

DOI: <https://doi.org/10.52428/20756208.v17i43.401>

Tocilizumab: Una revisión de su efectividad y seguridad para el tratamiento de COVID-19

Tocilizumab: A review of its effectiveness and safety for the treatment of COVID-19

Rosario Hidalgo Filipovich ¹, Jans Velarde Negrete².María del Carmen Párraga Hidalgo ³.

1. Bioquímica Clínica, Universidad del Valle, Cochabamba, Bolivia.
2. Bioquímica Clínica y Microbiología, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.
3. Interna Medicina, Universidad del Valle, Cochabamba, Bolivia.

Recibido:08/11/2022

Revisado:20/11/2022

Aceptado:29/12/2022

Cita: Hidalgo Filipovich, R., Velarde Negrete, J., & Párraga Hidalgo, M. del C. Tocilizumab: Una revisión de su efectividad y seguridad para el tratamiento de COVID-19: Effectiveness and Safety of Tocilizumab for the Treatment of COVID-19. *Revista De Investigación E Información En Salud UNIVALLE* 2022; 17(43): p.122-129 <https://doi.org/10.52428/20756208.v17i43.401>

Correspondencia: Rosario Hidalgo Filipovich, rhidalgof@univalle.edu, teléfonos: 4715617 – 76424488

Nota: Los autores declaran no tener conflicto de intereses con respecto a esta publicación y se responsabilizan de contenido vertido.

RESUMEN

La COVID-19 es una patología ocasionada por el SARS-CoV-2, asociada a una respuesta inmune desregulada e hiperinflamación, exacerbando el síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia multiorgánica. El Tocilizumab (TCZ), es un anticuerpo monoclonal que inhibe el efecto de la interleucina-6 (IL-6), involucrada en procesos inflamatorios, fue aprobado inicialmente por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de diferentes enfermedades reumáticas. La base de su prescripción en la COVID-19 es que los niveles elevados de IL-6 se asocian con la gravedad de la enfermedad; por tanto, su uso podría ser una alternativa terapéutica. El objetivo de este manuscrito fue realizar una revisión de la efectividad y seguridad del Tocilizumab en pacientes con COVID-19. Se usaron bases de datos como PubMed, Cochrane Library, EMBASE y Scopus. Se incluyeron 15 estudios observacionales. La dosis administrada fue muy variable, en algunos estudios la dosis fue según el peso del paciente: (8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg), seguido de una segunda dosis después de 12 horas, en otros se administraron dosis única de 400 mg u 800 mg. El tratamiento de soporte fue: hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, remdesivir, en otros fue corticosteroides, metilprednisolona, heparina, entre otros fármacos. En general los estudios fueron heterogéneos, tenían limitaciones metodológicas, concluyendo que el TCZ en pacientes con COVID-19 no tiene utilidad, debido a que no existe diferencia significativa respecto a la reducción de la mortalidad entre los pacientes que recibieron TCZ y los que recibieron tratamiento de soporte.

Palabras clave: Anticuerpo monoclonal, Antiinflamatorios, COVID-19, Interleucina-6.

ABSTRACT

COVID-19 is a pathology caused by SARS-CoV-2, associated with a dysregulated immune response and hyperinflation, exacerbating acute respiratory distress syndrome and multi-organ failure. Tocilizumab (TCZ), is a monoclonal antibody that inhibits the effect of interleukin-6 (IL-6), involved in inflammatory processes, was initially approved by the European Medicines Agency for the treatment of different rheumatic diseases. The basis for its prescription in COVID-19 is that elevated IL-6 levels are associated with the severity of the disease; therefore, its use could be a therapeutic alternative. The objective of this manuscript was to review the effectiveness and safety of Tocilizumab in patients with COVID-19. Databases such as PubMed, Cochrane Library, EMBASE, and Scopus were used. Fifteen observational studies were included. The dose administered was highly variable, in some studies the dose was based on the patient's weight: (8 mg/kg up to a maximum of 800 mg), followed by a second dose after 12 hours, in others a single dose of 400 mg was administered. mg or 800 mg. Support treatment was: hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir/ritonavir, remdesivir, in others it was corticosteroids, methylprednisolone, heparin, among other drugs. In general, the studies were heterogeneous, had methodological limitations, concluding that TCZ in patients with COVID-19 is not useful, since there is no significant difference regarding the reduction in mortality between patients who received TCZ and those who received treatment of support.

Key words: Anti-inflammatory, COVID-19, Interleukin-6, Monoclonal antibody.

