

Tocilizumab, recurso terapéutico de vanguardia contra la infección por SARS-CoV-2: una revisión exploratoria

Tocilizumab, a cutting-edge therapeutic resource against SARS-CoV-2 infection: A scoping review.

Eduardo Tuta-Quintero,¹ Claudia Mora-Karam,¹ Julia Camacho-Osorio,¹ Santiago Rhenals-Acuña,² Francisco Arrieta-Acuña,² Daniela Pérez-Mantilla,³ Nicolás Cristiano-Alvarado,⁴ Juan Pimentel¹

Resumen

OBJETIVO: Explorar la evidencia médica publicada hasta el 20 de abril de 2022 acerca de la eficacia y la seguridad del tocilizumab en pacientes con COVID-19.

METODOLOGÍA: Revisión exploratoria que incluyó bases de datos como PubMed y Scopus, buscando ensayos clínicos y estudios observacionales analíticos en inglés y español. Asimismo, se analizaron registros de ensayos clínicos de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud.

RESULTADOS: Cincuenta y cuatro documentos se incluyeron en la evaluación final: estudios de cohorte retrospectiva (n = 20), ensayos clínicos con distribución al azar (n = 16), casos y controles (n = 7), ensayos clínicos sin distribución al azar (n = 5) y estudios de cohorte prospectiva (n = 6), sumando una población total de 20,007 pacientes. Además, se encontraron 15 registros de ensayos clínicos, de los cuales 10 estaban registrados en *US National Library of Medicine*.

CONCLUSIONES: El tocilizumab podría ser eficaz y seguro en el contexto de pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a crítico, en conjunto con otros inmunomoduladores y antivirales. Sin embargo, se requiere un mayor número de ensayos clínicos con distribución al azar y evaluación estricta de los efectos adversos asociados con el bloqueo del receptor de IL-6, en conjunto con otros fármacos.

PALABRAS CLAVE: Tocilizumab; COVID-19; SARS-CoV-2; revisión sistemática.

Abstract

OBJECTIVE: To explore the medical evidence published until April 20, 2022, about the efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients.

METHODOLOGY: Scoping review that included PubMed and Scopus, searching for clinical trials and observational studies in English and Spanish. Additionally, records of clinical trials from the International Clinical Trials Registry Platform were analyzed.

RESULTS: Fifty-four documents were included: retrospective cohort studies (n = 20), randomized clinical trials (n = 16), case control studies (n = 7), non-randomized clinical trials (n = 5) and prospective cohort studies (n = 6), with a total study population of 20,007 patients. There were 15 records of clinical trials of which 10 were registered in the *US National Library of Medicine*.

CONCLUSIONS: Tocilizumab could be effective and safe to treat patients with moderate to critical COVID-19, in conjunction with additional immunomodulators and antivirals. A greater number of randomized clinical trials, however, are needed to explore the efficacy and safety of tocilizumab.

KEYWORDS: tocilizumab; COVID-19; SARS-CoV-2; Systematic review.

¹ Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

² Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

³ Facultad de Medicina, Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia.

⁴ Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia.

Recibido: 15 de junio 2022

Aceptado: 29 de junio 2022

Correspondencia

Eduardo Andrés Tuta Quintero
Eduardotuqu@unisabana.edu.co

Este artículo debe citarse como: Tuta-Quintero E, Mora-Karam C, Camacho-Osorio J, Rhenals-Acuña S, Arrieta-Acuña F, Pérez-Mantilla D, Cristiano-Alvarado N, Pimentel J. Tocilizumab, recurso terapéutico de vanguardia contra la infección por SARS-CoV-2: una revisión exploratoria. *Med Int Méx* 2023; 39 (1): 66-90.



ANTECEDENTES

A finales del año 2019, se comenzaron a reportar casos de neumonía con características atípicas asociadas con coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en Wuhan, China. La rápida propagación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) generó una amenaza para la salud pública en todo el mundo.¹ Aproximadamente el 90% de todas las infecciones por SARS-CoV-2 son asintomáticas o se manifiestan con síntomas leves a moderados, como fiebre, tos seca, disnea, cefalea y mialgias.² La COVID-19 severa o grave sucede frecuentemente en pacientes mayores con comorbilidades, y se acompaña de frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm, saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$, una relación presión parcial de oxígeno (PaO_2) y fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) < 300 y/o infiltrados pulmonares.³ La enfermedad crítica se manifiesta con un síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico e insuficiencia multiorgánica con requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) y soporte renal en la unidad de cuidados intensivos (UCI).^{2,3}

En el momento no hay conocimiento de medicamentos antivirales e inmunomoduladores eficaces y seguros en la regulación del sistema inmunitario y reducción de la mortalidad por COVID-19.⁴ El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que inhibe la transducción de señales de la interleucina 6 (IL-6) bloqueando su receptor. Este medicamento se prescribe en el tratamiento de enfermedades reumatológicas, como la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil sistémica.⁵ En la actualidad, es recomendado por algunos autores como tratamiento complementario en pacientes COVID-19, debido al control que ejerce en la respuesta inmunitaria desproporcionada o tormenta de citocinas proinflamatorias, incluida la IL-6.^{6,7} Debido al rápido crecimiento de la

evidencia científica respecto al tocilizumab en el tratamiento de la COVID-19, resulta importante realizar estudios sistemáticos que permitan resumir la evidencia acumulada hasta el momento. Esta revisión exploratoria analiza la evidencia médica disponible hasta el 20 de abril de 2022 sobre la eficacia y seguridad del tocilizumab en el manejo médico de pacientes con COVID-19.

METODOLOGÍA

En este artículo se siguió la extensión PRISMA para reportar revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR)⁸ [Cuadro 1 y Figura 1] y los pasos propuestos por Arksey y O'Malley⁹, y revisados por Levac:¹⁰ 1) identificación de la pregunta de investigación; 2) identificación de estudios relevantes; 3) selección de estudios; 4) extracción de datos; 5) síntesis e informe de resultados. La pregunta de investigación fue: ¿Cuál es el estado actual de la evidencia médica sobre la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes con enfermedad moderada, severa y crítica por SARS-CoV-2?

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios experimentales (ensayos clínicos con y sin distribución al azar) y observacionales analíticos (estudios de cohorte, casos y controles, transversales) en idioma inglés y español. Se excluyeron revisiones sistemáticas o revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, artículos de posición, guías de manejo clínico, protocolos y documentos sin acceso al resumen o texto completo.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se incluyeron las bases de datos PubMed y Scopus y se utilizaron términos clave de acuerdo con cada base. Las referencias citadas en los documentos incluidos, si cumplían con los criterios

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Soin y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	90 con TCZ y 90 con TME; edad media de 57 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a grave	Lancet Respir Med	India	El 9% de pacientes del grupo intervención progresó de enfermedad moderada a grave o de enfermedad grave a muerte frente al 13% del grupo control al día 14 (HR: -3.71; IC95%: -18.23-11.19; p = 0.042); se reportaron 54 efectos adversos en 33 pacientes en el grupo de TCZ y 55 efectos adversos en 22 pacientes en el grupo de TME	Ausencia de estudio enmascarado y sin placebo
Hermine y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	64 con TCZ y 67 con TME; edad media de 64 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a crítico	JAMA Intern Med	Francia	En el grupo de TCZ, el 12% (HR: 0.58; IC del 95%: 28%-4%) menos de pacientes necesitaron VMI o murieron y 17% requirieron VMI o murieron al día 14, además, se evidenció aumento en el recuento de linfocitos y disminución de la PCR	Pequeño tamaño de muestra y ausencia de estudio enmascarado
Stone y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	161 con TCZ y 81 con placebo; edad media de 59.8 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado	N Engl J Med	Estados Unidos	En los pacientes en manejo con TCZ el tiempo de interrupción del oxígeno suplementario fue de 5 días (IC95%: 3.8-7.6; p = 0.069) y el riesgo de intubación y muerte fue de 0.83 (IC95%: 0.38-1.81; p = 0.064); Un total de 22 pacientes padecieron neutropenia en el grupo de TCZ frente a un paciente en el grupo de placebo (p = 0.002)	Diferencias en los TME y un alto porcentaje de pacientes mayores con alta carga de morbilidad y mortalidad
Salama y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	249 con TCZ y 128 con placebo; edad media de 56 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 sin requerimiento de VMI	N Engl J Med	Estados Unidos	El porcentaje de pacientes que requirieron VMI o había muerto fue del 12% (IC del 95%: 8.5-16.9) en el grupo intervención frente al 19.3% (IC del 95%: 13.3-27.4) del grupo placebo (p = 0.004); el 5.2% de los pacientes que recibieron TCZ tuvieron infección grave frente al 7.1% del grupo placebo	Diferencias en los TME debido a la escasa evidencia en el momento del estudio
Rosas y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	294 con TCZ y 144 con placebo; edad media de 60.9 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en población con diagnóstico de COVID-19 grave	N Engl J Med	Estados Unidos	La mortalidad al día 28 fue del 19.7% en pacientes con tocilizumab y del 19.4% en el grupo de placebo (IC del 95%: 7.6-8.2; p = 0.094); además, el 77.3% de los pacientes en el grupo de TCZ y el 81.1% en el grupo de placebo hasta el día 28 notificaron efectos adversos	Pequeño tamaño de muestra

