

CAPITULO II

USO DE TOCILIZUMAB Y PLASMA EN PACIENTES CON SEROCONVERSIÓN EN COVID-19

USE OF TOCILIZUMAB AND PLASMA IN PATIENTS WITH SERCONVERSION IN COVID-19

Peñaherrera- Lozada Cristina Elizabeth⁵  0000-0002-7390-505X
Álvarez- Ochoa Robert Iván⁵  0000-0002-2431-179X
Loja-Quichimbo Chadira Michelle⁶  0000-0003-2674-6655
Naula-Morocho Johanna Verónica⁶  0000-0003-3065-1085
Ruilova-Saquicilí Kathyna Salomé⁶  0000-0003-0453-0343
Brito-Verdugo Ruth Ariana⁶  0000-0002-5309-3154

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Autor de correspondencia: Dra. Cristina Elizabeth Peñaherrera Lozada, Doctora en medicina general, Especialista en medicina familiar, especialista en hematología, médico tratante Hospital Homero Castanier, Docente en Universidad católica Cuenca cpenaherreral@ucacue.edu.ec

RESUMEN

El plasma es una terapia terapéutica potencial usada para el tratamiento y la prevención del COVID-19, mientras que el Tocilizumab es utilizado en los pacientes graves producidos por la liberación de citoquinas persuadido por las células T-CAR.

Estos tratamientos se encuentran en investigación y ninguno de los dos nos da algo seguro y efectivo, pero lograron reducir la tasa de mortalidad en un gran porcentaje.

Metodología: la revisión sistémica se basa en una revisión de artículos encontrados en diferentes bases de datos como: Scielo, Access medicina, Portalfarma, Google académico, se integraron artículos originales tanto en inglés como en español haciendo referencia hace 5 años atrás.

Resultados: El uso de Tocilizumab se lo aconseja en casos severos, de los que presume por síndrome de descarga de citoquinas además la utilización del plasma provee de inmunidad inmediata, a través de la neutralización del virus.

Conclusiones: La utilización del plasma convaleciente como un método terapéutico temporal, podría disminuir la mortalidad en pacientes graves, en conjunto con terapias y vacunas seguras, en cuanto a la eficacia de Tocilizumab como tratamiento no existe suficiente evidencia científica.

Palabras Clave: Plasma, tocilizumab, Incidencia, Evidencia, Covid -19.

⁵ Docente de la carrera de Medicina en la Universidad Católica de Cuenca sede Azogues

⁶ Estudiantes de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

ABSTRACT

Plasma is a potential therapeutic therapy used for the treatment and prevention of Covid 19, while Tocilizumab is used in critically ill patients caused by the persuaded release of cytokines by CAR-T cells.

These treatments are under investigation and neither of them gives us something safe and effective, but they managed to reduce the mortality rate by a large percentage.

Methodology: the systemic review is based on a literature review found in different databases such as: Scielo, Access Medicina, Portalfarma, Google Academic, original articles were integrated in both English and Spanish referring 5 years ago.

Results: The use of Tocilizumab is recommended in severe cases, in which cytokine release syndrome is presumed and the use of plasma provides immediate immunity, through the neutralization of the virus.

Conclusions: *The use of convalescent plasma as a temporary therapeutic method could reduce the death of the most critical patients, while vaccines and safe pharmacological therapies are developed, in the same way, the efficacy of Tocilizumab as a treatment does not exist sufficient scientific evidence.*

Key Words: *plasma, tocilizumab, Incidence, Evidence, Covid -19*

INTRODUCCIÓN

La presente investigación se la realizó con el fin de conocer, identificar el uso de Tocilizumab (TCZ) y del plasma en pacientes con seroconversión en COVID-19, claro está que mientras realizamos este artículo, no existe mucha información, pero precisaremos la eficacia, prevención, síntomas y efectos adversos que pueda presentar la aplicación de estos.

Con motivo de la declaración de estado de pandemia debido a la epidemia provocada por SARS-CoV-2 (Covid-19) enunciado por la OMS muchos países se encuentran en estado de emergencia sanitaria, resulta de interés conocer las estrategias terapéuticas emergentes.

Esta investigación busca proporcionar información sobre la pasiva profilaxis amparado por la experiencia inicial y anticipada que puede destapar la potencia del uso de plasma de enfermos con COVID-19, adquiridos de enfermos convalecientes puede actuar como prevención, pero también puede ser efectivo en la infección por SARS-CoV-2, así como también el uso de medicamentos experimentales como Tocilizumab.