INTRODUCCIÓN

A fines de diciembre de 2019, se informaron casos de neumonía de causa desconocida en Wuhan, China, luego de realizar análisis respectivos, se concluyó que el agente causante de estos casos era un nuevo coronavirus; la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a la enfermedad como COVID-19 y el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró a este nuevo agente como SARS-CoV-2 (1). El aumento de casos en lugar de origen, áreas circundantes y el registro de casos a nivel mundial, hicieron que el 11 de marzo de 2020 la OMS declarada el brote del nuevo coronavirus oficialmente como pandemia (2). En marzo de 2020 nuestro país registró los primeros casos en Oruro y Santa Cruz, ahora hay casos reportados en los nueve departamentos (3). Salamanca et al, (4) refiere que la COVID-19 se asocia con una respuesta inmune desregulada e hiperinflamación, que exacerbar el síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia multiorgánica, niveles altos de interleucina-6 (IL-6) se correlacionan con casos críticos y graves, mientras que niveles bajos se asocian con los casos leve. Desde el comienzo de la pandemia, los profesionales de la salud han utilizado diversos fármacos como cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina, remdesivir, lopinavir/ritonavir, esteroides e inhibidores de IL-6 (5).

Según Rosas et al, (6) describe que niveles de IL-6 se asocian con la gravedad de la COVID-19, por lo que su superproducción puede provocar una respuesta inflamatoria desregulada y el Síndrome de dificultad respiratoria. La acumulación de células inflamatorias, apoptosis, trombosis y la angiogénesis pulmonar desencadenan inflamación y disfunción vascular contribuyendo a la fisiopatológicas de la neumonía grave por COVID-19 (7,8). Debido a que la IL-6 promueve disfunción endotelial y aumento de la permeabilidad vascular, esta citocina puede desempeñar un papel en la disfunción vascular asociada con esta enfermedad (9). El efecto inflamatorio de la IL-6 en la neumonía por COVID-19, proporcionan la base que justificarían el estudio de los inhibidores de la señalización de la IL-6, el Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal contra el receptor alfa de esta citocina que se usa para tratar ciertas enfermedades inflamatorias. Se observaron mejores resultados en pacientes con neumonía grave que recibieron TCZ en informes de casos y están respaldados por estudios de cohortes observacionales retrospectivos que muestran una rápida reducción de la fiebre con menos uso de oxígeno y una reducción de las manifestaciones pulmonares (9). Sin embargo, países como Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, España, Reino Unido y Estados Unidos, que utilizaron TCZ no reportan resultados de un estado clínico significativamente mejor o una

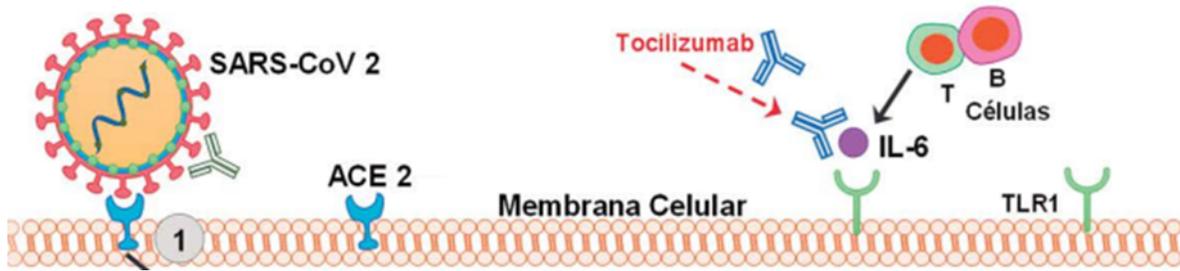


Figura 1: Mecanismo de acción del Tocilizumab. Se une específicamente a los receptores TLR1: receptor de IL-6 (toll-like receptor 1). Fuente: Moneriz & Castro (29)

Estudios realizados en Quito-Ecuador y Barranquilla-Colombia describen que los grupos tratados con TCZ presentaron menor mortalidad, menor requerimiento de ventilación mecánica y menor terapia de reemplazo renal; sin embargo, sin alcanzar significancia estadística respecto al tratamiento de soporte (10,11). Lamentablemente no hay evidencia de estudios realizados en nuestro país.

Basados en lo anteriormente mencionado, el objetivo de este manuscrito fue realizar una revisión de la efectividad y seguridad del Tocilizumab en pacientes con COVID-19.

METODOLOGÍA

El método que se utilizó en este trabajo fue el método teórico: histórico-lógico. Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, EMBASE y Scopus, sobre la efectividad y seguridad del Tocilizumab en el tratamiento de la COVID-19. Se revisaron 15 artículos de investigación que utilizaron el Tocilizumab en el tratamiento de la COVID-19, durante el 2020 y 2022.

Los criterios de selección fueron: estudios en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, subgrupos de interés: severidad (leve, moderado, severo y crítico), tratados con Tocilizumab (cualquier dosis o esquema de tratamiento), que recibieron tratamiento con placebo o tratamiento estándar/soporte, que hayan estudiado efectividad: mortalidad, mejoría clínica, duración de la ventilación mecánica, duración de estancia

en UCI, duración de hospitalización y reacciones adversas. La técnica de recolección de información fue mediante observación de fuentes primarias, como artículos originales y tesis. Asimismo, se incluyeron fuentes secundarias como artículos de revisión. El instrumento de recolección de datos se elaboró sobre la base de los criterios de inclusión.