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Salvarani y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	60 con TCZ y 66 con TME; edad media de 60 años	Evaluar el efecto de la administración temprana de TCZ en los desenlaces clínicos en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2	JAMA Intern Med	Italia	En el grupo de TCZ el 28.3% experimentó un empeoramiento clínico dentro de los 14 días frente al 27% del grupo en tratamiento estándar (HR: 1.05; IC del 95%: 0.59-1.86). De 21 efectos adversos ocurridos, 14 fueron en el grupo de TCZ y 7 en el grupo de TME	Pequeño tamaño de muestra y ausencia de estudio enmascarado
Ramiro y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	86 con TCZ y 86 con placebo; edad media de 67 años	Evaluar la eficacia y seguridad de ciclo de MPD con o sin TCZ en pacientes con neumonía grave y crítica por SARS-CoV-2	Ann Rheum Dis	Holanda	La terapia en conjunto reduce el requerimiento de VMI en un 71% (HR: 0.29; IC 95%: 0.14-0.65) y la mortalidad en un 65% (HR: 0.35; IC 95%: 0.19-0.65) ($p < 0.001$); en el grupo bajo TCZ, 15 pacientes cursaron infecciones bacterianas durante la hospitalización y hubo tendencia a la embolia pulmonar ($p = 0.059$).	Se observa que un sobreajuste estadístico aumentó el HR más de lo esperado
Horby y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	2022 con TCZ y 2094 con TME; edad media de 63.6 años	Evaluar la eficacia y seguridad del manejo médico con TCZ en pacientes con infección por SARS-CoV-2 moderada a severa	The Lancet	Estados Unidos	Pacientes bajo TCZ se asociaron con reducción en la mortalidad a los 28 días del 31% frente al 35% en el grupo control (HR: 0.85; IC del 95%: 0.76-0.94; $p = 0.028$); se reportaron tres efectos adversos graves posiblemente relacionados con el TCZ: uno de otitis externa, bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> y absceso pulmonar	No se reportó suficiente información sobre infección no COVID asociada con el TCZ
Zhao y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	14 con FV/TCZ, 7 FV y 5 TCZ; edad media de 73.5 años	Evaluar la eficacia y seguridad del manejo médico con TCZ y favipiravir en combinación en pacientes con COVID-19 moderado a crítico	Biomed Pharmacother	China	Se evidenció mayor tasa de alivio de lesiones pulmonares al día 14 en el grupo de terapia combinada (HR 2.66; IC 95%: 1.08-6.53; $p = 0.019$) al compararse únicamente con FV; se reportaron nueve efectos adversos en el grupo de tratamiento combinado y dos en el grupo de FV y TCZ, respectivamente	Pequeño tamaño de muestra y diferencias en las dosis administradas de TCZ y FV
Gordon y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	353 con TCZ, 48 SR y 402 placebo; edad media de 61.4 años	Evaluar la eficacia y seguridad del manejo médico con TCZ y SR en pacientes con COVID-19 grave a crítico	N Engl J Med	Estados Unidos	Se evidenció una mortalidad y prevención de ingreso hospitalario del 28% (98/350) en manejo con TCZ, 22.2% (10/45) con SR y 35.8% (142/397) para el grupo control; se reportaron 9 efectos adversos graves en el grupo de TCZ y 11 eventos adversos graves en el grupo de control	Diferencias en los TME y ausencia de estudio enmascarado

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Veiga y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	65 con TCZ y 64 con TME; edad media de 57 años	Evaluar la eficacia y seguridad del manejo médico con TCZ en pacientes con COVID-19 moderado a crítico	BMJ	Brasil	El 18% de los pacientes en el grupo de TCZ y el 20% en el grupo de TME requirieron VMI o murieron (OR: 1.54; IC del 95%: 0.66-3.66; $p = 0.032$), y la mortalidad fue del 17% en el grupo de TCZ frente al 3% del grupo de TME a los 15 días (OR: 6.42; IC95%: 1.59-43.2); el 43% de pacientes que recibieron TCZ reportaron efectos adversos	Pequeño tamaño de muestra y ausencia de estudio enmascarado
Strohbehn y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	32 recibieron diferentes dosis de TCZ; edad media de 69 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19	Clin Pharmacol Ther	Estados Unidos	Se evidenció disminución en parámetros clínicos como la fiebre en el 75% de los pacientes y reducción en las concentraciones de PCR en el 86% de los pacientes a estudio; la tasa de mortalidad a los 28 días fue del 16%	Pequeño tamaño de muestra
Sabbatinelli y col.	Ensayo clínico no con distribución al azar	29 muestras de pacientes; edad media de 69.4 años	Determinar la relación entre la respuesta terapéutica con TCZ y las concentraciones de microARN en pacientes con infección por SARS-CoV-2	Mech Ageing Dev	Italia	Pacientes con COVID-19 que no respondieron de manera adecuada al manejo con TCZ tenían concentraciones séricas más bajas de miR-146a-5p posterior al tratamiento ($p = 0.007$)	Pequeño tamaño de muestra
Sciaccia y col.	Ensayo clínico sin distribución al azar	63 con TCZ; edad media de 62.6 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19	Clin Exp Rheumatol	Italia	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ mostró mejoría progresiva desde el ingreso (152 ± 53), al día 7 (283.73 ± 115.9) y hasta el día 14 (302.2 ± 126) ($p < 0.005$); además, de una mejora en la supervivencia (HR: 2.2; IC del 95%: 1.3-6.7; $p < 0.005$)	Pequeño tamaño de muestra y diferencias en los TME debido a la escasa evidencia en el momento
Perrone y col.	Ensayo clínico sin distribución al azar	301 con TCZ; incluyó población mayor de 18 años de edad	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19	J Transl Med	Italia	La tasa de mortalidad en pacientes con TCZ fue del 18.4% (IC97%: 13.6-24.0; $p = 0.052$) frente al 22.4% (IC97%: 17.2-28.3; $p < 0.001$) sin manejo médico con el anticuerpo monoclonal a los 14 y 30 días; se notificó al menos un evento adverso en el 40.8% de la población total	Escasez de medicamentos durante la realización del estudio

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Malekzadeh y col.	Ensayo clínico sin distribución al azar	126 con TCZ; edad media de 53.4 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con COVID-19 grave y crítico	Int Immunopharm	Irán	La tasa de supervivencia en pacientes que recibieron TCZ fue mayor frente a la MTE (HR 0.057; IC95% 0.017-0.187; $p < 0.001$); no se reportaron efectos adversos graves relacionados con TCZ	Escasez de medicamentos durante la realización del estudio
Dastan y col.	Ensayo clínico sin distribución al azar	42 con TCZ; edad media de 56 años	Evaluar la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con COVID-19 grave y crítico	Int Immunopharm	Irán	En pacientes que recibieron únicamente TCZ, el 14% requirió VMI y en el 83.3% se observó mejoría clínica; se destaca un daño neurológico como efecto adverso asociado con el TCZ	Pequeño tamaño de muestra
Klopfenstein y col.	Casos y controles	20 con TCZ y 21 con TME; edad media de 76.8 años	Evaluar los resultados clínicos del manejo médico con TCZ frente a la TME en pacientes hospitalizados en la UCI con diagnóstico de COVID-19	Med Mal Infect	Francia	La tasa de mortalidad e ingreso a UCI en el grupo con TCZ fue del 25% frente al 72% del grupo control ($p = 0.002$); además, los pacientes en TME requirieron en un 32% más VMI ($p = 0.006$)	Pequeño tamaño de muestra
Campochiaro y col.	Cohorte retrospectiva	32 con TCZ y 33 con TME; edad media de 64 años	Evaluar los resultados clínicos a los 28 días del manejo médico con TCZ frente a la TME en pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a crítico	Eur J Intern Med	Italia	El 69% de los pacientes en tratamiento con TCZ experimentaron mejoría clínica frente al 61% con tratamiento estándar ($p = 0.061$), y la mortalidad fue del 15% en el grupo intervención frente al 33% en el control ($p = 0.015$; se reportaron 8 efectos adversos graves en 8 (25%) pacientes del grupo de TCZ frente a 9 (27%) en el grupo de TME	Pequeño tamaño de muestra y diseño retrospectivo
Gupta y col.	Cohorte retrospectiva	433 con TCZ y 3491 con TME; edad media de 62 años	Analizar los desenlaces clínicos en mortalidad de pacientes con COVID-19 moderado a crítico en tratamiento con TCZ	JAMA Intern Med	Estados Unidos	En pacientes bajo tratamiento con TCZ la mortalidad fue del 27.5% (IC95%: 21.2%-33.8%) frente al 37.1% (IC95%: 35.5%-38.7%) en TME; el 32.3% de los pacientes en manejo con TCZ tuvieron infecciones secundarias frente al 31.1% del grupo con TME	Los pacientes en manejo con TCZ fueron más jóvenes y no se unificó para todos los pacientes el número de dosis de TCZ

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Mikulska y col.	Cohorte retrospectiva	130 con TCZ/MPD y 66 con TME; edad media de 67.5 años	Evaluar los desenlaces clínicos del manejo médico en conjunto con TCZ y MPD en pacientes con neumonía moderada a grave por SARS-CoV-2	PLoS One	Italia	Las tasas de supervivencia en pacientes en tratamiento con TCZ y MPD fue del 85.9% (IC95%: 80.7-92.6) frente al 71.9% (IC95%: 46-73) en TME; el 68% de los pacientes del grupo intervención mostraron elevación de las enzimas hepáticas frente al 8% de pacientes con TME	Estudio sin distribución al azar
Menzella y col.	Casos y controles	41 con TCZ y 38 TME; edad media de 66.5 años	Describir la eficacia y seguridad del manejo médico con TCZ en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 sin requerimiento de VMI	Crit Care	Italia	Los pacientes en tratamiento con TCZ tuvieron un riesgo del 39% de intubación ($p = 0.006$) y de muerte del 25% ($p = 0.036$) frente al 64 y 53% en el grupo control, respectivamente. Dos pacientes de los casos tuvieron abscesos pulmonares por <i>Staphylococcus aureus</i>	Diferencias en los TME debido a la escasa evidencia en el momento del estudio
Langer y col.	Cohorte retrospectiva	52 con TCZ y 41 con AK; edad media de 59 años	Analizar los desenlaces clínicos en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en tratamiento con AK o TCZ	Int J Infect Dis	Estados Unidos	El riesgo de muerte fue del 22% en el grupo que recibió AK comparado con el 46.2% con TCZ y la tasa de respuesta al tratamiento con AK fue del 63.4% frente al 43.2% con TCZ	Estudio sin distribución al azar
Rossotti y col.	Casos y controles	74 con TCZ y 148 TME; edad media de 59 años	Analizar el efecto del TCZ en la supervivencia y alta hospitalaria en pacientes con COVID-19 grave y crítico	Journal of Infection	Italia	La administración de TCZ se asoció con mejor supervivencia global (HR: 0.499; IC95%: 0.262-0.952; $p = 0.035$); sin embargo, con una estancia hospitalaria más prolongada (HR: 1.658; IC95%: 1.088-2.524; $p = 0.019$)	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Price y col.	Cohorte prospectiva	239 con TCZ; edad media de 64 años	Analizar el manejo médico con TCZ y su impacto en desenlaces clínicos de pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a grave	Chest	Estados Unidos	La supervivencia a 14 días fue del 86% y 53 pacientes (22%) requirieron VMI ($p < 0.001$). La supervivencia a los 14 días para los pacientes que recibieron VMI fue del 72%; el 6% de los pacientes tuvieron neutropenia	No se evaluó el efecto en los desenlaces de otros medicamentos prescritos en el TME

