A los 15 días 11 pacientes fallecieron</p>	<p>BAJA</p> <p>Mayor mortalidad en TZB a los 28 días</p>	<p>BAJA</p> <p>Al día 28 fue del 10,4 % en el grupo de tocilizumab y del 8,6 % en el grupo de placebo.</p>	<p>BAJA</p> <p>3 pacientes</p>	<p>BAJA</p> <p>28 días después de la aleatorización, hubo 1407 muertes entre 6449 pacientes aleatorizados a antagonistas de IL-6. Riesgo de mortalidad absoluto del 22 % para los antagonistas de IL-6 en comparación con un riesgo de mortalidad asumido del 25 % para la atención habitual o el placebo</p>
Conclusiones	<p>En pacientes con covid-19 grave o crítico, tocilizumab más la atención estándar no fue superior a la atención estándar sola para mejorar los resultados clínicos a los 15 días y</p>	<p>Tocilizumab puede reducir la necesidad de ventilación mecánica y no invasiva o la muerte el día 14, pero no la mortalidad el día 28; son necesarios más estudios para</p>	<p>En pacientes hospitalizados con neumonía por Covid-19 que no recibían ventilación mecánica, tocilizumab redujo la probabilidad de progresión al resultado</p>	<p>Luego de la administración de Tocilizumab, más de la mitad de los pacientes presentó una reacción adversa, a pesar de ello la mortalidad reportada fue</p>	<p>La administración de antagonistas de la IL-6, en comparación con la atención habitual o el placebo, se asoció con una mortalidad por todas las causas más baja a los 28 días.</p>

podría aumentar la mortalidad.	la	confirmar estos resultados preliminares.	compuesto de ventilación mecánica o muerte, pero no mejoró la supervivencia.	baja y la mayoría de los pacientes mejoró.	
--------------------------------	----	--	--	--	--

Título	A Comparison of Methylprednisolone and Dexamethasone in Intensive Care Patients With COVID-19. ²¹	Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. ⁴⁸	The utility of CRP with the use of dexamethasone and Tocilizumab in critically ill patients with COVID-19. ⁷¹	Corticosteroids for COVID-19 patients requiring oxygen Support . ³⁰	Early dexamethasone use as a protective measure in non-mechanically ventilated critically ill patients with COVID-19. ⁷²	Low-dose versus high-dose dexamethasone for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial. ⁷³	Outcome of COVID-19 Patients Receiving 6mg vs 12mg Dexamethasone at a Tertiary Care Hospital in Pakistan. ⁷⁴
Revista	Sage Journals	New England Journal of Medicine	Pub Med	Pub MED	ProQuest	ProQuest	ProQuest
País - Año	EE.UU - 2021	Reino Unido - 2020	Reino Unido - 2022	España - 2020	Arabia Saudi - 2022	EE. UU - 2022	Pakistan -2021
Autor	Justine J. Ko	Grupo Colaborativo RECUPERACIÓN ; Pedro horby	Harry Zacharias	Cecilia Tortajada	Khalid Al Sulaiman	Wu H	Saba Bari
Objetivo	Comparar la metilprednisolona con la dexametasona en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo por COVID-19 que necesitan cuidados intensivos	Determinar Efecto de la Dexametasona en Pacientes Hospitalizados con COVID-19.	Evaluar el efecto de la dexametasona y el tocilizumab en la trayectoria de la PCR y la temperatura entre pacientes	Evaluar si el uso del tratamiento con corticosteroide s para pacientes con COVID-19 se asocia con una reducción de la mortalidad o la	Evaluar el momento adecuado para el inicio de dexametasona sistémica en pacientes críticos con COVID-19 y sus resultados clínicos.	Evaluar los efectos de 6 mg diarios frente a 20 mg diarios de dexametasona en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19.	Comparar el resultado en pacientes con COVID 19 con oxígeno administrado con 6 mg y 12 mg de dexametasona en el Hospital

			críticos con COVID-19	necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y si se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.			Militar Emirates Rawalpindi. Pak
Población	83	2104	215	38	783	107	600
Edad	57.8 media edad	66.1 media	No especificado	76 media	76.4 edad media	57.9 edad media	47.81 edad media
Genero	75% varones 25% mujeres	1338 varones 766 mujeres	No especificado	20 varones 18 mujeres	70% varones	56 varones 51 mujeres	401 varones 199 mujeres
Comorbilidades	HTA: 13.3% DM:43.3% Cardiopatía: 6.6% ERC: 9.3% EPOC: 6.6% CA: 3.9%	DM:521 Cardiopatía: 566 ERC:167 EPOC:415 TBC: 6	No especificado	HTA: 27 DM:7 Cardiopatía: 8 EPOC:3 CA: 16 Fumador: 5 Obesos: 3	HTA: 56.9% DM: 61.5% DLP:17.7%	DM: 31 EPOC: 17 Cardiopatía:30 ERC: 12 Hepatopatía:1 CA:7 No vacunados:94	HTA: 122 DM:245 ERC:25
Dosis / Nº Días	6 mg/24h /10 días	6 mg /24h / 10 días	6mg / 10 días	20 mg EV /24h /5 días luego 10 mg/24h durante 5 días más.	6 mg / 24h	6 mg vs 20 mg Diarios por 10 días	6 mg versus 12 mg diarios por 10 días
Evolución con Dexametasona	DESFAVORABLE Pacientes que no requirieron ventilación mecánica, ambos esteroides redujeron la mortalidad a tasas bajas.	FAVORABLE Duración más corta de la hospitalización que la atención habitual media de 12 días frente a 13 días y una mayor probabilidad de	DESFAVORABLE Reducción significativa en la PCR tres días después de la administración de dexametasona, que posteriormente	FAVORABLE Mejoría clínica para todos los pacientes fue de 14 en el grupo de corticosteroide s y de 12 días en el grupo control.	FAVORABLE Recibieron dexametasona tardíamente, observamos una estancia hospitalaria significativamente más prolongada en comparación con el inicio temprano	DESFAVORABLE No hubo diferencia en los días sin UCI o sin ventilador el día 28 entre el grupo de dosis baja y el grupo de dosis alta.	FAVORABLE 577 (82%) pacientes evolución favorable y vivos a los 30 días 535 (74%) pacientes ingresaron a UCI mientras que 65

		alta dentro de los 28 días. Menor progresión a ventilación mecánica invasiva entre los que recibieron dexametasona versus atención habitual.	aumentó en los no sobrevivientes, pero se mantuvo baja en los sobrevivientes.	Supervivencia acumulada en el grupo de corticosteroides versus no corticosteroides fue del 74 % contra el 62 % Requerían oxígeno de flujo bajo con la supervivencia acumulada fue del 88 % versus 86 %	Marcadores indirectos/inflamatorios de seguimiento durante la estadía (es decir, dímero D y CPK) fueron los mismos entre los dos grupos, excepto que el nivel máximo de ferritina fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron dexametasona después de 24 h de ingreso en la UCI	No hubo diferencia en las puntuaciones SOFA entre los grupos en 48 horas después. Mediana de días de hospitalización fue de 9 días dosis baja y de 6 días dosis alta. No se encontraron diferencias por edad, sexo o raza	(26%) pacientes no necesitaron ser trasladados a la unidad de cuidados intensivos.
Mortalidad	ALTA	MEDIA	ALTA	BAJA	MEDIA	BAJA	BAJA
	Mortalidad en pacientes con VM fue del 31 % en el grupo de metilprednisolona y del 54 % en el grupo de dexametasona Mortalidad a los 50 días fue del 41,3 % en atención habitual, del 26,5 % con dexametasona y del 16,4 % con metilprednisolona	Redujo la mortalidad a los 28 días en un 35 % en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva y en un 20 % en pacientes que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva	105 (45%) fallecieron	Mortalidad del 15% de pacientes.	Mortalidad a los 30 días fue del 50,5 % en el grupo temprano en comparación con el 57,7 % en el inicio tardío Mortalidad hospitalaria fue del 51,5 % en el grupo precoz frente al 62,5 % en el grupo tardío	Cinco participantes (9,1 %) en el grupo de dosis baja y 11 participantes (21,2 %) en el grupo de dosis alta murieron el día 28 6 muertes fueron del grupo de dosis alta con oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva.	18 (23%) pacientes fallecieron a los 30 días