El plasma de convalecientes es una inmunoterapia usada con el fin de estimular el sistema inmunológico de esta manera ayudar a combatir infecciones y otras enfermedades durante muchos años. A menudo hay que tomar en consideración que su cargo en la profilaxis es instantáneo, puesto que tiene una vida media la inmunoglobulina de aproximadamente 28 días, por tal motivo su reacción no es de larga duración. Esta inmunoterapia implica el suministro de anticuerpos adquiridos de un paciente sensible para el antígeno definido a un paciente dispuesto al mismo, con la finalidad de controlar la enfermedad infecciosa estimulada por un microorganismo que contiene el antígeno (1,2).

Pues los hemoderivados se logran conseguir a través de la extracción del plasma o la sangre de un enfermo que ya se haya recuperado, claro está que será una fuente de anticuerpos específicos,

recalcando que el plasma de los recuperados es la terapia de mejor elección en lo que hace referencia a la inmunización pasiva, de esta forma tiene la ventaja de que una vez realizado este proceso los anticuerpos limitaran la replicación de la carga viral, otros elementos del plasma generan beneficios (2,3).

El 80% de los casos de síntomas leves los pacientes se manifiestan con tos, cefaleas, mialgia, anosmia, fiebre, fatiga, odinofagia y habitualmente demuestran un buen pronóstico; mientras que el 20% de los casos avanza a cuadros graves principalmente adultos mayores de 60 años que presenten problemas de salud graves como hipertensión arterial, diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, obesidad, sistema inmunológico debilitado, afecciones pulmonares, cáncer, entre otras.

En una investigación realizada en China no se observaron resultados significativos en el tiempo de administración hasta el fruto a sus veinte y ocho días en los pacientes que se les administro el plasma, pues demuestra que presenta poca actividad antiviral (2).

En un estudio realizado en Cuba manifiesta que es complicado el éxito de esta opción de método se basa en el uso del mismo con inmunosupresores o antivirales, cabe recalcar que la inmunidad concedida por medio del plasma no es autosuficiente, es necesario omitir la repetición y disponer al enfermo para que el síndrome de citoquinas que se presentan en el tratamiento (2).

EFFECTOS ADVERSOS POSIBLES

Tienen una clasificación de dos tipos: lo teórico y lo conocido, entre los riesgos conocidos tenemos los riesgos acompañantes a la propagación de elementos de la sangre, que podría ser una infección ignorada con más organismos patógenos y respuestas a los componentes del suero. Los riesgos teóricos manifiestan que el uso de anticuerpos a pacientes expuestos a SARS- CoV-2 tendría una respuesta favorable para prevenir la enfermedad mitigando la respuesta inmunológica, los pacientes quedan expuestos para caer en una reinfección, también puede anular la inmunidad innata antiviral de esta forma se puede dar un crecimiento intracelular del virus (2).

Gracias a avances de la tecnología de los bancos receptores de sangre ya se pueden realizar estudios para hallar microorganismos en la sangre de los pacientes que donan y de esta forma disminuir el riesgo que he hemos mencionado (2).

USO DE PLASMA CONVALECIENTE PROTOCOLO

Este protocolo ha sido realizado tomando como las recomendaciones para las transfusiones propuestas por la OMS (Organización Mundial de la Salud) y PC (Plasma Convaleciente) con COVID -19 suscitado por autores en Taiwán, Estados Unidos y Francia (2).

Reconocimiento de donantes de plasma convaleciente en pacientes recuperados de COVID-19.

Establecer una base de datos o registro de los pacientes recuperados, que sean posibles donantes de PC, que cumplan con los requerimientos: como son pacientes diagnosticados con infección por SARS – CoV-2 confirmado por las pruebas de RT-PCR, serología, estar con alta más de 14 días, asintomáticos, pruebas negativas de detección como es el hisopado faríngeo y las muestras de sangre cuando sea el momento de donación, que no haya admitido transfusiones sanguíneas tiempo atrás (4).

Consentimiento, Información y apartar el donante de PC.

En consentimiento debe ser por escrito por parte del donante.

En la detección de infecciones por transfusión, mediante pruebas de laboratorio que se realizan antes:

- I. El sistema de control de la calidad de cada banco de sangre da recomendaciones que se deben seguir para la seguridad del protocolo.
- II. Realizar un hemograma completo.
- III. Identificación de anticuerpos IgG, IgM contra SARS-CoV-2 por los métodos de ELISA.