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Sinha y col.	Cohorte prospectiva	255 con TCZ o SR; edad media de 59 años	Determinar el tiempo óptimo para la administración del TCZ o SR en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19	Int J Infect Dis	Estados Unidos	El 10.9% de los pacientes murieron y el 85.5% fueron dados de alta; las infecciones secundarias no se asociaron con mayor riesgo de mortalidad (OR: 1.09; IC del 95%: 0.36-3.38)	Estudio sin distribución al azar, pequeño tamaño de muestra, ausencia de grupo control y diferencias en el TME
Callejas y col.	Cohorte retrospectiva	60 con MPD, 23 con MPD/TCZ y 9 con TCZ; edad media de 63.9 años	Analizar la eficacia de la administración de pulsos de MPD y TCZ en pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a crítico	Medicina clínica	España	El porcentaje de supervivencia fue del 4.4% (HR: 0.02; IC95%: 0.004-0.835; $p = 0.040$) en el grupo de MPD/TCZ y del 8.3% (HR: 0.64; IC95%: 0.03-1.18; $p = 0.065$) para el grupo de solo MPD	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Moreno y col.	Cohorte retrospectiva	77 con TCZ y 159 con TME; edad media de 62 años	Analizar las características clínicas y los predictores de mortalidad en pacientes tratados con TCZ por neumonía grave por COVID-19	J Autoimmun	España	La mortalidad en el grupo con TCZ fue del 12.9% (10/77), ocurriendo una mediana de 26 días; los predictores basales de mortalidad fueron $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, puntuación CURB65 ≥ 3 y LDH	Limitado seguimiento a largo plazo de la población a estudio
Canziani y col.	Casos y controles	64 con TCZ y 64 con TME; edad media de 63 años	Analizar las características clínicas en pacientes tratados con TCZ por neumonía grave por COVID-19	J Autoimmun	Italia	TCZ se asoció con un menor riesgo de VMI (HR: 0.36; IC95%: 0.16-0.83; $p = 0.017$), sin cambios en la mortalidad entre los días 6 y 30 (HR: 0.41; IC95%: 0.17-0.96; $p = 0.039$)	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Martínez y col.	Cohorte retrospectiva	260 con TCZ y 969 con TME; edad media de 65 años	Analizar el efecto en la mortalidad hospitalaria del manejo médico con TCZ en pacientes con infección por SARS-CoV-2	Clin Microbiol Infect	España	TCZ se asoció con disminución del riesgo de muerte (HR: 0.34; IC95%: 0.16-0.72; $p = 0.005$) e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (HR: 0.39; IC95%: 0.19-0.80; $p = 0.011$) en pacientes con PCR > 150 mg/L	Análisis retrospectivo

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Roumier y col.	Cohorte prospectiva	49 con TCZ y 47 con TME; edad media de 60 años	Analizar la evolución clínica y paraclínica en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en manejo médico con TCZ	J Clin Immunol	Francia	TCZ se asoció con menor necesidad de VMI (HR: 0.39; IC95%: 0.25-0.56; $p < 0.001$), sin mejorar la supervivencia global (HR: 0.68; IC95%: 0.31-1.748; $p = 0.338$); se reportaron tasas del 35% de neutropenia en el grupo de TCZ ($p < 0.001$)	Diferencias en los TME entre los grupos del estudio
Corominas y col.	Cohorte prospectiva	104 con TCZ; edad media de 59.7 años	Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia con TCZ en pacientes con COVID-19 moderado a grave	Clinical Immunology	España	La tasa de mortalidad global fue del 5.8%, se evidenció disminución en las concentraciones de PCR y ferritina ($p < 0.001$). No se reportaron efectos adversos asociados con el TCZ	Análisis retrospectivo y limitado seguimiento a largo plazo de la población a estudio
Tian J y col.	Cohorte retrospectiva	65 con TCZ y 130 con TME; edad media de 71 años	Describir la eficacia y seguridad del tratamiento con TCZ de la COVID-19 moderado a crítico	J Immunology	China	La mortalidad del 21.5% en el grupo de TCZ frente al 32.3% del grupo control ($p = 0.012$); después de ajustar por edad, sexo y comorbilidades, la administración de TCZ se asoció con menor proporción de muerte intrahospitalaria (HR = 0.47; IC95% = 0.25-0.90; $p = 0.023$). La elevación de las enzimas hepáticas fue el efecto adverso más notificado en el grupo de TC	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Mussini y col.	Cohorte retrospectiva	266 con TCZ; edad media de 64 años	Identificar al comienzo del tratamiento con TCZ, factores asociados con el riesgo de progresión a VMI o muerte	PLoS ONE	Reino Unido	La puntuación propuesta podría ayudar a identificar a pacientes con probabilidad de progresar a VMI o muerte para ser seleccionados para eventuales terapias de rescate	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Okoh y col.	Casos y controles	77 con TCZ y 266 con TME; edad media de 55 años	Evaluar el efecto de TCZ en pacientes hospitalizados por diagnóstico de COVID-19	J Med Virol	Estados Unidos	Se evidenció una incidencia de SDRA y muerte intrahospitalaria del 3 y 4% en el grupo de TCZ frente al 26 y 34% del grupo control ($p = 0.040$ y $p = 0.013$)	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Quartuccio y col.	Casos y controles	42 con TCZ y 69 con TME; edad media 58.5 años	Analizar el curso clínico de pacientes con COVID-19 grave en manejo médico con TCZ	J Clin Virol	Italia	A los 30 días después de la administración de TCZ la mortalidad fue del 17%. Altas concentraciones de IL-6 y PCR se asociaron con peores resultados clínicos en pacientes con TME	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Morrison y col.	Cohorte retrospectiva	81 con TCZ; edad media de 64 años	Reportar características clínicas de pacientes con COVID-19 tratados con TCZ moderado a crítico	J Autoimmun Dis	Estados Unidos	La administración de tocilizumab dentro de los 12 días posteriores al inicio de los síntomas fue el único predictor independiente de la supervivencia hospitalaria a los 28 días (OR: 0.29; IC95%: 0.098-0.889); se reportaron 17 infecciones bacterianas y 3 fúngicas	Único centro de estudio y limitado seguimiento a largo plazo de la población a estudio
Vu y col.	Cohorte retrospectiva	60 con TCZ; edad media de 54 años	Describir los desenlaces clínicos de los pacientes con TCZ con COVID-19	BMC Infect Dis	Estados Unidos	Se evidenció una mortalidad del 15% y el 60% logró mejoría clínica; 16 pacientes (26.7%) tuvieron complicaciones infecciosas con TCZ, de los cuales 10 (62.5%) habían recibido corticosteroides	Pequeño tamaño de muestra sin grupo control
Den Eynde y col.	Cohorte retrospectiva	38 con MPD, 78 con MPD/TCZ y 21 con TCZ; edad media de 73.2 años	Evaluar si la administración de corticosteroides y el TCZ reducen el riesgo de muerte en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2	Infect Dis	España	La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 33.3% en el grupo de TCZ; sin embargo, los pacientes tratados con tocilizumab eran más jóvenes ($p < 0.001$). El tratamiento con corticosteroides/TCZ (HR: 0.443; IC95%: 0.257-0.761) se asoció con menor probabilidad de muerte en comparación con no recibir tratamiento inmunomodulador (HR: 0.292; IC95%: 0.180-0.474)	Análisis retrospectivo y diferencia en los esquemas terapéuticos entre pacientes
Maeda y col.	Cohorte retrospectiva	23 con TCZ y 201 con TME; edad media de 63 años	Describir los desenlaces clínicos de la administración de TCZ en pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a crítico	J Med Virol	Estados Unidos	Los pacientes en manejo médico con TCZ frente al grupo control tuvieron una mayor proporción de nivel de atención en la UCI (70 vs 20.3%, $p < 0.001$), VMI (45.4 vs 11.9%, $p < 0.001$) y tasas de mortalidad hospitalaria (33.3 frente al 16.6%, $p = 0.058$)	Único centro de estudio y análisis retrospectivo