<p>Conclusiones</p>	<p>En pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica, la metilprednisolona en dosis suficientes puede reducir aún más la mortalidad en comparación con la dexametasona.</p>	<p>Uso de dexametasona resultó en una menor mortalidad a los 28 días entre los que recibieron ventilación mecánica invasiva u oxígeno solo en la aleatorización, pero no entre los que no recibieron asistencia respiratoria.</p>	<p>La trayectoria de CRP distinguió entre sobrevivientes y no sobrevivientes entre los pacientes que recibieron dexametasona, pero no entre los que recibieron tocilizumab junto con dexametasona. La trayectoria de los biomarcadores alternativos, incluidos la ferritina, el dímero D, el BNP, los neutrófilos y los linfocitos, no distingue entre supervivientes y no supervivientes que reciben tocilizumab.</p>	<p>Se observó una reducción significativa de la mortalidad y la frecuencia de ingreso en la UCI entre los pacientes que requerían oxígeno de alto flujo o VNI, pero no entre los que requerían oxígeno de bajo flujo.</p>	<p>Uso temprano de dexametasona dentro de las 24 horas posteriores a la admisión en la UCI en pacientes críticos con COVID-19 podría considerarse una medida de protección proactiva en pacientes críticos sin VM con COVID-19. Por lo tanto, podría minimizar la necesidad de soporte de ventilación mecánica.</p>	<p>La dexametasona 20 mg diarios no dio como resultado una mejoría de los resultados clínicos y probablemente se asoció con una mayor mortalidad a los 28 días en pacientes con oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva, en comparación con dexametasona 6 mg diarios.</p>	<p>La mortalidad y el ingreso a UCI, no fueron estadísticamente significativas en los grupos que tomaron 6 mg o 12 mg de Dexametasona, por lo que se podría concluir que una dosis alta de este medicamento no es superior en términos de eficacia. en comparación con la dosis baja.</p>
----------------------------	--	---	--	---	---	--	---

<p>Titulo</p>	<p>The Effect of Dexamethasone Treatment on COVID-19.</p>	<p>Association Between Dexamethasone Treatment After Hospital Discharge</p>	<p>Association of early dexamethasone therapy with mortality in critically</p>	<p>Overweight and obesity are not associated with worse clinical</p>	<p>Outcomes of patients with severe and critical COVID-19 treated with</p>	<p>Racial and ethnic variation in COVID-19 care,</p>
----------------------	---	---	--	--	--	--

	Prognosis in Cancer Patients. ⁷⁵	for Patients With COVID-19 Infection and Rates of Hospital Readmission and Mortality. ⁵⁰	Ill COVID-19 patients: a French multicenter study. ⁷⁶	outcomes in COVID-19 patients treated with fixed-dose 6 mg dexamethasone. ⁷⁷	dexamethasone: a prospective cohort study. ⁷⁸	treatment, and outcomes: A retrospective cohort study from the MiCOVID-19 registry. ⁷⁹
Revista	ProQuest	JAMA Network	ProQuest	ProQuest	ProQuest	ProQuest
País - Año	Jordania - 2022	EE.UU - 2022	Francia - 2022	Holanda - 2022	Mexico - 2022	EE. UU - 2022
Autor	Lina Souan	Cheng-Wei Huang,	Matthieu Raymond	Esther Wittermans	Bernardo A. Martinez-Guerra	Nadia R. Sutton
Objetivo	Determinar si el tratamiento con dexametasona antes o después de un diagnóstico de COVID-19, o ambos, influye en los índices de gravedad de COVID-19 en pacientes con cáncer tratados con dexametasona.	Evaluar si continuar el tratamiento con dexametasona al alta se asocia con una reducción de los reingresos por cualquier causa o de la mortalidad después del alta.	Investigar si la dexametasona reduce la mortalidad del día 28 en pacientes no seleccionados con COVID-19 crítico.	El sobrepeso y la obesidad se asocian con peores resultados clínicos, definidos como ingreso en la UCI o muerte hospitalaria, en pacientes con COVID-19 tratados con dosis fijas de dexametasona.	Evaluar la mortalidad hospitalaria antes y después de la implementación de corticoides para COVID-19 grave y crítico.	Determinar las diferencias raciales y étnicas en la demografía, las comorbilidades, los tratamientos hospitalarios y los resultados hospitalarios de los pacientes hospitalizados con COVID-19
Población	108	1164	611	385	665	2639
Edad	57.2 edad media	55 media edad	66 media edad	67 edad media	57 edad media	61.3 edad media
Etnia						42,8 %: negros 43,8 %: blancos 2,0 %: asiáticos 3,9 %: latinos y el 7,5 %: de raza y etnia desconocidas
Genero	58 varones 50 mujeres	674 varones 490 mujeres	446 varones 165 mujeres	235 varones 150 mujeres	418 varones 247 mujeres	1382 varones 1257 mujeres
Comorbilidades	Ca. Solido: 91 Ca. Hematologico:14		DM:181 HTA:331 Cardiopatía:109	IMC :25- 29.9kg/m (176) IMC: 30kg/m(123) HTA: 113 DM:92	Obesidad:301 HTa: 253 DM: 225 EPOC:14 Imunodeprimidos:36	Negros >% HTA 71.9% > % DM 42.8% >% ERC 32.5% >% Obesos

				EPOC: 59	Cardiopatía: 46 ERC:23 Fumador: 111	Blancos >% Edad >% tabaquismo >% EPOC >% Cardiopatía >% ICC >% Demencia
Dosis / Nº Días	6mg / 24h	6mg /10 días post alta (media 5 días)	6mg /24h por 10 días	6mg /24h por 10 días	6mg /24h por 10 días	
Evolución con Dexametasona	DESFAVORABLE Recibir dexametasona solo antes del diagnóstico se asoció significativamente con un riesgo 5,8 veces mayor de experimentar el resultado dentro de los 28 días en comparación con el grupo de control. Aumento en la edad de los pacientes se asoció significativamente con un aumento del 3 % en el riesgo de mortalidad o de necesidad de ventilación.	FAVORABLE Pacientes que continuaron con la terapia con dexametasona, 63 (9,1 %) pacientes fueron readmitidos o fallecieron dentro de los 14 días con una mediana de tiempo de 3 días del alta. Entre los pacientes que no continuaron con la terapia con dexametasona, 54 (11,4 %) personas fueron readmitidas o fallecieron dentro de los 14 días con una mediana de tiempo de 3 del alta.	FAVORABLE Uso de dexametasona se asocia a menor uso de VMI. Día 28 el número de pacientes sin VMI fue menor en pacientes tratados con dexametasona. Las infecciones fueron de igual porcentajes en ambos grupos	DESFAVORABLE Con dexametasona, la concentración media de CRP fue más baja en pacientes con obesidad y más alta en pacientes con peso normal. Pacientes con obesidad tenían recuentos de linfocitos más altos en comparación con los pacientes con peso normal.	DESFAVORABLE Pacientes tratados con dexametasona tuvieron mas días de VMI (5 vs 3) Se presentaron mayor porcentaje de IRA en pacientes tratados con dexametasona (20% vs 10%)	FAVORABLE Los pacientes de raza negra tenían niveles más altos de LDH, VSG, PCR, creatina fosfoquinasa y ferritina. Los pacientes de raza negra tenían menos probabilidades de recibir dexametasona y remdesivir en comparación con los pacientes de raza blanca
Mortalidad	ALTA Mortalidad dentro de los 28 días posteriores a un diagnóstico de COVID-19 o la necesidad de	BAJA 9.1 % con continuidad del tratamiento post alta. 11.4 % no continuaron con	BAJA 92 pacientes (15.1%)	MEDIA 82 (32,9%) pacientes tuvieron muerte hospitalaria. El porcentaje ingreso en UCI y/o muerte hospitalaria fue	BAJA Pacientes en VMI, la muerte también fue menos frecuente en el grupo CS-T (25 vs 55%)	BAJA 479 (18,2%) fallecieron en el momento del alta. Mortalidad hospitalaria fue más alta para los