Cuidados y recolección del donante de PC.

Todo esto se realizará en la plasmaféresis, el intervalo recomendado entre donación y donación por aféresis se estima que debe ser de dos semanas.

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que impide el resultado de una citoquina, la interleucina-6 (IL-6), implicada en hechos inflamatorios y del sistema inmune. La hipótesis de un posible beneficio de TCZ en enfermos con COVID-19 no ha dado frutos de un progreso hospitalario propio, sino que se ha sido resultante del empleo experimental de TCZ en el entorno de concretas investigaciones clínicas. Por otro lado, se ha confirmado que el producto inmunosupresor de este anticuerpo supone un significativo peligro de infecciones que resultarán contraproducente en enfermos con neumonía grave por COVID-19 (1).

En pacientes graves hospitalizados con hipoxia e inflamación sistémica, este fármaco muestra un progreso en la supervivencia y a nivel de asistencia respiratoria muestra un gran rendimiento ya que es el segundo fármaco después de la dexametasona el cual tiene una disminución de gran alcance en la tasa de mortalidad y el uso combinado con la corticoterapia sistémica es de vital ayuda en pacientes graves.

En relación a las reacciones adversas presenta el efecto inmunodepresor lo que implica un peligro elevado de epidemias, incrementando el riesgo de hepatotoxicidad, sepsis, perforación gastrointestinal, neumonía bacteriana, en otras investigaciones llamo la atención que la IL-6 puede presentar cierta positividad en las fases iniciales de la infección del virus, esta hipótesis no está determinada del todo, pero de ser comprobada no se utilizaría en fármaco en las primeras fases (1,2).

Debemos considerar que los datos que encontramos en los artículos son desalentadores para este fármaco, el estudio realizado por el COVACTA, no se presentaron disimilitudes en los días que no uso el ventilador, el estado clínico, incluso la tasa de mortalidad, disminuyendo la estancia de hospitalización de quienes se les administro el medicamento (3).

Tocilizumab sigue en evaluación y no se presenta evidencia competente para recomendar el uso del mismo, ya que el uso estaría en los cuadros graves, no hay registro de uso en pretratamiento, luego del uso se dará un crecimiento de la IL-6 E IL-12 (3,5).

Las dosis en la descarga de citoquinas por CAR-T cells:

<30 kg: doce miligramos/kilogramo/intravenoso (disuelto hasta 50 cc con SSF y suministrar en 1 h)

≥30 kg: ocho miligramos/kilogramo/intravenoso (disuelto hasta 100 cc con SSF y suministrar en 1 h). Dosis tope: ochocientos miligramos por infusión.

En la actualidad la dosis con más uso es la de ocho miligramos/kilogramo/intravenoso que abarca toda categoría de peso (alcanzado un máximo en personas maduras de cuatrocientos miligramos < 75 kg y 600 mg en > 75 kg), para disminuir los efectos adversos se administra una 2 dosis entre las 8-12 horas luego de la primera (3).

No es recomendable usar este fármaco si: los neutrófilos <500 células/mm³, valores de transaminasas hepáticas se encuentran elevados por encima de 10 veces su valor normal, presenta sepsis por otros agentes infecciosos que no sea SARS-CoV-2, una diverticulitis o perforación intestinal, presencia de plaquetas <500.000 células/mm³. La fiebre, escalofríos, tos son los efectos secundarios que se presentan a lo largo de la infusión (3).

El objetivo del presente trabajo es difundir los resultados obtenidos de la revisión sistemática con respecto al uso de Tocilizumab y del plasma en pacientes con seroconversión en COVID- 19 para ofrecer las respectivas recomendaciones y referencias.

Así como también evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y efectos secundarios relacionados al uso de estas dos opciones terapéuticas (5).

METODOLOGÍA

El siguiente trabajo investigativo basado en una revisión sistémica sobre el uso de tocilizumab y del plasma en pacientes con seroconversión en COVID-19, realizando una lectura en las siguientes

bases de datos como Scielo, Google Scholar, las palabras claves utilizadas fueron: “Uso de Tocilizumab, uso del plasma en paciente COVID”, pues la primera búsqueda realizada encontramos trece artículos de los cuales se utilizaron los más importantes para el estudio investigativo y se seleccionaron cinco artículos mediante la lectura de cada uno de ellos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para la selección de la muestra se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: artículos científicos, revisiones sistémicas, artículo de revisión, publicaciones de instituciones de salud pública y privadas, cada una relacionada el empleo de tocilizumab y del plasma en enfermos con seroconversión en COVID-19. En los criterios de exclusión: eliminamos artículo de revisión, publicaciones, revisiones sistemáticas que no aportaban con información de calidad para el desarrollo del mismo.