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
De cáceres y col.	Cohorte retrospectiva	75 con TCZ; edad media de 64 años	Evaluar el efecto en desenlaces clínicos del manejo médico con TCZ a pacientes con diagnóstico de COVID-19	Pharmacol Rep	España	La tasa de mortalidad a los 30 días fue del 30.7% (IC95%: 20.5-42.4%), además, se asoció con reducción en los casos con SDRA grave ($p < 0.001$) al quinto día después de su administración. En cuatro pacientes se notificó un aumento temporal de las enzimas hepáticas	Análisis retrospectivo, pequeño tamaño de muestra sin grupo control
Salvati y col.	Cohorte retrospectiva	20 con TCZ y 13 con TME; edad media de 68 años	Evaluar la respuesta clínica y paraclínica después de una semana de tratamiento con TCZ en pacientes con COVID-19 crítico	Immunol Lett	Italia	Entre los pacientes que recibieron TCZ, 5 (25%) fallecieron a los 23 días después del tratamiento frente a 7 (54%) pacientes del grupo control frente a los 16 días	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Kaminski y col.	Cohorte retrospectiva	65 con TCZ IV y 60 con TCZ SB	Comparar los efectos de la administración IV y SB de TCZ en pacientes con diagnóstico de COVID-19	Int J Infect Dis	Estados Unidos	Las tasas de mortalidad fueron del 15% en el grupo IV frente al 17% en el grupo SB. En el día 28, habían fallecido 24 pacientes en el grupo IV, en comparación con 30 del grupo SB ($p = 0.015$)	Se administró plasma convaleciente y corticosteroides que pudieron haber alterado los resultados
Holt y col.	Cohorte retrospectiva	32 con TCZ y 30 con TME; edad media de 62 años	Evaluar el efecto de TCZ en la mortalidad en pacientes con COVID-19	Sci Rep	Estados Unidos	El manejo médico con TCZ no disminuyó la mortalidad en pacientes con COVID-19 cuando las concentraciones de IL-6 variaban entre 1384.2 ± 1234.7 pg/ml	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
Tsai y col.	Cohorte prospectiva	84 con TCZ y 190 con TME; edad media de 63 años	Evaluar el efecto de TCZ en la mortalidad de pacientes con COVID-19	Sci Rep	Estados Unidos	Se evidenció una mortalidad del 27.3% para ambos grupos (OR: 1.0; IC95%: 0.465-2.151; $p = 1.00$); el 24.2% de pacientes del grupo de TCZ requirieron VMI frente al 18.2% del grupo control ($p = 0.405$)	Pequeño tamaño de muestra
Rosas y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	434 con TCZ más RDV y 215 con placebo más RDV; edad media de 60 años	Evaluar la eficacia y seguridad de TCZ más RDV en pacientes hospitalizados por neumonía severa por COVID-19	Intensive Care Medicine	Estados Unidos	El tiempo medio desde la distribución al azar hasta el alta hospitalaria fue de 14 (IC95%: 12-15) días con TCZ + RDV y de 14 (IC95%: 11-16) días con placebo + RDV. Reacciones adversas graves ocurrieron en 128 (29.8%) pacientes en el grupo de TCZ + RDV y en 72 (33.8%) en el grupo de placebo + RDV	Pequeño tamaño de muestra, desequilibrio de muestra a pesar de la distribución al azar

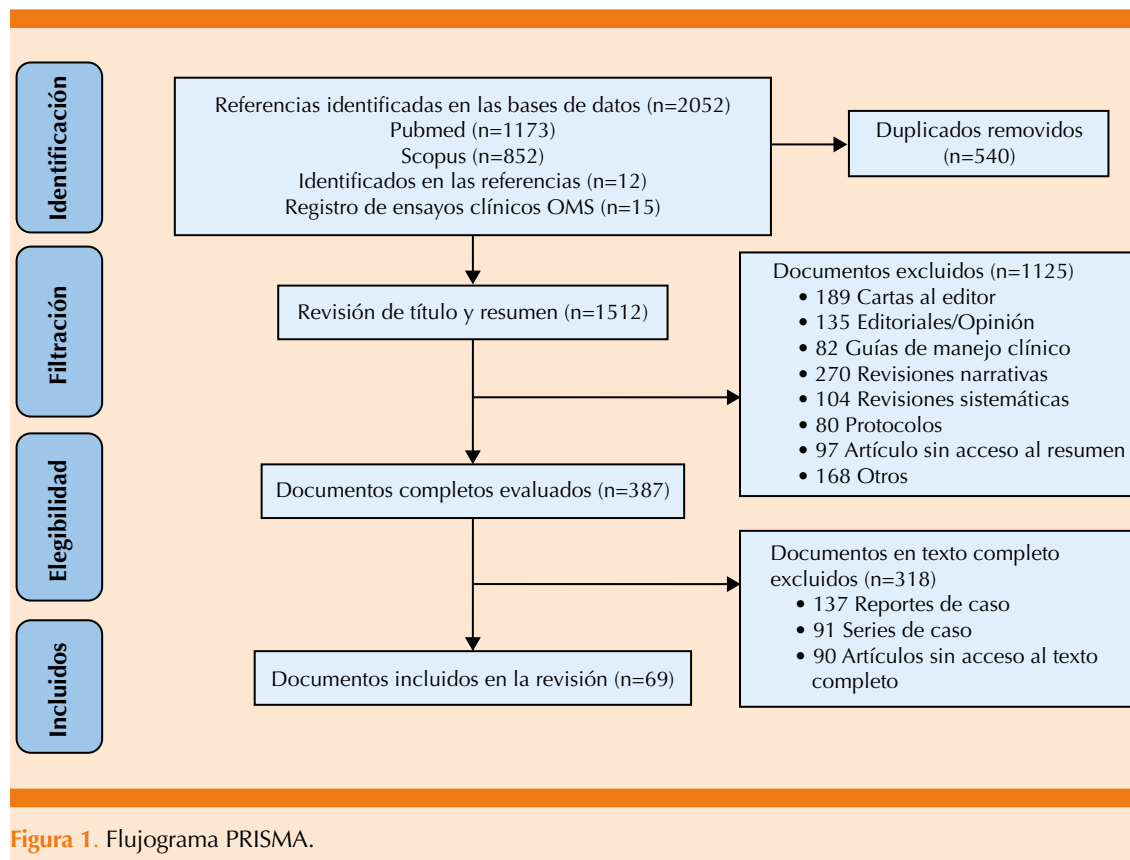
Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continúa en la siguiente página)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Wang y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	33 con TCZ más TME y 32 con TME, edad media de 63 años	Evaluar la eficacia y seguridad de TCZ más TME en pacientes con COVID-19 moderado o severo	Frontiers of Medicine	China	El grupo de TCZ + TME tuvo una tasa de curación más alta frente al grupo de TME, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (94.1 vs 87.1%, IC95%: 7.19%-21.23%, $p = 0.4133$). El alivio de la hipoxia al cuarto día fue más alto y estadísticamente significativo al día 12 en el grupo de TCZ + TME que en el grupo control ($p = 0.0359$).	Pequeño tamaño de muestra
Declercq y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	112 con AK y 230 con TME. Simultáneo 114 con TCZ y 115 con TME, edad media 65 años	Evaluar eficacia y seguridad de AK y TCZ en pacientes hospitalizados por COVID-19 con hipoxemia	The Lancet Resp. Medicine	Bélgica	En el grupo de AK el tiempo estimado de mejoría clínica tuvo una mediana de 12 días (IC95%: 10-16) contra 12 días (IC95%: 10-15) frente al grupo de TME. En el grupo de TCZ el tiempo de mejoría clínica tuvo una mediana de 11 días (IC95%: 10-16), contra el grupo de TME que tuvo una mediana de 12 días (IC95%: 11-16)	Pequeño tamaño de muestra para demostrar seguridad
Hamed y col.	Ensayo clínico con distribución al azar	23 tratados con MPD, 26 con MPD y TCZ, se agregaron 27 controles, edad media de 48 años	Evaluar la eficacia de la MPD y el TCZ más MPD en pacientes con neumonía severa por COVID-19	Journal of Infection and Public Health	Emiratos Árabes Unidos	La tasa de admisión a UCI y la necesidad de VMI fueron menores en el grupo de solo MPD ($p = 0.04$). El tiempo de VMI fue menor en el grupo de MPD (1.09 $\pm$ 3.68 días), fue mayor el tiempo en el grupo de TCZ + MPD (7.93 $\pm$ 14.86 días). El número de días en UCI fue menor en el grupo de solo MPD ($p = 0.043$)	Grupo control elegido de manera retrospectiva, pequeño tamaño de muestra
Brosnahan y col.	Cohorte retrospectiva	314 solo con corticosteroide, 125 solo TCZ, 223 corticoidees más TCZ, y 505 controles. Edad media 60 años	Evaluar el efecto y la seguridad de TCZ y altas dosis de corticosteroidees en la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria por COVID-19	Annals of Pharmacotherapy	Estados Unidos	El grupo de corticosteroide más TCZ tuvo menor mortalidad que el grupo de solo corticosteroide y que el control (HR: 0.56; IC95%: 0.38-0.84; $p = 0.005$). No hubo mayor riesgo de infección en el grupo de TCZ	No hubo distribución al azar y las dosis de corticosteroidees no estuvieron estandarizadas

Cuadro 1. Características de las publicaciones incluidas (continuación)

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución	Limitaciones
Mert y col.	Casos y controles retrospectivo	174 con TCZ, 174 con TME. Edad media 53 años	Eficacia y seguridad de TCZ en pacientes con COVID-19	Rheumatology International	Turquía	TCZ redujo la mortalidad y la VMI (OR: 0.40; p = 0.0017), no hubo complicaciones graves en el grupo TCZ	Estudio retrospectivo, pérdida de datos y de pacientes
Martínez y col.	Cohorte prospectiva	82 recibieron TCZ y 695 no recibieron TCZ. Edad media 52 años	Eficacia de TCZ en pacientes con infección severa por COVID-19 en un centro de salud de tercer nivel	Rev. Invest. Clínica	México	No se observaron diferencias significativas en ambos grupos, la mortalidad fue del 34% en ambos grupos (p = 0.98), TCZ no se asoció de forma independiente con la mortalidad. La VMI y la estancia hospitalaria fueron más frecuentes en el grupo de TCZ (46 vs 11%; p < 0.01; 22 vs 10%; p < 0.01)	Los grupos de cohorte no estaban equilibrados, no hubo una terapia con TCZ estandarizada
Dolci y col.	Cohorte retrospectiva	135 con TCZ y 142 con MPD. Edad media 65 con TCZ contra 73 en el grupo de MPD	Eficacia de TCZ y MPD en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2	The Brazilian J of Inf Diseases	Italia	El grupo de TCZ se asoció con reducción de mortalidad (OR 0.49; IC95%: 0.21-1.1), de igual manera con TCZ hubo una reducción de VMI (OR 0.35; IC95% 0.13-0.9) comparado con el grupo de MPD	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo
AlQahtani y col.	Cohorte retrospectiva	100 con TCZ y dexametasona, 35 con dexametasona. Edad media de 60 años	Eficacia y seguridad de TCZ con y sin dexametasona en infección crítica por COVID-19	J Infection and Public Health	Arabia Saudita	La mortalidad fue del 36% con TCZ y del 37% con dexametasona (p = 0.910), la edad mayor de 60 años se asoció con mayor mortalidad (OR:1.030; IC95%:1.004-1.057)	Pequeño tamaño de muestra y análisis retrospectivo