	<p>asistencia de ventilación en el subgrupo (DxB) fue la más alta con un 73,9 %, seguido por el subgrupo (DxA) con 32,7%), mientras que el subgrupo (DxBA) demostró la menor mortalidad y necesidad de ventilación entre los tres subgrupos 27,8%</p>	<p>tratamiento post alta.</p>		<p>mayor en pacientes con normo peso que en pacientes con sobrepeso y pacientes con obesidad (33% vs 26%)</p>		<p>pacientes blancos (19,6 %), seguidos de los pacientes negros (18,7 %), los pacientes asiáticos (13,0 %) y los pacientes latinos (5,9 %)</p> <p>La edad media de muerte fue más baja para los pacientes negros (69,4 ± 13,3 años), una diferencia de más de 8 años con respecto a los pacientes blancos (77,9 ± 12,6 años) y asiáticos (77,6)</p>
Conclusiones	<p>La terapia con dexametasona afectó el pronóstico de COVID-19 en pacientes con cáncer, y es preferible no suspender la terapia después de la infección. Se necesita una comparación prospectiva rigurosa entre la dosificación temprana y tardía de dexametasona para determinar el mejor protocolo de tratamiento.</p>	<p>Continuar el tratamiento con dexametasona, 6 mg/d, al alta no se asoció con una reducción en la mortalidad o reingreso por todas las causas a los 14 días. Este hallazgo sugiere que la dexametasona no debe recetarse de forma rutinaria más allá del alta para personas con COVID-19</p>	<p>La dexametasona temprana en pacientes críticos con COVID-19 no se asoció con una mortalidad más baja el día 28. Sin embargo, la dexametasona temprana se asoció con menores necesidades de intubación y más días sin ventilador para el día 28.</p>	<p>El sobrepeso y la obesidad no están asociados con un curso clínico desfavorable en pacientes con COVID-19 ingresados en una sala que no es de UCI y tratados con 6 mg de dexametasona una vez al día</p>	<p>El tratamiento con corticosteroides se asoció con una reducción de la mortalidad hospitalaria entre los pacientes con COVID-19 grave y crítico, incluidos los que estaban en IMV.</p>	<p>La mortalidad por COVID-19 parece estar impulsada por factores clínicos y sociales previos a la hospitalización y, potencialmente, por la atención hospitalaria. Se necesitan políticas dirigidas a la salud de la población y la aplicación equitativa de la terapia médica basada en evidencia para aliviar la carga de COVID-19.</p>

Tabla 1. Efecto de tocilizumab en la evolución del paciente hospitalizado por COVID-19, 2020 – 2022

Evolución	fi	%hi
Favorable	14	73.68%
No favorable	5	26.32%
Total	19	100.00%

Fuente: Cuadro 1

Tabla 2. Efecto de dexametasona en la evolución del paciente hospitalizado por COVID-19, 2020 – 2022

Evolución	fi	%hi
Favorable	7	53.85%
No favorable	6	46.15%
Total	13	100.00%

Fuente: Cuadro 1

Tabla 3. Efecto de tocilizumab en la mortalidad del paciente hospitalizado por COVID-19, 2020 – 2022

Mortalidad	fi	%hi
Baja	18	95%
Media	1	5%
Alta	0	0%
Total	19	100%

Fuente: Cuadro 1

Tabla 4. Efecto de Dexametasona en la mortalidad del paciente hospitalizado por COVID-19, 2020 – 2022

Mortalidad	fi	%hi
Baja	7	54%
Media	3	23%
Alta	3	23%
Total	13	100%

Fuente: Cuadro 1

Figura 2. Comparación porcentual de la evolución del paciente hospitalizado por COVID-19 según tipo de antiinflamatorio

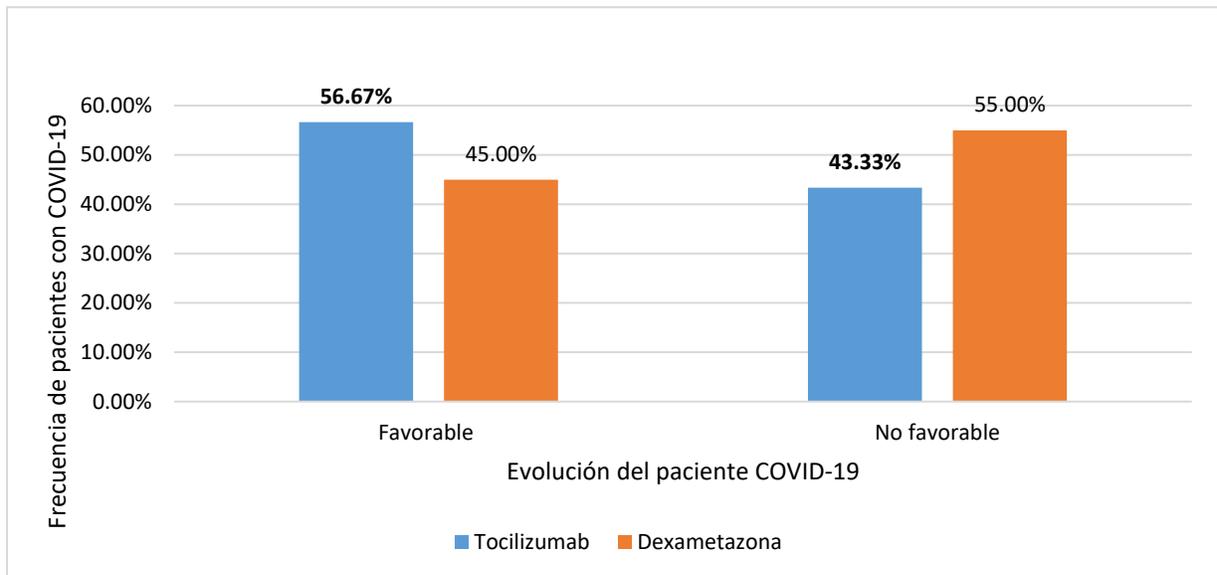
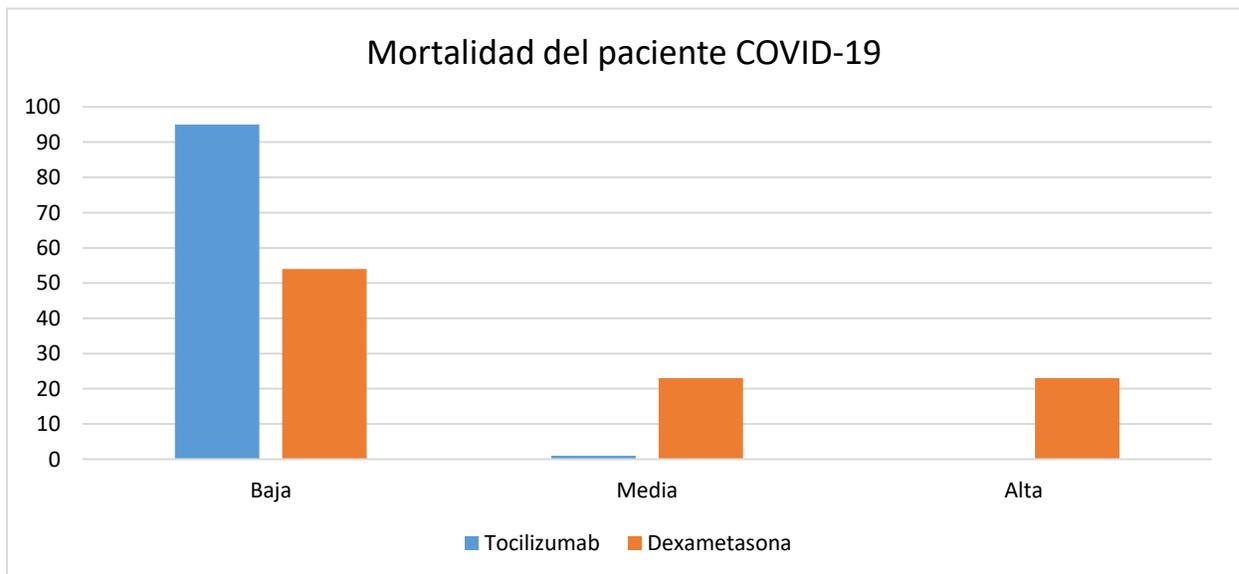