PALABRAS CLAVE E IDIOMA

Las palabras fueron elegidas, analizadas y filtradas durante el mes de julio del 2021. Como método de búsqueda se utilizaron las siguientes palabras: “uso del plasma – tocilizumab” tales que se ubican en la lista de palabras clave, también se realizaron traducciones de otros idiomas como el inglés.

PROCEDIMIENTO

La búsqueda y revisión de bases de datos se realizó en periodos: primero se realizó la búsqueda en las fuentes de datos disponibles tanto nacionales e internaciones, después mediante los criterios de inclusión y exclusión procedimos a seleccionar los datos necesarios, y por último se realizó la lectura, revisión y análisis de cada uno de los artículos completos que serán presentados en Word.

TABLA 1: LECTURA Y ANÁLISIS DE ARTÍCULOS

Número de artículo	Base científica	Revista científica	Autores y año de publicación	Título	Objetivo	Hallazgos
1	Access Medicina	McGraw Hill Medical	Amanda Fielding 2020	Diagnóstico clínico y tratamiento aborda la covid	Analizar el tratamiento con plasma y tocilizumab en el covid - 19	No se reconocieron evidencias en el estado clínico los días libres del ventilador, pero disminuyeron la tasa de mortalidad para quienes se aplicaron el tratamiento
2	SciELO	Revista cubana de Investigaciones biomédicas	Elia de la caridad Rodríguez Julio Fontaine José Ávila 2021	El plasma convaleciente como tratamiento potencial en pacientes con Covid - 19	Analizar la eficacia del tratamiento con plasma de pacientes convalecientes	La eficacia del mismo no se la logrado completar, pero es una buena alternativa para actuar ante los pacientes con Covid - 19 ya que logra prevenir la tormenta de citoquinas, ayuda a aminorar los síntomas y la tasa de mortalidad.
3	Portalfarma	lilly investors	2021 Consejo general de colegios farmacéuticos	Covid - 19 Un gran reto para la salud pública.	Analizar el uso y los beneficios del fármaco Tocilizumab en pacientes con Covid - 19	No son del todo claro por la diferencia que existe en los estudios. Se llegaban a aplicar dos dosis para una mejoría del paciente, y consta como el segundo fármaco para reducir la tasa de mortalidad con ayuda de la corticoterapia ayuda a los pacientes graves.
4	Cochrane	Revista cubana de medicina militar	Luis Saiz 2020	Tocilizumab como potencial terapia frente al Covid - 19	Identificar los efectos adversos con el uso de tocilizumab	Por el efecto inmunodepresor que presenta tiene un gran riesgo de infecciones, causada en mayor parte por el uso de corticoides que se asocian con un incremento significativo de hepatotoxicidad, perforaciones gastrointestinales, neumonía, y las sepsis.
5	Aeped	SECIPI	Juan V María Barrio Sylvia Beida Lolanda García Juan José Menéndez Julio Parrilla Joan Sánchez y Javier Orive 2020.	Documentos de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS Covid -2	Revisar las dosis de uso de tocilizumab para la liberación de citoquinas y cuando no es recomendado el uso del mismo.	En pacientes graves y con elevación de IL- 6 sobre los valores normales se administrará >35pg/mL en los niños y los adultos 40 pg/mL. Entre los contraindicantes presenta valores por encima del valor normal de AST/ALT. Plaquetas <50.000 células/mmc. Neutrófilos <500 células/mmc, diverticulitis. Claro que presentara efectos secundarios tales como escalofríos y fiebre.

RESULTADOS

En lo que se refiere al uso de Tocilizumab se lo aconseja en situaciones severas, donde se presume de síndrome que excreta citoquinas. La ocasión idónea para suministrarlo es al comienzo de la sintomatología insinuante de déficit de actividad pulmonar o con incremento de los criterios de inflamación (Interleucina-6, D-dímero, ferritina) (6).