TCZ: tocilizumab; TME: terapia médica estándar; MPD: metilprednisolona; FV: favipiravir; SR: sarilumab; AK: anakinra; RDV: remdesivir; VMI: ventilación mecánica invasiva; SDR: síndrome de dificultad respiratoria aguda; PaO₂: presión parcial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; OR: razón de momios; ARN: ácido desoxirribonucleico; PCR: proteína C reactiva; IV: intravenosa; SB: subcutánea.



de elegibilidad y si no se habían identificado previamente, fueron tomadas en cuenta para una posible inclusión final. Asimismo, se buscaron registros de estudios de 17 bases de datos de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud.¹¹ **Cuadro 2**

Extracción de datos

La totalidad de autores revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones potencialmente relevantes de manera independiente. Con reuniones periódicas se generaron consensos sobre las publicaciones que se incluirían revisando los títulos y resúmenes, con el fin de obtener los documentos seleccionados en texto completo y

posterior a su lectura, síntesis y análisis acorde con los criterios de inclusión.

Síntesis de datos

En una tabla se sintetizaron las características y distribución de las publicaciones incluidas. Las variables de extracción de datos fueron: autores, tipo de estudio, tamaño de muestra, objetivo, revista, país de los autores, ocurrencia y hallazgos principales. En otro formato se extrajeron los datos de ensayos clínicos: identificador del ensayo, el diseño del ensayo, el país, el tamaño de la muestra, grupo intervención y control, el resultado primario, la fecha de registro o fecha de inicio y la fecha aproximada de finalización. Por último, se realizó una síntesis narrativa de los resultados.

Cuadro 2. Características de los ensayos clínicos (continúa en la siguiente página)

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control +	Ocurrencia primaria	Fecha inicio/registro	Fecha esperada de fin
NCT04479358	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo multicéntrico.* Fase 2	Estados Unidos	332	Brazo 1: TCZ 40 mg Brazo 2: TCZ 120 mg Brazo 3: TCZ 400 mg	TME	Requerimiento de oxígeno suplementario durante un periodo de 28 días	10 de septiembre de 2020	1 de marzo de 2021
NCT04377750	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo multicéntrico.* Fase 4	Israel	400	TCZ 8 mg/kg	TME	Mortalidad durante un periodo de 28 días	8 de abril de 2020	8 de mayo de 2021
NCT04332094	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo.* Fase 2	España	276	TCZ + hidroxycloquina + azitromicina	Hidroxycloquina + azitromicina	Requerimiento de VMI y mortalidad durante un periodo de 14 días	2 de abril de 2020	Octubre de 2020
NCT04412291	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo.* Fase 2	Suecia	120	Brazo 1: TCZ 8 mg/kg + TME Brazo 2: Anakinra 400 mg / día + TME	TME	Requerimiento de oxígeno suplementario durante un periodo de 28 días	11 de junio de 2020	Junio de 2021
NCT04335305	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo multicéntrico.* Fase 2	España	24	TCZ 8 mg/kg + pembrolizumab 200 mg dosis única	TME	Requerimiento de oxígeno suplementario durante un periodo de 15 días	9 de abril de 2020	30 de junio de 2021
NCT04310228	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo multicéntrico*	China	150	TCZ 8 mg/kg + favipiravir 1600 mg cada 12 horas durante 7 días	TME	Disminución de la carga viral, alivio de la neumonía en la tomografía pulmonar y temperatura corporal	Marzo de 2020	Mayo de 2020
NCT04779047	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo.* Fase 4	Egipto	150	Brazo 1: TCZ + remdesivir + lopinavir/ritonavir Brazo 2: TCZ + hidroxycloquina + ivermectina	TME	Mejoría clínica durante un periodo de 7 días	1 de octubre de 2020	5 de abril de 2021
NCT04560205	Ensayo clínico cuasi experimental.* Fase 1	Pakistán	50	TCZ 8 mg/kg	TME	Requerimiento de VMI durante un periodo de 10 días	1 de mayo de 2020	30 de diciembre 2021

**Cuadro 2.** Características de los ensayos clínicos (continuación)

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control †	Ocurrencia primaria	Fecha inicio/registro	Fecha esperada de fin
NCT04476979	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo.* Fase 2	Guyana Francesa	120	TCZ 8 mg/kg + Dexametasona 10 mg dosis única, seguido 5 mg/día por 5 días y 2.5 mg por día por hasta 4 días	Dexametasona + TME	Mortalidad durante un periodo de 14 días	16 de julio de 2020	31 de diciembre de 2021
NCT04380818	Ensayo clínico sin distribución al azar paralelo multicéntrico*	España	106	TCZ 600 mg/día durante 2 días	TME	Mejoría en parámetros respiratorios	5 de junio de 2020	1 de julio de 2021
U1111-1252-7966	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo.** Fase 4	Brasil	35	TCZ 400 mg/día	TME	Mortalidad durante un periodo de 28 días	16 de marzo de 2020	12 de diciembre de 2020
ChiCTR2000030894	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo multicéntrico.* Fase 4	China	150	Favipiravir 1600 mg cada 12 horas, seguido de 600 mg cada 12 horas del segundo al séptimo día TCZ 8 mg/kg	TME	Disminución de la carga viral, fiebre y alivio de la neumonía por imágenes diagnósticas	16 de marzo de 2020	ND
ChiCTR2000029765	Ensayo clínico con distribución al azar controlado paralelo.* Fase 4	China	188	TCE + TME	TME	Requerimiento de VMI, mortalidad y tiempo de estancia hospitalaria	13 de febrero de 2020	ND
2020-001995-13	Ensayo clínico con distribución al azar controlado.* Fase 4	España	500	TCZ + TME	TME	Requerimiento de oxígeno suplementario, VMI, disminución de la carga viral y mortalidad	10 de mayo de 2020	ND
2020-001770-30	Ensayo clínico con distribución al azar controlado*	Bélgica	60	TCZ + TME	TME	Requerimiento de oxígeno suplementario, VMI, disminución de la carga viral y mortalidad durante un periodo de 28 días	15 de abril de 2020	ND

*, reclutando; **, no reclutando; †: los detalles del manejo convencional no son descritos en los registros; TCZ: tocilizumab; MPD: metilprednisolona; TME: terapia médica estándar; VMI: ventilación mecánica invasiva; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019.

RESULTADOS

De 2025 documentos identificados por la búsqueda, se incluyeron 54 artículos de texto completo: éstos incluyeron 34 documentos que evaluaron el efecto de la administración de tocilizumab en la mortalidad, 16 evaluaron requerimiento o progresión a la ventilación mecánica invasiva (VMI), 11 evaluaron en conjunto el riesgo de muerte y requerimiento de VMI y un artículo evaluó la relación entre la respuesta terapéutica con tocilizumab y los niveles de microARN; además, se incluyeron 15 registros de ensayos clínicos (**Figura 1**). Las referencias de las publicaciones incluidas en esta revisión se encuentran disponibles en el **Cuadro 1**.

Síntesis de documentos incluidos explorando la eficacia y seguridad del tocilizumab

De los 54 documentos incluidos, se identificaron estudios de cohorte retrospectiva ($n = 20$), ensayos clínicos con distribución al azar ($n = 16$), casos y controles ($n = 7$), ensayos clínicos sin distribución al azar ($n = 5$) y estudios de cohorte prospectiva ($n = 6$), con una población total a estudio de 20,007 pacientes. Las características generales de los documentos se encuentran en el **Cuadro 1**.

Estudios de cohorte retrospectiva

Campochiaro y colaboradores¹² analizaron el efecto clínico del manejo médico con tocilizumab de 400 mg en 32 pacientes frente a 33 pacientes sin tocilizumab en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2. Ambos grupos recibieron 400 mg de hidroxycloquina al día, lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día, ceftriaxona 2 g durante 6 días, azitromicina 500 mg y enoxaparina 4000 UI por vía subcutánea una vez al día. Del grupo en manejo con tocilizumab, murió el 16% y fue dado de alta del hospital el 63% en comparación con el 33%

y 49% sin tocilizumab ($p = 0.150$; $p = 0.032$), respectivamente. Debido al empeoramiento de parámetros respiratorios, a 9 pacientes se les administró una segunda dosis intravenosa de tocilizumab. El grupo de pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 100$ mostró una incidencia mayor de mejoría clínica al día 28 (HR: 1.01; IC95%: 1.00-1.02; $p = 0.006$). Los eventos adversos graves se observaron en 8 pacientes del grupo con tocilizumab, de los cuales 4 padecieron bacteriemia ($p = 0.099$), 2 trombosis pulmonar ($p = 0.099$) y 5 experimentaron un aumento transitorio de la aspartato-aminotransferasa (AST) y alanino-aminotransferasa (ALT) [$p = 0.099$]. No se evidenciaron diferencias en la mejoría clínica y mortalidad entre los pacientes con tocilizumab y únicamente terapia médica estándar (TME).