Figura 3. Comparación porcentual de la mortalidad del paciente hospitalizado por COVID-19 según tipo de antiinflamatorio



V. DISCUSIÓN

Aunque en la actualidad el manejo estándar para la neumonía producida por COVID-19 es el soporte de oxígeno a bajas y altas dosis, así como el manejo del síndrome de distrés respiratorio, sumado al empleo de dexametasona quien pertenece a la familia de los corticoides quien ejerce un papel antiinflamatorio en la neumonía inducida por COVID-19, se siguen proponiendo y probando diversos enfoques terapéuticos, incluyendo antivirales y anti interleucinas. El empleo de Tocilizumab un anticuerpo monoclonal anti receptor IL-6 quien tiene un papel importante en el desarrollo de la tormenta de citoquinas y posible falla multiorgánica, al término de la presente investigación se encuentra que tocilizumab desarrolla un papel fundamental en la modulación de la respuesta hiperinflamatoria desmedida por el virus SARS-Cov-2, y viendo el panorama que hasta la fecha presentamos por este nuevo virus detallamos evidencia de su empleo en diversos continentes del mundo.

En la búsqueda inicial de artículos científicos se recabaron un total de 177 estudios, siendo estos de las bases de datos electrónicas como Scopus, Clinical Key, Elsevier, The Lancet, ProQuest, New England Journal Of Medicine, Jama Network, y en su mayoría de PubMed. Los artículos científicos duplicados fueron eliminados restando como tentativos 125 estudios. Luego se procedió con la verificación del acceso completo a los mismos y 18 de ellos se encontraban restringidos, motivo por el cual fueron eliminados, así también 32 fueron excluidos por tener más de 5 años de antigüedad y tener otros objetivos. Finalmente se excluyen 20 estudios más, dado que no respondían al problema o tenían otras variables primarias. Teniendo un total de 52 artículos seleccionados los cuales serían incluidos en la revisión sistemática previa evaluación, luego del flujograma de selección de artículos científicos (Figura N°1), se consideran como incluidos 32 artículos científicos siendo estos 19 para tocilizumab y 13 para dexametasona, cumpliendo estos con los criterios de selección.

Las características más importantes de los 32 artículos seleccionados fueron organizadas en una base de datos (Cuadro 1), donde se detalla el título, autor, año de publicación, objetivo del estudio, número de la población seleccionada para el estudio, edad de la población, género, comorbilidades presentes en los participantes al momento del estudio, dosis empleada para el tratamiento, evolución según el fármaco empleado, mortalidad que se presentó con el fármaco y conclusiones de cada estudio. Todos los estudios fueron de los continentes de Asia, América y Europa.

En el Cuadro 1, observamos la caracterización sistemática de treinta y dos artículos científicos asociados al tratamiento con antiinflamatorios en pacientes hospitalizados por COVID-19, entre los años 2020-2022. En este cuadro se reporta diecinueve artículos donde se evaluó el efecto de Tocilizumab sobre la evolución del paciente con COVID-19 de los cuales diez fueron realizados en el continente europeo, donde se evidencia que el tamaño muestral radicó entre 42 (Luca Quartuccio et al, 2020) a 4116 pacientes (Peter et al, 2021), teniendo estudios más complejos con más de 8000 participantes (Christos et al, 2021); cinco fueron realizados en el continente americano, con una población muestral que osciló entre los 243 pacientes (Jhon et al, 2020) a 294 inscritos según (Ivan et al, 2021); y solo cuatro artículos seleccionados fueron del continente asiático cuya población muestral varió entre 25 pacientes (Rand Alttar et al., 2020) a 87 pacientes (Ahmet et al., 2021).

En referencia al género en todos los artículos donde se empleó Tocilizumab el género masculino fue reportado en mayor proporción que el femenino, no siendo este un factor de riesgo en la evolución, pero ciertos estudios detallan mayor incidencia en los varones, como el estudio de Christos et al., 2021 donde existió un 64% de casos, con 5120 pacientes varones frente al 36%, siendo estas 2928 mujeres, así como también en el estudio de Peter et al., 2021 donde se reportan 1337 varones frente a 685 mujeres, evidenciándose el mayor reporte de casos e incidencia en varones.

En el mismo Cuadro 1, de los estudios seleccionados para Tocilizumab, se reportaron comorbilidades del paciente con COVID-19, entre ellas, la hipertensión estuvo presente en el 98% de los estudios, teniendo una población que varió desde los 435 pacientes hipertensos (Peter et al., 2021) a ningún paciente hipertenso reportado (Oliver et al., 2021). Otro factor de riesgo, fue la diabetes mellitus, que estuvo presente en el 98% de los artículos, teniendo una población que varió desde los 5 pacientes (Giovanni et al., 2020) a los 569 diabéticos (Peter et al., 2021); la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estuvo presente en el 60% con una población que osciló desde 5 pacientes reportados (Valentina et al., 2020) a 473 pacientes (Peter et al., 2021); la enfermedad renal crónica también estuvo presente en el 45% de los artículos con una población que varió desde los 5 pacientes (Oliver et al., 2021) a los 118 pacientes (Peter et al., 2021).

Las neoplasias estuvieron presentes en el 45% de los artículos teniendo una población que varió de 3 pacientes (Valentina et al., 2020) a los 19 (José et al., 2020); la obesidad también se encontró presente en el 35% de los artículos seleccionados con una población que osciló de 5 pacientes (Siran et al., 2020) a 63 pacientes (Ivan et al., 2021), el VIH, el asma, hepatopatía y enfermedades reumatoideas también estuvieron presentes al menos en el 3% de los artículos seleccionados. No se evidenció el estadio o el control de las comorbilidades al momento del estudio, lo cual es un punto fundamental de recomendación para el manejo y la repercusión en el paciente con COVID-19.