La porción para un peso menor a 30kg es de 12 mg/kg/ vía intravenosa (diluidos hasta 50 cm³ con suero salino fisiológico administrados durante 1 hora). Para un peso mayor a 30kg la dosis a administrar es de 8 mg/kg/ vía intravenosa (diluir hasta 100 cm³ en suero salino fisiológico y suministrar durante 1 hora). Dosis máxima: 800mg por infusión. Es necesario establecer los valores de dímero D y/o la IL-6 precedentemente a comenzar el plan terapéutico (6).

Los ensayos clínicos están en marcha para precisar la cantidad de dosis y permanencia del plan terapéutico. El uso de TCZ se ha vinculado a un aumento de las posibilidades de padecer perforación GI, neumonía bacteriana, sepsis y toxicidad hepática (6).

Por otro lado, el organismo se provee de inmunidad inmediata, a través de la neutralización del virus por el uso del plasma de individuos convalecientes, mediante la suministración pasiva de anticuerpos policlonales neutralizantes (Nabs).

La cima viral en enfermos con SARS-CoV-2 concuerda con la presencia de la reacción por anticuerpos (AC). De acuerdo con la nueva información en COVID-19 la seroconversión se da entre seis a doce días, pero no le sigue una depreciación del peso viral (6).

Análisis empíricos en pacientes con coronavirus, evidenciaron que mínimo en un estadio originario, la reacción mediada por anticuerpos podía agravar el deterioro pulmonar agudo, modificando las reacciones anti-inflamatorias. Se presume, que a ello podría favorecer una porción insuficiente de AC neutralizantes heterotópicos o anticuerpos, lo cual acontecería a que los individuos conocidos como adultos mayores, anteriormente exhibidos a una superior carga viral de este agente. In vitro, este deterioro pulmonar mediado por anticuerpos se diera por los AC frente a la proteína S o conocida como Anti-Spike pero no por AC, como tal. De hecho, en contraste con los pacientes que posteriormente morían, aquellos que se reivindicaban poseían un aumento tardío pero sostenido en suero de Nabs con un aumento semejante de AC (6).

El plasma se conseguiría a través de plasmaféresis hecha en individuos convalecientes. Se puede subsecuentemente continuar a la donación de sangre completa, pero es un limitante la cantidad de plasma conseguido y el incremento del intervalo entre donaciones.

Los donantes tienen que persistir sin síntomas mínimo de 4 a 28 días y dar negativos a uno o más pruebas negativas por muestra de la orofaringe a o un resultado negativo de los indicadores de infección los reactantes de fase aguda (RFA) y anticuerpos neutralizantes apropiados. Esta división en el tiempo beneficiaría la presencia de Ac de mayor afinidad (6).

Se determinarán anticuerpos Anti-HLA en mujeres que son madres y despistaje infeccioso habitual en donantes de hemoderivados. También, se evidenciará la presencia de títulos apropiados de NABS para coronavirus (6).

A pesar de que se está usando en individuos en circunstancias clínicas de mucho riesgo y sin reacción a diferentes planes terapéuticos, se pondera, según varios autores, su uso en las etapas tempranas de la patología en individuos sensibles de agravamiento (6).

Se propone suministrar al quinto día de enfermedad dos unidades de plasma de 200-250 ml en individuos que pesan entre los 50-80 kg, ajustando el volumen fuera de este rango. Las infusiones se llevarán a cabo de forma lenta y bajo monitorización y cuidado durante y después a las mismas con el objetivo de determinar y tratar las consecuencias de un potencial exceso de volumen u otras reacciones adversas del medicamento (6).

Han informado Zeng Q, Yu Z. (China) de 21 casos de COVID- 19 graves, en los que se daba un restablecimiento clínico, analítica y radiológica tras plan terapéutico con Tocilizumab. Se encuentran 16 ensayos clínicos en camino (9).

DISCUSIÓN

Platero, expresa en su artículo que la terapia de plasma convalecientes en pacientes con covid-19 brinda la probabilidad de transformarse como tratamiento de elección alentadora rápida mientras se evalúan el desarrollo de nuevas vacunas y terapias. Además, menciona que el plasma de convalecencia factiblemente su administración debe ser al comienzo del progreso de la enfermedad. Sin embargo, se requiere profundizar el estudio del periodo correcto para la administración de plasma y la severidad de sus reacciones adversas.