Gupta y colaboradores¹³ analizaron el efecto del tratamiento temprano con tocilizumab en la mortalidad en 433 pacientes frente a 3924 no tratados con tocilizumab con diagnóstico de COVID-19 grave y crítico. En los pacientes del grupo intervención se evidenció un menor riesgo ajustado de muerte en comparación con los pacientes no tratados con tocilizumab (HR: 0.71; IC95%: 0.56-0.92), asimismo, la mortalidad estimada a 30 días fue del 27.5% (IC95%: 21.2-33.8%) en los pacientes tratados con tocilizumab y del 37.1% (IC95%: 35.5-38.7%) en los pacientes del grupo control (HR: 9.6%; IC95%: 3.1-16%). Sin embargo, debe destacarse que los pacientes tratados con tocilizumab tenían menor edad y menos comorbilidades, como hipertensión, enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca en comparación con los pacientes no tratados con tocilizumab. La elevación de las enzimas hepáticas (16.6 vs 12.9%), infecciones secundarias (32.3 vs 31.1%) y complicaciones trombóticas (10.6 vs 9.8%) ocurrieron en mayor medida en los pacientes en tratamiento con tocilizumab frente al grupo control. Los autores mencionan que el manejo médico temprano con tocilizumab en pacientes



críticamente enfermos con COVID-19 puede reducir la mortalidad.

Estudios de casos y controles

Menzella y colaboradores,¹⁴ por medio de un estudio de casos y controles, analizaron la eficacia y seguridad del manejo médico con tocilizumab en 79 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda secundario a COVID-19 sometidos a ventilación mecánica no invasiva (VMNI). De los 41 pacientes tratados con tocilizumab, 28 recibieron dosis de 8 mg/kg mediante dos infusiones consecutivas con un intervalo de 12 horas y 13 pacientes recibieron de 2 a 4 dosis de 162 mg vía subcutánea, 38 pacientes del grupo control recibieron TME. La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 38% (30/79) en la población total del estudio, del 24% (10/41) de los casos y del 53% (20/38) del grupo control. Según la vía de administración, el 18% (5/28) de los pacientes murieron en el subgrupo de tocilizumab vía intravenoso y el 38% (5/13) de la vía subcutánea. La probabilidad de morir o requerir VMI fue menor en el grupo de pacientes tratados con tocilizumab en comparación con los controles ($p = 0.036$), situación que se mantuvo en los análisis multivariados ajustados por sexo y edad (HR: 0.44; IC95%: 0.22-0.89; $p = 0.022$). Entre los casos, dos pacientes manifestaron abscesos pulmonares que se curaron con antibióticos.

Rossotti y colaboradores¹⁵ evaluaron la eficacia del manejo médico con tocilizumab comparando la supervivencia y el alta hospitalaria en 74 pacientes con diagnósticos COVID-19 grave y crítico, emparejados con 148 pacientes bajo TME. La administración de tocilizumab se asoció con mejores resultados en la tasa de supervivencia frente a la TME (HR: 0.499; IC95%: 0.262-0.952; $p = 0.035$); sin embargo, la estancia hospitalaria fue más prolongada frente al grupo control (HR: 1.658; IC95%: 1.088-2.524;

$p = 0.019$). Se notificaron 11 eventos graves: 6 casos de sepsis por bacterias gramnegativas, 2 casos de sepsis por bacterias grampositivas, uno de candidemia, un absceso epidural y un absceso pulmonar; siendo necesaria la exclusión de una infección bacteriana activa en ausencia de síntomas claros.

Estudios de cohorte prospectiva

Roumier y su grupo¹⁶ determinaron la capacidad del tocilizumab de prevenir el empeoramiento respiratorio y la necesidad de soporte ventilatorio en COVID-19 grave, analizando la respuesta terapéutica en 49 pacientes en manejo médico con tocilizumab a dosis de 8 mg/kg frente a 47 pacientes en TME. Al comienzo del estudio, los pacientes del grupo de tocilizumab requirieron mayor flujo de oxígeno para lograr una $SpO_2 > 94\%$ ($p = 0.011$) y la extensión de la neumonía observada en la tomografía fue similar entre los grupos. El tratamiento con tocilizumab se asoció con menor necesidad de soporte ventilatorio invasivo y no invasivo (HR: 0.39; IC95%: 0.25-0.56) y reducción de la necesidad de VMI (HR: 0.58; IC95%: 0.36-0.94;). Sin embargo, no mejoró la supervivencia global (HR = 0.68; IC95%: 0.31-1.748). El 35% de los pacientes bajo tratamiento con tocilizumab mostraron neutropenia frente al 0% del grupo únicamente con TME ($p < 0.001$). No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las tasas de embolia pulmonar y elevación de las enzimas hepáticas en ambos grupos.

Ensayos clínicos

Stones y colaboradores¹⁷ evaluaron la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes entre 19 y 85 años de edad con infección por SARS-CoV-2 confirmada por medio de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Un total de 243 pacientes se distribuyeron al azar en una proporción de 2:1, de los cuales

161 recibieron tratamiento médico estándar (TME) más una dosis única de tocilizumab de 8 mg/kg por vía intravenosa frente a 81 pacientes que recibieron placebo. Los resultados primarios del estudio fueron la progresión a síndrome de dificultad respiratoria aguda, tasa de mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI). Previo al inicio del estudio 194 pacientes estaban recibiendo oxígeno suplementario por cánula nasal (≤ 6 L por minuto). Los siguientes 28 días desde el inicio del manejo médico 27 pacientes requirieron VMI o murieron antes de la intubación, de los cuales 17 eran del grupo con tocilizumab (HZ: 0.83; IC95%: 0.38-1.81; $p = 0.064$). El perfil de seguridad en el grupo de intervención se asoció con la aparición de neutropenia en 22 pacientes en comparación con solo un paciente en el grupo placebo ($p = 0.002$) y se produjeron infecciones graves en 13 pacientes del grupo intervención frente a 14 del grupo control ($p = 0.003$). Los resultados de este estudio no mostraron una diferencia significativa en el riesgo de intubación o muerte.

Salama y colaboradores¹⁸ distribuyeron al azar a 377 pacientes, de los cuales 249 recibieron tocilizumab a dosis de 8 mg/kg por vía intravenosa y 128 placebo; en ambos grupos se complementó el manejo con tratamiento médico estándar. Se evaluó la eficacia y seguridad durante un periodo de 28 a 60 días intrahospitalariamente y los pacientes dados de alta antes del día 28 fueron seguidos semanalmente hasta el día 60. El resultado primario del estudio era el requerimiento de VMI, el cual fue del 12% (IC95%: 8.5-16.9) en el grupo intervención frente al 19.3% (IC95%: 13.3-27.4) del grupo placebo ($p = 0.004$). El tiempo medio del alta hospitalaria fue de 6 días (IC95%: 6.0-7.0) en el grupo de tocilizumab y de 7.5 días (IC95%: 7.0-9.0) en el grupo control (IC95%: 0.91-1.48). El 15.2% de los pacientes en el grupo de tocilizumab reportaron efectos adversos graves frente al 19.7% del grupo place-

bo. Los autores concluyeron que la probabilidad de requerir VMI o mortalidad para el día 28 fue menor entre el grupo que recibió tocilizumab.

Zhao y colaboradores¹⁹ analizaron la administración de tocilizumab en combinación con favipiravir (FV) en 26 pacientes con diagnóstico de COVID-19 y su efecto en el seguimiento tomográfico de las lesiones pulmonares. Se dividieron al azar en un grupo de 7 pacientes con monoterapia de FV, 5 en el grupo de monoterapia de tocilizumab y 14 en el grupo de combinación de ambos medicamentos. La administración de FV fue de 1600 mg cada 12 horas el primer día, seguidos de 600 mg cada 12 horas desde el segundo día hasta el séptimo, por vía oral. Al finalizar el séptimo día, el personal médico individualizó a los pacientes de acuerdo con las condiciones clínicas y paraclínicas para continuar o suspender la terapia. Se evidenció mayor alivio tomográfico de las lesiones pulmonares al día 14 en el grupo de combinación frente al grupo de FV (HR: 2.66; IC95%: 1.08-6.53), sin diferencias entre el grupo de combinación y el grupo de tocilizumab (HR: 1.28; IC95%: 0.39-4.23). Se reportaron nueve efectos adversos de alivio espontáneo en el grupo de tratamiento combinado y dos reacciones adversas en el grupo de monoterapia de FV y tocilizumab; no se produjeron efectos adversos graves.

*The Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY)*²⁰ es el más reciente ensayo clínico controlado con distribución al azar que evaluó los efectos del tocilizumab en la mortalidad y estancia hospitalaria a los 28 días de 2022 pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, saturando $< 92\%$ y con concentraciones de proteína C reactiva (PCR) ≥ 75 mg/L frente a 2094 pacientes bajo tratamiento médico estándar. Los pacientes se distribuyeron al azar en un grupo de tratamiento médico estándar o tratamiento médico estándar más tocilizumab en una proporción



1:1. De la población total a estudio el 14% (562/4116) estaba recibiendo VMI y el 45% (1868/4116) recibía asistencia respiratoria con oxígeno con cánula nasal de bajo flujo. En los pacientes bajo tocilizumab, se evidenció una reducción en la mortalidad a los 28 días del 31% frente al 35% en el grupo control (HR: 0.85; IC95%: 0.76-0.94). Además, se reportó mayor probabilidad de alta hospitalaria en 28 días (57 vs 50%; HR: 1.22; IC95%: 1.12-1.33). Se reportaron tres efectos adversos graves posiblemente relacionados con el tocilizumab: otitis externa, bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y absceso pulmonar. Los resultados de este estudio indican que el manejo con tocilizumab mejoró la supervivencia y las posibilidades de alta hospitalaria a los 28 días en pacientes hospitalizados con COVID-19 que tenían hipoxia y estado inflamatorio sistémico.