En el Cuadro 1, también podemos observar la escala de edad por continentes, siendo el continente americano donde encontramos la edad media más baja de los pacientes tratados con Tocilizumab la cual osciló entre 56.5 años (Miguel et al., 2021) a 60.9 años (Ivan et al., 2021). En el continente asiático cuya edad media más baja fue de 56.8 años (Xiaoling et al., 2020) y cuya edad media más alta fue de 64 años (Siran et al., 2020). En el continente

europeo encontramos los pacientes más ancianos con la edad media más baja de 60 años (Valentina et al., 2020) y la edad media más alta de 65 años (Christos et al., 2021).

En el Cuadro 1, se reportan paralelamente trece artículos donde se evaluó el efecto de la Dexametasona sobre la evolución del paciente con COVID-19 de los cuales cinco fueron realizados en el continente europeo, donde se evidencia que la población muestral radicó entre 38 (Cecilia et al., 2020) a 611pacientes (Raymond et al., 2022), teniendo estudios más complejos con más de 2000 participantes como (Pedro et al., 2020). Asimismo, cinco fueron realizados en el continente americano, con una población muestral que osciló entre los 83 pacientes (Justine et al., 2021) a 1164 inscritos según (Cheng et al., 2022), teniendo estudios más complejos de más de 2000 participantes como (Nadia et al., 2022); y finalmente, tres artículos seleccionados fueron del continente asiático, cuya población muestral varió entre 108 pacientes (Lina et al., 2022) a 783 pacientes (Khalid et al., 2022).

En referencia al género en todos los artículos donde se empleó Dexametasona, el género masculino fue reportado en mayor porcentaje que el género femenino, no siendo este un factor de riesgo en la evolución, esto refleja los datos obtenidos por diversos estudios hay mayor incidencia de casos de COVID-19 severo en varones.

En el mismo Cuadro 1, asociado a todos los estudios seleccionados para Dexametasona, se reporta las comorbilidades del paciente con COVID-19, entre ellas, la diabetes mellitus estuvo presente en el 80% de los estudios, teniendo una población que varió desde los 35 pacientes (Justine et al., 2021) a 1129 (Nadia et al., 2022). La hipertensión estuvo presente en el 60% de los artículos, teniendo una población que varió desde los 122 pacientes (Saba et al., 2021) a 1115 pacientes diabéticos (Nadia et al., 2022), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estuvo presente en el 46 % con una población que

osciló desde 59 pacientes reportados (Esther et al., 2022) a 415 pacientes (Pedro et al., 2021), la enfermedad renal crónica también estuvo presente en el 46% de los artículos con una población que varió desde los 25 pacientes (Saba et al., 2021) a 857 pacientes (Nadia et al., 2022).

La cardiopatía estuvo presente en el 46% de los artículos teniendo una población que varió de 46 pacientes (Bernardo et al., 2022) a 566 (Pedro et al., 2020). El cáncer estuvo presente en el 30% de los artículos seleccionados con una población que varió de 16 pacientes (Cecilia et al., 2020) a 108 pacientes, donde todos tuvieron cáncer concomitante con COVID-19 (Lina et al., 2022).

En el Cuadro 1, también podemos observar la escala de edad por continentes, siendo el continente Asiático donde se encontró la edad media más baja de los pacientes tratados con Dexametasona, la cual osciló entre 47.8 años para la edad media más baja (Saba et al., 2021) a 76.4 años siendo esta la edad media más alta de este continente (Khalid et al., 2022). En el continente Americano se encontró que la edad media más baja fue de 57 años (Justine et al., 2021) y la edad media más alta fue de 61.3 años (Nadia et al., 2022). En el continente europeo se encontró los pacientes más ancianos con la edad media más baja de 66.1 años (Pedro et al., 2020) y la edad media más alta fue de 76 años (Cecilia et al., 2020).

En Tabla 1, se muestra el efecto de tocilizumab asociado a la evolución del paciente hospitalizado por COVID-19, tomando como fuente diecinueve artículos científicos entre los años 2020 a 2022, realizados en tres continentes (Europa, América y Asia); en donde se observa que el 73.68% (14 artículos) reportaron una evolución favorable del paciente frente al empleo de tocilizumab a una dosis estándar de 8mg/kg con una máxima de 800mg; sin embargo, es importante reportar que las dosis fueron variadas. Rand et al. (2020) aplicó una dosis de 5.7mg/kg y Christos et al. (2021) aplicó dosis de 162mg subcutáneo en ambos muslos con un total de 324mg detallando el mismo efecto que por vía

endovenosa y logrando una evolución favorable en el grupo de estudio. Asimismo, se reporta que el 26.32% (5 artículos) determinaron que no hubo mejora (no favorable), empleando dosis estándar de 8mg/kg.

En Tabla 2, se muestra el efecto de dexametasona asociado a la evolución del paciente hospitalizado por COVID-19, tomando como fuente trece artículos científicos entre los años 2020 a 2022, realizados en tres continentes (Europa, América y Asia); en donde se observa que el 53.85% (7 artículos) reportaron una evolución favorable del paciente frente al empleo de dexametasona a dosis estándar de 6mg/día por 10 días; sin embargo, es importante reportar que las dosis fueron variadas. Cecilia et al. (2020) aplicó una dosis de 20mg endovenoso por día, por cinco días y luego 10mg por día por cinco días más reportando una mejoría clínica y una evolución favorable medida por marcadores a su vez. Saba et al. (2021) comparó la dosis estándar frente a 12mg por día de dexametasona reportando una mejoría clínica y evolución favorable en los pacientes, siendo más eficaz que la dosis estándar. Asimismo, se reporta que en el 46.15% (6 artículos) se determinó que no hubo mejoría (no favorable), empleando dosis estándar de 6mg; sin embargo, las dosis fueron variadas. Wu et al. (2022) comparó la dosis estándar versus 20mg diarios de dexametasona reportando que no hubo una mejoría clínica a una dosis superior, así como una evolución desfavorable a los 28 días. Cheng et al. (2022) en su estudio con tratamiento estándar versus suplementación de dexametasona al alta no evidenció mejoría o reducción de reingresos en los pacientes.

En Tabla 3, se muestra el efecto de tocilizumab asociado a la mortalidad del paciente hospitalizado por COVID-19, tomando como fuente diecinueve artículos científicos entre los años 2020 a 2022, de estudios realizados en tres continentes (Europa, América y Asia); en donde se observa que el 95% (18 artículos) reportaron una mortalidad baja con el uso de tocilizumab siendo considerada esta menor al 20% de decesos de todo el grupo de estudio. El 5%

(1 artículo) reporta una mortalidad media para el uso de tocilizumab siendo esta del 31% de decesos del grupo de estudio a los 28 días asociados a ventilación mecánica, pese a ello, se demostró una evolución favorable a los 28 días, así como reducción de la mortalidad de hasta un 31%.

En Tabla 4, se muestra el efecto de dexametasona asociada a la mortalidad del paciente hospitalizado por COVID-19, tomando como fuente trece artículos científicos entre los años 2020 a 2022, de estudios realizados en tres continentes (Europa, América y Asia); en donde se observa que el 54% (7 artículos) reportaron una mortalidad baja con el uso de dexametasona. El 23% (3 artículos) reportó una mortalidad media para el uso de dexametasona y 23% (3 artículos) reportaron una mortalidad alta para el uso de dexametasona.

En Figura 2, se muestra la comparación porcentual de la evolución del paciente hospitalizado por COVID-19 según tipo de antiinflamatorio, teniendo un 56.67% de evolución favorable para tocilizumab frente al 45% de dexametasona. En cuanto a la evolución desfavorable tenemos un 43.33% para tocilizumab y 55% para dexametasona.