Piechotta V, señala que el tratamiento de plasma en enfermos con enfermedad leve a severa de Covid19 no disminuye la mortalidad y tiene escaso o nada de resultados en mejorar el estado clínico. Aun no se conoce con exactitud los efectos adversos de la terapia de plasma convalecientes. Sin embargo, se continúan realizando investigaciones del COVID-19, el punto de vista diferente de los autores no da claridad para aplicar una terapia que obtenga mejoría en la aplicación de las terapias en los pacientes con coronavirus.

Zeng, expresa acorde a los resultados actuales, el tratamiento de plasma de convalecencia en pacientes con COVID-19 debe de administrarse en el estado correcto de la enfermedad. En la semana 1 luego de la infección, el virus que se encuentra presenta en la sangre llega a la fase máxima en patologías virales de tipo agudo, en la que presenta una respuesta inmunitaria primaria a partir de los 10 -14 días posteriormente a la supresión del virus. En la semana 3, los episodios inflamatorios hiper inmunidad el punto de la afección tisular provocado por el coronavirus ocasionando un deterioro clínico. En hipótesis la terapia de plasma posiblemente debería administrarse en fases tempranas de la afección. El periodo de la administración de plasma convaleciente parece ser lo básico. Con respecto a los casos leves pueden solucionar sin tratamiento, pero en pacientes con diagnóstico crítico con insuficiencia multiorgánica no comprime el promedio de mortalidad.

Valk, en una revisión sistemática manifiesta que la administración anticipada de plasma de convalecientes para disminuir la estadía de hospitalización, su efectividad depende de ello; y posiblemente como prevención tenga resultados positivos en cuanto tiene que ver al tratamiento de enfermedades graves. No se conoce aún las dosis óptimas a aplicar en esta terapia.

John H11, señala que La eficacia de Tocilizumab en el tratamiento con COVID-19 no ha sido verificada. Coexiste insuficiente evidencia científica y la actual ostenta múltiples condiciones metodológicas de gran importancia que proponen que el Tocilizumab puede conseguir un efecto muy positivo en cuanto al empleo en los pacientes con coronavirus en estados graves y con insuficiencia respiratoria. El manejo del uso de este medicamento en los pacientes debe ser apreciado en un contenido de investigación clínica.

Hermine12, enuncia que el uso de Tocilizumab es muy beneficioso dentro del tratamiento de pacientes con COVID-19 sobre todo aquellos que solicitan oxígeno, independiente de estar o no intubados, para ampliar la posibilidad de alta hospitalaria, reduciendo así la probabilidad de muerte.

CONCLUSIONES

La utilización del plasma convaleciente como un método terapéutico temporal, podría disminuir la incidencia de fallecimientos en pacientes críticos, mientras se llevan a cabo vacunas y planes farmacológicos seguros. Si bien la noción es sencilla, actúan determinadas circunstancias y ameritan la cooperación y coordinación entre los individuos convalecientes que son necesarios como donantes a voluntad, bancos de sangre, hematólogos, servicio de transfusión, tecnólogos y licenciadas en enfermería que aseguren la seguridad del donante, de la transfusión y del plasma recolectado (13).

Se sugiere la utilización de plasma convaleciente a través de la ejecución de un registro de recolección de plasma que avale la confianza del donante (convaleciente de SARS-CoV-2), del procesamiento del plasma y del receptor (paciente) (13).

La disposición clínica de la utilización del plasma convaleciente se fundará en las medidas de dureza de la patología, complejidad del hospital y comorbilidades relacionadas al individuo. En cambio, hacen falta más investigaciones clínicas controladas y aleatorizadas que sea verídica su eficacia y seguridad en los registros de los sistemas de salud en la pandemia de la enfermedad por coronavirus Sars-CoV-2 (13).