Rosas y colaboradores²¹ dirigieron *Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial* (REMDACTA), cuyo objetivo principal fue conocer el efecto de la combinación tocilizumab más remdesivir. Para llevar a cabo este ensayo clínico, se distribuyeron al azar, en proporción 2:1, 434 pacientes con tocilizumab más remdesivir frente a 215 pacientes tratados con remdesivir más placebo. Como criterio de inclusión la población debía tener una prueba PCR positiva para SARS-CoV-2, neumonía confirmada por radiografía o tomografía de tórax e hipoxemia con requerimiento de más de 6 L/min de oxígeno suplementario. Los resultados mostraron que el tiempo medio desde la distribución al azar hasta el alta hospitalaria o “listo para dar de alta” fue de 14 (IC95%: 12-15) días en el grupo de tocilizumab más remdesivir y de 14 (IC95%: 11-16) días en el grupo de remdesivir más placebo. La VMI o muerte al día 28 ocurrió en 123 pacientes (28.6%) del grupo de tocilizumab más remdesivir y en 61 pacientes (29%) del grupo de

placebo más remdesivir. Se reportaron eventos adversos graves en 128 pacientes (29.8%) del grupo tocilizumab más remdesivir, y en 72 (33.8%) en el brazo de remdesivir más placebo. El ensayo REMDACTA indicó seguridad de la administración de tocilizumab más remdesivir en pacientes hospitalizados con neumonía severa por COVID-19, la combinación no disminuye el tiempo de hospitalización ni la mortalidad a los 28 días.

Síntesis de los registros de ensayos incluidos que exploran la eficacia y seguridad del tocilizumab

Se encontraron 10 ensayos registrados en *US National Library of Medicine*, 2 en *EU Clinical Trials Register*, 2 en *Chinese Clinical Trial Registry* y uno en *Brazilian Clinical Trials Registry*. Los ensayos incluyen 2661 sujetos en estudio. De los 15 ensayos, 14 están reclutando a su población, 6/15 están en fase 4, 5/15 en fase 2 y uno en fase 1; 13/15 ensayos tenían distribución al azar y únicamente 2/15 no. Las características generales de los registros de ensayos clínicos se encuentran en el **Cuadro 2**.

La dosis de tocilizumab reportada en 7 de 15 ensayos fue de 8 mg/kg; los ensayos evaluaron el tocilizumab en combinación con pembrolizumab (NCT04335305), favipiravir (NCT04310228), remdesivir más lopinavir/ritonavir (NCT04779047), dexametasona (NCT04476979), entre otros fármacos. En el grupo control, los pacientes recibieron tratamiento médico estándar dependiendo del centro de atención médica. Los dos ensayos con el mayor número de población de estudio (NCT04377750 y 2020-001995-13) planean evaluar 500 sujetos cada uno.

Respecto a los resultados primarios, la mortalidad será evaluada en 7 de 15 ensayos, el requerimiento de VMI en 5 de 15 y del oxígeno suplementario en 5 de 15.

DISCUSIÓN

Nuestra revisión exploró la evidencia médica del efecto del tocilizumab en los resultados clínicos y paraclínicos de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Es necesario destacar que en un gran número de ensayos clínicos con distribución al azar no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tocilizumab y el grupo control en términos de mortalidad a los 14 y 28 días de seguimiento de los pacientes hospitalizados con COVID-19.^{17,18,22-26} Otros antagonistas del receptor de la IL-6 como el sarilumab²⁷ o antivirales como el FV,¹⁹ así como revisiones sistemáticas y metanálisis recientes^{28,29} reportan resultados similares. Sin embargo, el ensayo clínico con distribución al azar más reciente que evaluó la administración de tocilizumab (RECOVERY) reportó beneficios en la supervivencia y alta hospitalaria a los 28 días, incluso disminuyendo el riesgo de requerimiento de VMI.²⁰

Los desenlaces de mortalidad, requerimiento de VMI y marcadores inflamatorios como IL-6, PCR o ambas se redujeron en pacientes tratados con tocilizumab y tratamiento médico estándar según múltiples estudios observacionales analíticos.^{13,15,30-33} Datos similares se describen en reportes de casos en población con antecedente de trasplante renal,^{34,35} trasplante hepático,³⁶ mieloma múltiple,³⁷ carcinoma renal de células clara,³⁸ esclerosis múltiple,^{39,40} espondilitis anquilosante,⁴¹ entre otras enfermedades o tratamientos que aumentan el riesgo de padecer COVID-19 grave u otras infecciones virales, bacterianas y fúngicas.⁴²

La gravedad y la mortalidad de la COVID-19 se relaciona con altas concentraciones de citocinas proinflamatorias, fenómeno llamado tormenta de citocinas.⁷ La liberación descontrolada de citocinas induce una respuesta inmunitaria innata y adaptativa mediada por moléculas como

los interferones, interleucinas, factores de necrosis tumoral, fundamentales en estos tipos de respuesta inmunogénica.⁴³ Las concentraciones séricas de IL-6 aumentan considerablemente durante una infección o lesión tisular, uniéndose a su receptor ubicado principalmente en las membranas de células endoteliales y a la molécula transductora de señalización conocida como la glicoproteína 130 que transduce a través de la vía JAK-STAT, activando una cascada inflamatoria mediada por células *natural killer*, neutrófilos, macrófagos y linfocitos.⁴⁴ Aunque el mecanismo de acción de tocilizumab juega un papel importante en la reducción de la transducción de señales de la IL-6, se ha reportado que más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 al inicio del tratamiento con tocilizumab muestra elevación de la interleucina debido a una leve recuperación en número de linfocitos T circulantes.⁴⁵ Por tanto, las mediciones de las concentraciones de IL-6 pueden ser un biomarcador importante para la respuesta al tocilizumab y evolución clínica en un paciente con infección por SARS-CoV-2.⁴⁶

El tocilizumab disminuye la inhibición de las enzimas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP1A2, aumentando la interacción farmacológica con medicamentos que son un sustrato para estas enzimas, entre ellos la teofilina, ciclosporina y fenitoína, requiriendo vigilancia estricta al administrar en conjunto.^{47,48} Sin embargo, ante la emergente necesidad de estructurar esquemas terapéuticos efectivos contra la infección por SARS-CoV-2 con requerimiento de soporte ventilatorio y terapia inmunomoduladora, se han administrado en conjunto con el tocilizumab múltiples tratamientos con antivirales y corticosteroides que requieren vigilancia estricta de posibles efectos adversos en estos pacientes tan médicamente complejos.

El manejo médico con tocilizumab en pacientes con COVID-19 severa y grave en conjunto con



corticosteroides,⁴⁹⁻⁵² remdesivir,⁵³ ruxolitinib,^{54,55} favipiravir⁵⁶ y anakinra⁵⁷ puede representar una terapia capaz de regular el estado de hiperinflamación y aportar un beneficio adicional para los resultados clínicos. Si bien los pacientes con VMI en manejo inmunomodulador tienen mayor riesgo de infecciones bacterianas secundarias en la UCI,⁵⁸ la bibliografía menciona una baja tasa de bacteriemia asociada con el tratamiento con tocilizumab. Sin embargo, algunos estudios sí reportan cuadros de alivio espontáneo de elevación de enzimas hepáticas, como AST y ALT. Varios estudios encontrados en nuestra revisión reportan neutropenia e infecciones bacterianas asociadas con la administración de tocilizumab, fenómeno que debe explorarse en futuras investigaciones.

En la actualidad, los efectos adversos más conocidos asociados con la administración de tocilizumab son molestias gastrointestinales, mayor riesgo de infección, neutropenia transitoria, elevación de las enzimas hepáticas y aumento del colesterol total y LDL.⁵⁹ En 2016, Strangfeld y colaboradores evaluaron el riesgo de perforación intestinal en pacientes con artritis reumatoide con diferentes tratamientos, entre ellos tocilizumab. Se observó que los pacientes que recibían tocilizumab (OR:2.7; IC95%: 1.4-4.8) tenían mayor riesgo en comparación con los que estaban recibiendo inhibidores del TNF (OR:0.5; IC95%: 0.3-0.9).⁶⁰ El riesgo de perforación en pacientes con COVID-19 severo y crítico en tratamiento con tocilizumab puede estar relacionado con un aumento en la expresión de los receptores de la IL-6 en el epitelio intestinal y alteración hemodinámica que pueden llevar a hipoperfusión.⁶¹ Sin embargo, son escasos los datos reportados en la bibliografía sobre esta complicación.⁶² Por último, a pesar de que algunos estudios relacionan la administración de tocilizumab con aumento del riesgo de infecciones, especialmente a dosis

mayor de 8 mg/kg, no se ha observado relación con infecciones fúngicas.⁶³

Estudios en animales asocian dosis altas de tocilizumab con el riesgo de aborto. Sin embargo, estudios en humanos durante el primer trimestre de gestación no asocian su administración con riesgo de aborto o malformaciones congénitas.⁴⁸ Los informes sobre el manejo médico en conjunto con tocilizumab y antivirales como el remdesivir demuestran efectividad y seguridad en el contexto de una mujer con 22 semanas de gestación e infección por SARS-CoV-2.⁵³ Pese a lo previamente descrito, se necesitan datos adicionales para orientar las consideraciones de riesgo-beneficio en diferentes grupos etarios o en población especial, en este caso mujeres gestantes.

Fortalezas y limitaciones

Nuestra revisión incluyó solo dos bases de datos con publicaciones en inglés y español. Sin embargo, también incluimos 17 bases de datos de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud. La estrategia de búsqueda se diseñó con la ayuda de un bibliotecólogo de la Universidad de La Sabana. No se evaluó la calidad de los estudios incluidos en esta revisión debido a que no es un objetivo descrito en la guía PRISMA-ScR.⁸

CONCLUSIONES

El tocilizumab podría ser un tratamiento complementario eficaz y seguro en el contexto de pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a crítico, en conjunto con otros inmunomoduladores y antivirales. Sin embargo, se requieren más ensayos clínicos con distribución al azar y evaluación estricta de efectos adversos, especialmente los asociados con el

bloqueo del receptor de IL-6 y en conjunto con otros fármacos.