En Figura 3, se muestra la comparación porcentual de la mortalidad del paciente hospitalizado por COVID-19 según tipo de antiinflamatorio, teniendo un 95% de mortalidad baja tocilizumab frente al 54% de dexametasona. En cuanto a la mortalidad media tocilizumab presenta un 5% frente a un 23% de dexametasona; asimismo, en la mortalidad alta dexametasona lleva un 23% frente al 0% de tocilizumab.

VI. CONCLUSIONES

- El empleo del antiinflamatorio tocilizumab mostró una evolución favorable mayor (56.67%) que el de dexametasona (45%).
- El empleo del antiinflamatorio tocilizumab en paciente hospitalizado por COVID-19 determinó que el 95% de ellos muestre una mortalidad baja, frente a un 54% que empleó dexametasona.
- La búsqueda sistemática evidenció un mayor número de investigaciones para tocilizumab (19) frente a los reportados por dexametasona (13).
- Las comorbilidades más presentes en los pacientes hospitalizado por COVID-19 fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica.

VII. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios con una mayor data, que nos permita sincerar los porcentajes de evolución y mortalidad asociados al estado de post vacunación.
- Realizar estudios con mayor número de muestra por continente, incluyendo estudios en Oceanía y África.
- Realizar estudios que involucren a detalle los tratamientos o ausencia de los mismos que desarrollarían los pacientes por Covid-19 asociados a las comorbilidades que presentan al momento de su hospitalización.
- Realizar estudios que involucren a mayor detalle el peso de los pacientes, así como su categorización por IMC al momento de su hospitalización.
- Realizar estudios que describan la repercusión de los corticoides en los pacientes tratados previamente con estos medicamentos antes de ser hospitalizados por COVID-19
- Realizar estudios que permitan conocer con mayor claridad el efecto tanto de dexametasona y tocilizumab en nuestro territorio y contrastar esto con información internacional.

REFERENCIAS

1. Khan S, Siddique R, Adnan-Shereen M, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options. J Clin Microbiol 2020. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00187-20>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
3. Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Paho.org. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
4. COVID-19 data explorer [Internet]. Humdata.org. [citado el 16 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://data.humdata.org/visualization/covid19-humanitarian-operations/?layer=covid-19 cases and deaths \(sex disaggregated\)](https://data.humdata.org/visualization/covid19-humanitarian-operations/?layer=covid-19%20cases%20and%20deaths%20(sex%20disaggregated))
5. COVID-19 map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
6. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) Disponible en: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>
7. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext)
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a

Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>

9. Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. FMC. 2021 Jan;28(1):40-56. Spanish. doi: 10.1016/j.fmc.2020.10.005. Epub 2021 Jan 23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826050/>
10. Cohen P., Blau J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Outpatient evaluation and management in adults. Uptodate® 2020 [consultado 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com.
11. IDSA. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
12. Leaf DE, Gupta S, Wang W. Tocilizumab in Covid-19. N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):86-87. doi: 10.1056/NEJMc2032911. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33356049. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356049/>
13. OMS. Corticosteroids for COVID-19: Living guidance. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
14. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation_en.pdf.
15. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

16. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020 Dec 15;889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33053381; PMCID: PMC7548059. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053381/>
17. Camon, A.M., Alonso, R., Muñoz, F.J. et al. C-reactive protein cut-off for early tocilizumab and dexamethasone prescription in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep* 12, 5250 (2022). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08882-x>
18. Yamani AH, Alraddadi BM, Almaghrabi RS, Amer AA, Mehdawi FS, Al-Hamzi MA, Aldajani MS, Alattas MS, Elsaed Ramadan AM, Wali GY, Alshukairi AN, Al Mutair A. Early use of tocilizumab in solid organ transplant recipients with COVID-19: A retrospective cohort study in Saudi Arabia. *Immun Inflamm Dis.* 2022 Mar;10(3):e587. doi: 10.1002/iid3.587. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35029324; PMCID: PMC8926500. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iid3.587>
19. Huang C, Yu AS, Song H, et al. Association Between Dexamethasone Treatment After Hospital Discharge for Patients With COVID-19 Infection and Rates of Hospital Readmission and Mortality. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e221455. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.1455. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2789710?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamanetworkopen.2022.1455
20. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, Zhou N, Petty LA, Baang JH, Dillman NO, Frame D, Gregg KS, Kaul DR, Nagel J, Patel TS, Zhou S, Luring AS, Hanauer DA, Martin E, Sharma P, Fung CM, Pogue JM. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *medRxiv [Preprint].* 2020 Jun 3:2020.05.29.20117358. doi:

10.1101/2020.05.29.20117358. Update in: Clin Infect Dis. 2020 Jul 11;; PMID: 32577684; PMID: PMC7302290. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7302290/pdf/nihpp-2020.05.29.20117358.pdf>

21. Ko JJ, Wu C, Mehta N, Wald-Dickler N, Yang W, Qiao R. A Comparison of Methylprednisolone and Dexamethasone in Intensive Care Patients With COVID-19. J Intensive Care Med. 2021 Jun;36(6):673-680. doi: 10.1177/0885066621994057. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33632000. Disponible en:

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33632000/#:~:text=The%20mortality%20effect%20was%20then,\(P%20%3C%200.01\)%20respectively.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33632000/#:~:text=The%20mortality%20effect%20was%20then,(P%20%3C%200.01)%20respectively.)

22. Cardona-Pascual I, Berlana D, Martinez-Valle F, Company-Herrero D, Bruno Montoro-Ronsano J, Effect of tocilizumab in adults hospitalized with moderate-severe COVID-19 pneumonia versus standard care, Medicina Clínica (2021) Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.005>

23. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, Criner GJ, Kaplan-Lewis E, Baden R, Pandit L, Cameron ML, Garcia-Diaz J, Chávez V, Mekebebe-Reuter M, Lima de Menezes F, Shah R, González-Lara MF, Assman B, Freedman J, Mohan SV. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332779; PMID: PMC7781101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332779/>

24. Çelik Ekinci S, Akkaya Işık S. A retrospective evaluation of COVID-19 patients treated with Tocilizumab: who should be treated? J Infect Dev Ctries. 2021 Dec 31;15(12):1825-1832. doi: 10.3855/jidc.13498. PMID: 35044939. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35044939/>

25. Kumar V, Kashyap AK, Kaur S, John M, Sibia RS, Chopra V, Singla T, Jindal J, Sethi S, Chhabra S, Berry A, Dhooria HS, Singh A, Garg V, Jain D, Mahajan R, Gautam PL, Midha V, Mohan B. Comparison of Tocilizumab and High-dose Methylprednisolone Pulse on Outcomes in Severe Corona Virus Disease-2019: TAME-COVID, a Retrospective Multicentric Study. *Int J Appl Basic Med Res*. 2021 Oct-Dec;11(4):263-269. doi: 10.4103/ijabmr.ijabmr_448_21. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34912692; PMCID: PMC8633704. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8633704/>
26. J.L. Callejas Rubio, I. Aomar Millan, M. Moreno-Higueras et al., Precaución con el uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 en sus fases iniciales, *Revista Clínica Española* Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.02.001>
27. Hueda-Zavaleta M, Bardales-Silva F, Copaja-Corzo C, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Córdova Tejada EJ. Tratamiento con Tocilizumab en COVID-19 Crítico: Reporte De Un Centro Hospitalario. *Acta Med Perú*. 2021;38(2):104-9. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2021.382.1919>
28. Tortosa Fernando, Balaciano Giselle, Carrasco Gabriela, Cháves Clelia, Garda Darlo, Montero Guadalupe et al . Tratamiento con dexametasona en caso de infección por COVID-19: informe rápido de evaluación de tecnología sanitaria. *Rev. argent. salud pública* [Internet]. 2020 Oct Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1853-810X2020000300015
29. Rosas J, et al. Experience With the Use of Baricitinib and Tocilizumab Monotherapy or Combined, in Patients With Interstitial Pneumonia Secondary to Coronavirus COVID19: A Real-World Study. *Reumatol Clin*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.10.009>