La evidencia de la eficacia del medicamento Tocilizumab como tratamiento de pacientes con coronavirus aún no ha sido verificada debido a que es necesaria una investigación más extensa. No obstante, en Wuhan cerca de quinientos pacientes con SARS-CoV-2 han sido administrados con Tocilizumab, sin embargo, no preexiste la suficiente evidencia clínica con relación a la eficacia y seguridad e inclusivamente se informa la posibilidad de una infección más invasiva cuando se maneja de manera inapropiada. A pesar de ello existe múltiples limitaciones metodológicas que sugieren que el medicamento podría tener resultados positivos en el manejo de pacientes con Sars-CoV-2 en casos graves o con insuficiencia respiratoria por tal razón se sugiere su uso de forma individual en cada paciente, exclusivamente en aquellos pacientes con: COVID positivo (rt-PCR para SARS-CoV-2), neumonía en estado de gravedad, pacientes con saturación menor al 90%, $paO_2/FiO_2 < 300$ (Quito < 210), RX con infiltrados bilaterales, PCR: superior del índice normal, ferritina de 1.000 ng/ml, dímero D 10 veces del valor normal y un LDH 2 veces mayor del valor normal (13).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Fielding A. Diagnóstico clínico y tratamiento aborda la covid – 19. Access Medicina McGraw Hill; [Internet]. 2020 [Consultado 3 Ene 2022]; (27):1-15.. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2910§ionid=251450848#1177224465>
2. Elia R, Julio F, José A. El plasma de convalecientes como tratamiento potencial en pacientes con COVID 19 Rev. cubana. Scielo [Internet]. 2021 [Consultado 11 Jul 2021]; 40(1):1-19. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000100015
3. Consejo general de colegios farmacéuticos. Covid 19 un gran reto de salud pública. Portalforma. [Internet]. 2021 [Consultado 11 Jul 2021]; (151):3-51. Disponible en: <https://www.portalforma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informes-tecnico-profesionales/Documents/Informe-COVID-19-PF151.pdf>
4. Juan V, María S, Sylvia H, Lolanda G, Juan José M, Julio P, Joán T, Javier P. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS CoV-2 en cuidados intensivos. SECIP. [Internet]. 2020 [Consultado 18 Jul 2021]; 1-34 . Disponible en: https://secip.com/wp-content/uploads/2020/10/Protocolo_SECIP_v9_OCT2020.pdf
5. Saiz L. Tocilizumab como potencial terapia frente al COVID 19. Bitn [Internet]. 2020 [Consultado 11 Jul 2022].1-5 Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_covid-19_tocilizumab.pdf
6. Berghezán Suárez A y Suárez Rodríguez MA. Tratamientos potenciales para COVID-19 (infección por sars-cov2). Aepap.org. [Internet]. 2021 [Consultado 11 Jul 2021];4(1)1-25. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/ttos_potenciales_covid_19.pdf
7. Platero-Portillo T, Llocclla S, Guevara N. Terapia de plasma convaleciente para pacientes con COVID-19. Revista de la Facultad de Medicina Humana [Internet]. 2020 [Citado 20 Jul

- 2021];20(4):700-705 Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000400700
8. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, Valk SJ, Kimber C, Dorando E, et al. ¿Es el plasma de las personas que se han recuperado de covid-19 un tratamiento efectivo para las personas con covid-19?. *Cochrane* [Internet]. 2021 [Consultado 20 Jul 2021]; 3(10):2. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD013600/HAEMATOL_es-el-plasma-de-las-personas-que-se-han-recuperado-de-covid-19-un-tratamiento-efectivo-para-las
 9. Zeng Q, Yu Z, Gou J. Efecto de la terapia con plasma de convalecencia en la diseminación viral y la supervivencia en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019. *PubMed* [Internet]. 2020 [Consultado 20 Jul 2021];2(6):4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348485/>
 10. Valk S. Plasma de convalecencia o inmunoglobulina hiperinmune para personas con COVID-19: una revisión rápida. *PubMed*. [Internet]. 2020 [Consultado 20 Jul 2021];5(5):3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406927/>
 11. Stone J, Frigault M, Serling-Boyd N, Fernandes A, Harvey L, Foulkes A, Horick N, et al. Eficacia de tocilizumab en pacientes hospitalizados con Covid-19. *N ENGL J MED* [Internet]. 2021 [cited 20 July 2021];3(3):2333-2344. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028836>
DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
 12. Hermine O, Mariette X, Tharaux P, Resche M, Porcher R, Ravaud P. Efecto del tocilizumab frente a la atención habitual en adultos hospitalizados con COVID-19 y neumonía moderada o grave. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2021 [Consultado 20 Jul 2021];181(1):32-40. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772187>
doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820
 13. Consenso multidisciplinario informado en la evidencia sobre el tratamiento de covid-19 [Internet]. *Salud.gob.ec*. 2020 [Consultado 10 Jul 2021]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/08/Consenso-Multidisciplinario-informado-en-la-evidencia-sobre-el-tratamiento-de-Covid-19-V9_11_08_2020_compressed.pdf