REFERENCIAS

1. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020; 395: 689-697. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
2. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitznrichler F, Hanses F. Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19 [Epidemiology of SARS-CoV-2 infection and COVID-19]. *Internist (Berl)* 2020; 61 (8): 782-788. doi: 10.1007/s00108-020-00834-9.
3. 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.
4. Tuta-Quintero E, Vega-Corredor MC, Perdomo-Rodríguez LS, Pimentel J. Colchicina, perspectivas de un viejo amigo para la reumatología en la COVID-19: una revisión exploratoria. *Rev Colomb Reumatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.02.002>.
5. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med* 2020; 18 (1): 164. doi: 10.1186/s12967-020-02339-3.
6. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. *J Clin Virol* 2020; 127: 104380. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104380.
7. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol* 2020; 11: 1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
8. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018; 169: 467. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.
9. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* 2005; 8: 19-32. doi:10.1080/1364557032000119616.
10. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci* 2010; 5: 69. doi:10.1186/1748-5908-5-69.
11. World Health Organization (WHO). WHO registry network [Internet]. 2020 [consultado: 7 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>.
12. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2020; 76: 43-49. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
13. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021; 181 (1): 41-51. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
14. Menzella F, Fontana M, Salvarani C, Massari M, Ruggiero P, Scelfo C, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. *Crit Care* 2020; 24 (1): 589. doi: 10.1186/s13054-020-03306-6.
15. Rossotti R, Travi G, Ughi N, Corradin M, Baiguera C, Fumagalli R, et al. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis. *J Infect* 2020; 81 (4): e11-e17. doi: 10.1016/j.jinf.2020.07.008.
16. Roumier M, Paule R, Vallée A, Rohmer J, Ballester M, Brun AL, et al. Tocilizumab for severe worsening COVID-19 pneumonia: A propensity score analysis. *J Clin Immunol* 2021; 41 (2): 303-314. doi: 10.1007/s10875-020-00911-6.
17. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (24): 2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
18. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384 (1): 20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
19. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Bio-med Pharmacother.* 2021; 133: 110825. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110825.
20. Horby P, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling C, Sarkar R, Thomas K, et al. tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).
21. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2021; 47 (11): 1258-1270. doi: 10.1007/s00134-021-06507-x.
22. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. 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; 181 (1): 32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820.
23. Rosas I, Brău N, Waters M, Go R, Hunter B, Bhagani S, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021. doi:10.1056/NEJMoa2028700.
24. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneu-



- monia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181 (1): 24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
25. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384 (1): 20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
 26. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021; 372: n84. doi: 10.1136/bmj.n84.
 27. Gordon A, Mouncey P, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>.
 28. Lin WT, Hung SH, Lai CC, Wang CY, Chen CH. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2021; 96: 107602. doi:10.1016/j.intimp.2021.107602.
 29. Kow CS, Hasan SS. The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 1-6. doi: 10.1007/s00228-021-03087-z.
 30. Kaminski MA, Sunny S, Balabayova K, Kaur A, Gupta A, Abdallah M, et al. Tocilizumab therapy for COVID-19: A comparison of subcutaneous and intravenous therapies. *Int J Infect Dis* 2020; 101: 59-64. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1447.
 31. Van den Eynde E, Gasch O, Oliva JC, Prieto E, Calzado S, Gomila A, et al. Corticosteroids and tocilizumab reduce in-hospital mortality in severe COVID-19 pneumonia: a retrospective study in a Spanish hospital. *Infect Dis (Lond)* 2021; 53 (4): 291-302. doi: 10.1080/23744235.2021.1884286.
 32. Tian J, Zhang M, Jin M, Zhang F, Chu Q, Wang X, et al. Repurposed tocilizumab in patients with severe COVID-19. *J Immunol* 2021; 206 (3): 599-606. doi: 10.4049/jimmunol.2000981.
 33. Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Pérez-Molina JA, Moreno S, et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27 (2): 238-243. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.021.
 34. Pérez-Sáez MJ, Blasco M, Redondo-Pachón D, Ventura-Aguir P, Bada-Bosch T, Pérez-Flores I, et al. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant* 2020; 20 (11): 3182-3190. doi: 10.1111/ajt.16192.
 35. Maritati F, Cerutti E, Zuccatosta L, Fiorentini A, Finale C, Ficosecco M, et al. SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients: Experience of the Italian marche region. *Transpl Infect Dis* 2020; 22 (5): e13377. doi: 10.1111/tid.13377.
 36. Hammami MB, Garibaldi B, Shah P, Liu G, Jain T, Chen PH, et al. Clinical course of COVID-19 in a liver transplant recipient on hemodialysis and response to tocilizumab therapy: A case report. *Am J Transplant* 2020; 20 (8): 2254-2259. doi: 10.1111/ajt.15985.
 37. Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, Guo H, Lu Z, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv* 2020; 4 (7): 1307-1310. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001907.
 38. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol* 2020; 31 (7): 961-964. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.300.
 39. Mihai C, Dobrota R, Schröder M, Garaiman A, Jordan S, Becker MO, Maurer B, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (5): 668-669. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217442.
 40. Valencia-Sanchez C, Wingerchuk DM. A fine balance: Immunosuppression and immunotherapy in a patient with multiple sclerosis and COVID-19. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 42: 102182. doi: 10.1016/j.msard.2020.102182.
 41. Coskun Benlidayi I, Kurtaran B, Tirasci E, Guzel R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a case-based review. *Rheumatol Int* 2020; 40 (10): 1707-1716. doi: 10.1007/s00296-020-04635-z.
 42. Swiss Federal Office of Public Health. New coronavirus: documents for health professionals. [Accedido el 30 de abril de 2021] Available: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft/dokumente-fuer-gesundheitsfachpersonen.html>.
 43. Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Lee SS, Chakraborty C. Tocilizumab: A therapeutic option for the treatment of cytokine storm syndrome in COVID-19. *Arch Med Res* 2020; 51 (6): 595-597. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.009.
 44. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity* 2019; 50 (4): 1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026.
 45. Patel K, Gooley TA, Bailey N, Bailey M, Hegerova L, Batchelder A, et al. Use of the IL-6R antagonist tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients. *J Intern Med* 2021; 289 (3): 430-433. doi: 10.1111/joim.13163.
 46. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020; 92 (7): 814-818. doi: 10.1002/jmv.25801.
 47. Rezaee H, Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Entezari-Maleki T, Asvadi-Kermani T, Nouri-Vaskeh M. Drug-drug interactions with candidate medications used for COVID-19 treatment: An overview. *Pharmacol Res Perspect* 2021; 9 (1): e00705. doi: 10.1002/prp2.705.
 48. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gøtestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from

- clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46 (2): 238-245. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.004.
49. Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MDC, R-del Amo JL, Fernández-García MÁ, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Therapeutic agents tested in 238 COVID-19 hospitalized patients and their relationship with mortality. *Med Clin (Barc)* 2020; 155 (9): 375-381. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.025.
 50. Sanz-Herrero F, Puchades-Gimeno F, Ortega-García P, Ferrer-Gómez C, Ocete-Mochón MD, García-Deltoro M. Methylprednisolone added to tocilizumab reduces mortality in SARS-CoV-2 pneumonia: An observational study. *J Intern Med* 2021; 289 (2): 259-263. doi: 10.1111/joim.13145.
 51. Callejas-Rubio JL, Luna-Del Castillo JD, De la Hera-Fernández J, Guirao-Arrabal E, Colmenero-Ruiz M, Ortego-Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)* 2020; 155 (4): 159-161. doi: 10.1016/j.medcli.2020.04.018.
 52. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, Silvestri E, Scala G Di, Urban ML, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (7): 102575. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102575>.
 53. Naqvi M, Zakowski P, Glucksman L, Smithson S, Burwick RM. Tocilizumab and remdesivir in a pregnant patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2020; 136 (5): 1025-1029. doi: 10.1097/AOG.0000000000004050.
 54. Innes AJ, Cook LB, Marks S, Bataillard E, Crossette-Thambiah C, Sivasubramaniam G, et al. Ruxolitinib for tocilizumab-refractory severe COVID-19 infection. *Br J Haematol* 2020; 190 (4): e198-200. <https://doi.org/10.1111/bjh.16979>.
 55. Portsmouth S, Tran Nguyen TN, Beacham E, Neelakantan P. Combined IL-6 and JAK/STAT inhibition therapy in COVID-19-related sHLH, potential game changer. *Br J Haematol* 2020; 190 (4): 525-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.16966>.
 56. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother* 2021; 133: 110825. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110825.
 57. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 291-297. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.081.
 58. Pettit NN, Nguyen CT, Mutlu GM, Wu D, Kimmig L, Pitrak D, et al. Late onset infectious complications and safety of tocilizumab in the management of COVID-19. *J Med Virol* 2021; 93 (3): 1459-1464. doi: 10.1002/jmv.26429.
 59. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13 (9): 1972-1988. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909.
 60. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 504-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209773.
 61. Vikse J, Henry BM. Tocilizumab in COVID-19: Beware the risk of intestinal perforation. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56 (1): 106009. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106009.
 62. Montorfano L, Miret R, Rahman AU, Alonso M, Maron DJ, Roy M, et al. Colorectal surgery obesity-related morbidity during COVID-19. *Surg Obes Relat Dis* 2020; 16 (9): 1372-5. doi: 10.1016/j.soard.2020.06.011.
 63. Antinori S, Bonazzetti C, Gubertini G, Capetti A, Pagani C, Morena V, Rimoldi S, Galimberti L, Sarzi-Puttini P, Ridolfo AL. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmun Rev* 2020; 19 (7): 102564. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102564.