30. Tortajada C, Colomer E, Andreu-Ballester JC, Esparcia A, Oltra C, Flores J. Corticosteroids for COVID-19 patients requiring oxygen support? Yes, but not for everyone: Effect of corticosteroids on mortality and intensive care unit admission in patients with COVID-19 according to patients' oxygen requirements. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1817-1823. doi: 10.1002/jmv.26635. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33107607. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26635>
31. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0. PMID: 32169119; PMCID: PMC7068984. Disponible en: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>
32. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021 Feb;23(2):e3303. doi: 10.1002/jgm.3303. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33305456; PMCID: PMC7883242. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883242/>
33. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1152–1154. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3313. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2767939>
34. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 Jan;23(1):3-20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34611326; PMCID: PMC8491763. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41580-021-00418-x>

35. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116300; PMCID: PMC7592455. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33116300/>
36. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020 Nov;85:104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798769; PMCID: PMC7425554. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820303336?via%3Dihub>
37. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol.* 2010 Dec;84(24):12658-64. doi: 10.1128/JVI.01542-10. Epub 2010 Oct 6. PMID: 20926566; PMCID: PMC3004351. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01542-10?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
38. Deng F, Zhang L, Lyu L, Lu Z, Gao D, Ma X, Guo Y, Wang R, Gong S, Jiang W. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin (Barc).* 2021 Apr 9;156(7):324-331. doi: 10.1016/j.medcli.2020.11.030. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33422296; PMCID: PMC7832996. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-linkresolver-increased-levels-ferritin-on-admission-S002577532030871X>
39. Thomas E, Delabat S, Carattini YL, Andrews DM. SARS-CoV-2 and Variant Diagnostic Testing Approaches in the United States. *Viruses.* 2021 Dec

13;13(12):2492. doi: 10.3390/v13122492. PMID: 34960762; PMCID: PMC8703625. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34960762/>

40. Spearman P. Diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID19. *Curr Opin Pediatr.* 2021 Feb 1;33(1):122-128. doi: 10.1097/MOP.0000000000000972. PMID: 33278110.

41. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, Soni D, Das S, Hasan M, Patel M, Senan AM, Gorantla S, McMillan J, Edagwa B, Eisenberg R, Gurumurthy CB, Reid SPM, Punyadeera C, Chang L, Gendelman HE. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat Mater.* 2021 May;20(5):593-605. doi: 10.1038/s41563-020-00906-z. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33589798; PMCID: PMC8264308. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41563-020-00906-z>

42. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging.* 2020 Oct;66:35-41. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.05.013. Epub 2020 May 18. PMID: 32425338; PMCID: PMC7233216. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899707120301674?via%3Dihub>

43. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, Johnston TP, Sahebkar A. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Mar;19(3):345-357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32921216. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2020.1822737?journalCode=ierz20>

44. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021 Mar;75(3):e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746. Epub 2020 Nov 3. PMID: 32991035; PMCID: PMC7536922. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32991035/>
45. Sharma A, Balda S, Apreja M, Kataria K, Capalash N, Sharma P. COVID-19 Diagnosis: Current and Future Techniques. *Int J Biol Macromol*. 2021 Dec 15;193(Pt B):1835-1844. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.11.016. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34774862; PMCID: PMC8585557. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141-8130\(21\)02414-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141-8130(21)02414-4)
46. Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC*. 2021 Jan;28(1):40-56. Spanish. doi: 10.1016/j.fmc.2020.10.005. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33519178; PMCID: PMC7826050. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826050/>
47. Mercado RJY, Taborda MJ, Ochoa GE, Carreto BLE, Maldonado TB, García CER et al. Tratamiento para COVID-19. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2020; 33 (s1): s42-s51. <https://dx.doi.org/10.35366/96670>
48. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2021436#article_citing_articles
49. Bari S, Naseem A, Khan ZA, Sajjad K, Ali M, Shehzad F. Outcome of COVID-19 Patients Receiving 6mg vs 12mg Dexamethasone at a Tertiary Care Hospital

in Pakistan. Pak Armed Forces Med J 2022; 72(3): 1041-1044. DOI: <https://doi.org/10.51253/pafmj.v72i3.782>

50. Huang C, Yu AS, Song H, et al. Association Between Dexamethasone Treatment After Hospital Discharge for Patients With COVID-19 Infection and Rates of Hospital Readmission and Mortality. JAMA Netw Open. 2022;5(3):e221455. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.1455 Disponible en: [https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2789710#:~:text=Among%20patients%20who%20continued%20dexamethasone%20therapy%2C%2063%20\(9.1%25\)%20patients,%2D5\)%20days%20from%20discharge.](https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2789710#:~:text=Among%20patients%20who%20continued%20dexamethasone%20therapy%2C%2063%20(9.1%25)%20patients,%2D5)%20days%20from%20discharge.)
51. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621006760?via%3Dihub>
52. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2021;326(6):499–518. doi:10.1001/jama.2021.11330. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781880>
53. SAMPIERI, Hernández Roberto (et.al.) (2008).. En Metodología de la Investigación. Mc.Graw-Hill: Méxic
54. González, I. F., Urrútia, G., & Alonso-Coello, P. (2011). Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. Revista española de cardiología, 64(8), 688-696. Disponible en:
55. Matthew J. Pagea, Joanne E. McKenziea, Patrick M. Bossuytb, Isabelle Boutronc, Tammy C. et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada

- para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista Española de Cardiología. 2020; 74:790-799. Disponible en: [10.1016/j.recesp.2021.06.016](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016)
56. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, Franceschini E, Cuomo G, Orlando G, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Aug;2(8):e474-e484. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835257/>
57. Galván-Román JM, Rodríguez-García SC, Roy-Vallejo E, Marcos-Jiménez A, Sánchez-Alonso S, Fernández-Díaz C, et al. REINMUN-COVID Group. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):72-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674920313294?via%3Dihub>
58. Eşkazan AE, Balkan İİ, Demirbaş KC, Ar MC, Karaali R, Sekibağ Y, Mulamahmutoğlu S, et al. Tocilizumab in COVID-19: The Cerrahpaşa-PREDICT score. *J Infect Chemother*. 2021 Sep;27(9):1329-1335. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120824/#:~:text=The%20Cerrahpa%C5%9Fa%2DPREDICT%20score%2C%20consisting,for%20anticipating%2028%2Dday%20mortality.>
59. Keske Ş, Tekin S, Sait B, İrkören P, Kapmaz M, Çimen C, Uğur, et al. Appropriate use of tocilizumab in COVID-19 infection. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:338-343. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726724/#:~:text=The%20recommendation%20for%20administration%20of,%2C%20and%20decrease%20in%20%25%20lymphocytes.>
60. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal JN, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2042-2049. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25964>
61. Kyriakopoulos C, Ntritsos G, Gogali A, Milionis H, Evangelou E, Kostikas K. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with

- COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2021 Nov;26(11):1027-1040. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.14152>
62. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, Cossi S. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020 Jun;76:31-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219361/>
63. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, Torre A, Cossu MV, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med*. 2020 Jun;76:36-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32448770/>
64. Quartuccio L, Sonaglia A, McGonagle D, Fabris M, Peghin M, Pecori D, De Monte A, Bove T, Curcio F, Bassi F, De Vita S, Tascini C. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: Results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. *J Clin Virol*. 2020 Aug;129:104444. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32570043/>
65. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 May 19;117(20):10970-10975. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350134/#:~:text=All%20patients%20have%20been%20discharged,effective%20treatment%20to%20reduce%20mortality.>
66. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, Franceschini F, Airò P, 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 Jul;19(7):102568. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997220301300?via%3Dihub>
67. John H. Stone, M.D., M.P.H., Matthew J. Frigault, M.D., Naomi J. Serling-Boyd, M.D., Ana D. Fernandes, M, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients

- Hospitalized with Covid-19. The New England Journal of Medicine - 2021
Disponibile en:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2028836#:~:text=The%20hazard%20ratio%20for%20intubation,2.10%3B%20P%3D0.73>).
68. Ivan O. Rosas, M.D., Norbert Bräu, M.D., Michael Waters, M.D., Ronaldo C. Go, M.D., Bradley D. Hunter, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. The New England Journal of Medicine – 2021. Disponibile en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028700>
69. Veiga V C, Prats J A G G, Farias D L C, Rosa R G, Dourado L K, Zampieri F G et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial-2021. Disponibile en : <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n84>
70. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021 Jan 1;181(1):32-40. Disponibile en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772187>
71. Zacharias H, Mungara R, Wilson AP, Singer M, Arulkumaran N. The utility of CRP with the use of dexamethasone and Tocilizumab in critically ill patients with COVID-19. J Crit Care. 2022 Aug;70:154053. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9098225/>
72. Al Sulaiman K, Korayem GB, Eljaaly K, Altebainawi AF, Al Harbi O, Badreldin HA, Al Harthi A, Al Yousif G, et al. Early dexamethasone use as a protective measure in non-mechanically ventilated critically ill patients with COVID-19: a multicenter, cohort study. Sci Rep. 2022 Jun 13;12(1):9766. Disponibile en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-13239-5>
73. Wu H, Daouk S, Kebbe J, Chaudry F, Harper J, Brown B. Low-dose versus high-dose dexamethasone for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: A

- randomized clinical trial. PLoS One. 2022 Oct 3;17(10):e0275217. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0275217>
74. Bari S, Naseem A, Khan A, Sajjad K, Ali M, Shehzad F. Outcome of COVID-19 Patients Receiving 6mg vs 12mg Dexamethasone at a Tertiary Care Hospital in Pakistan. PAFMJ [Internet]. 26Jun.2022. Disponible en: <https://www.pafmj.org/index.php/PAFMJ/article/view/7829>
75. Souan L, Al-Khairy Z, Al-Binni MA, Battah A, Sughayer MA. The Effect of Dexamethasone Treatment on COVID-19 Prognosis in Cancer Patients. Vaccines (Basel). 2022 Oct 26;10(11):1798. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/11/1798>
76. Raymond M, Le Thuaut A, Asfar P, Darreau C, Reizine F, Colin G, Dano C, Lorber J, Hourmant B, Delbove A, Frérou A, Morin J, Egreteau PY, Seguin P, Reignier J, Lascarrou JB, Canet E. Association of early dexamethasone therapy with mortality in critically ill COVID-19 patients: a French multicenter study. Ann Intensive Care. 2022 Oct 29;12(1):102. Disponible en: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-022-01074-w>
77. Wittermans, E., Grutters, J.C., Moeniralam, H.S. et al. Overweight and obesity are not associated with worse clinical outcomes in COVID-19 patients treated with fixed-dose 6 mg dexamethasone. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41366-022-01204-1#citeas>
78. Martinez-Guerra BA, Gonzalez-Lara MF, Roman-Montes CM, Tamez-Torres KM, Dardón-Fierro FE, Rajme-Lopez S, Medrano-Borromeo C, Martínez-Valenzuela A, Ortiz-Brizuela E, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon A. Outcomes of patients with severe and critical COVID-19 treated with dexamethasone: a prospective cohort study. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2021.2011619>
79. Sutton NR, Robinson-Lane SG, Yeow RY, Chubb HA, Kim T, Chopra V. Racial and ethnic variation in COVID-19 care, treatment, and outcomes: A retrospective cohort study from the MiCOVID-19 registry. PLoS One. 2022 Nov

1;17(11):e0276806.

Disponibile

en:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0276806>

ANEXOS

OPERACIONALIZACION VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORIAS	ESCALA DE MEDICIÓN
<p>V1</p> <p>Tratamiento antiinflamatorio</p>	<p>Se realiza la comparación entre un inmunomodulador (Tocilizumab) y un corticoide (Dexametasona) para evaluar el efecto en la evolución del paciente con COVID-19</p>	<p>Población dividida en 2 grupos:</p> <p>A: Pacientes en los cuales se empleó Tocilizumab como tratamiento para COVID-19</p> <p>B: Pacientes en los cuales se empleó Dexametasona como tratamiento para COVID-19</p>	<p>I. Tratamiento con Tocilizumab → 400mg</p> <p>II. Tratamiento Dexametasona → 6mg</p>	<p>Revisión Literaria</p>
<p>V2</p> <p>Evolución del paciente</p>	<p>Se determina como el curso de la enfermedad la cual podrá ser evaluada mediante los</p>	<p>Evolución Favorable:</p> <p>Pacientes que tras la administración del</p>	<p>Evolución Favorable:</p> <ul style="list-style-type: none"> Disminución en los requerimientos de oxígeno suplementario 	<p>Revisión Literaria</p>

	<p>signos y síntomas que el paciente refiera de manera de subjetiva y mediada con la ayuda de métodos de ayuda al diagnóstico dando como resultado una evolución favorable cuando el paciente vaya recuperando o una evolución desfavorable cuando el paciente agrave su estado de salud siendo medido por pruebas clínicas</p>	<p>medicamento, presente mejoría clínica y métodos diagnósticos hasta la recuperación o alta.</p> <p>Evolución Desfavorable: Paciente que tras la administración del medicamento no presente una mejoría clínica o se agrave su condición con el pasar de los días.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de marcadores inflamatorios • Extubación y Salida de UCI • Recuperación Clínica • Paciente que no se sobre infecte • Disminución de la mortalidad <p>Evolución Desfavorable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente requiera mayor aporte de oxígeno suplementario • Paciente cuyos marcadores inflamatorios no disminuyen • Pacientes que ingresen a UCI • Pacientes que no muestren 	
--	---	---	---	--

			<p>una mejoría clínica evidencia por métodos diagnósticos.</p> <ul style="list-style-type: none">• Pacientes que se sobre infecten• Pacientes que fallezcan durante el tratamiento.	
--	--	--	--	--



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Declaratoria de Autenticidad del Asesor

Yo, RODRIGUEZ SOTO JUAN CARLOS, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis Completa titulada: "Efecto de Tocilizumab comparado con Dexametasona en la evolución del paciente con COVID-19", cuyo autor es TOKASHIKI BARRETO LUIS FIDEL, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 18.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis Completa cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 12 de Enero del 2023

Apellidos y Nombres del Asesor:	Firma
RODRIGUEZ SOTO JUAN CARLOS DNI: 41594892 ORCID: 0000-0002-8166-8859	Firmado electrónicamente por: JRODRIGUEZSO1 el 12-01-2023 09:20:02

Código documento Trilce: TRI - 0517456