RESULTADOS

Se incluyeron 15 estudios observacionales (6 cohortes retrospectivos, 3 cohortes prospectivos y 6 ensayos clínicos aleatorizados prospectivos). En general los estudios fueron clínicamente heterogéneos entre sí. El estadio clínico, las dosis de administración de tocilizumab fueron muy variables, de tal manera que en algunos estudios las dosis administradas se realizaron según el peso del paciente: 8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg), seguido de una segunda dosis después de 12 horas, también se administraron dosis únicas de 400 mg u 800 mg.

Los estudios analizados realizaron la recopilación de sus datos de manera retrospectiva y prospectiva. En la mayoría de los estudios se menciona, que los pacientes recibieron tratamiento habitual o de soporte como hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir/rotonavir, remdesivir y en algunos casos recibieron corticosteroides metilprednisolona, o heparina de bajo peso molecular entre otros fármacos, por lo que no es posible evaluar el impacto de estos, en el efecto real del uso de tocilizumab en estos pacientes, en su mayoría los pacientes fueron hombres respecto a las mujeres, 14 de los 15 estudios los pacientes presentaban comorbilidades.

Mortalidad y Sobrevida con el uso de tocilizumab

Un ensayo clínico, (12) en pacientes sin comorbilidad, reporto el siguiente desenlace, interrupción prematuramente después de un análisis provisional de inutilidad, debido a que el (28.3 %) en el grupo de tocilizumab y (27 %) en el grupo de atención estándar mostraron empeoramiento clínico dentro de los 14 días posteriores a la aleatorización (cociente de tasas, 1.05; IC del 95 %, 0.59-1.86) (12), por lo que los autores concluyeron que los pacientes que recibieron tocilizumab, no se presentaron algún beneficio en la progresión de la enfermedad en comparación con la atención estándar; en lo que concierne a la reducción de la mortalidad entre los pacientes que recibieron tocilizumab versus el tratamiento estándar: en tres ensayos clínicos, no había efectos en la reducción de la mortalidad (13), (14), (15).

Por otro lado, en un estudio de corte prospectivo, tampoco se redujo la mortalidad (16), al igual que en tres estudios de cohorte retrospectivo (17), (18), (19), concluyendo de esta manera que en pacientes con COVID-19 grave o crítico, el tocilizumab no fue superior a la atención estándar y otros resultados clínicos.

En lo que respecta a la supervivencia, en un estudio de casos y control retrospectivo, en los pacientes tratados con tocilizumab el 75 % tenía mayor probabilidad de supervivencia (20), por otro lado en un ensayo clínico la supervivencia fue de 88.6 % (21), mientras que en otro fue del 98.8 % (22), mientras que en tres estudios de corte retrospectivos fue del 85 % (17), 90.2 % (23) y 93 % (24); en un estudio de corte prospectivo fue del 55 % (25), concluyendo que en pacientes hospitalizados con COVID-19, el tocilizumab mejoró la supervivencia y otros resultados clínicos.

Necesidad de ventilación mecánica

En un ensayo clínico, los pacientes que se trataron con tocilizumab estaban recibiendo ventilación mecánica (13), mientras que en otro el uso de TCZ no fue efectivo para prevenir la intubación o la muerte en pacientes hospitalizados (14), otro estudio clínico describe que el TCZ si evito el uso de ventilación mecánica (21). Un estudio de casos

y control retrospectivo mostro que el 35 % tenía necesidad de ventilación mecánica (20), de igual forma en tres estudios de corte retrospectivo los pacientes necesitaron ventilación mecánica (18), (26), un 18 % (24).

Admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

Dos estudios de corte retrospectivo mostraron que los pacientes requirieron admisión a UCI, el primero en un 27 % (18), el segundo reporto que la administración tocilizumab no afectó significativamente el ingreso en la UCI (19).

Mejoría clínica y alta hospitalaria

En un estudio de casos y control retrospectivo, la probabilidad de mejoría y alta de los pacientes tratados con grupo de tocilizumab fue del 57 % (20), un estudio de clínico la supervivencia fue del 98.8 % (22), mientras que en tres estudios de corte retrospectivo experimentaron una mejoría clínica uno del 69 % (17), otro del 90.2 % (23), mientras que el tercero reporta que aunque no es estadísticamente significativo, el tocilizumab también dio lugar a una mediana de tiempo más corta hasta la mejoría clínica y a una duración más corta de la ventilación invasiva (26).

Efectos adversos

Tres ensayos clínicos, con comorbilidad reportaron efectos adversos, tanto en pacientes que recibieron tocilizumab, como los que recibieron tratamiento estándar (13), (15), (21) un estudio de corte prospectivo reporto eventos adversos graves en pacientes en el grupo TCZ (32 %) y (43 %) en el grupo control (16).

Infecciones bacterianas o fúngicas

Con respecto a las infecciones bacterias o fúngicas, en tres estudios de corte retrospectivo reportaron infecciones dos del 13 % (17), (24) y en otro estudio tres del 18% (26), mientras que en un estudio de corte prospectivo fue del 54 %, siendo el *Staphylococcus aureus* el responsable de aproximadamente el 50 % de la neumonía bacteriana.

DISCUSIÓN

El TCZ es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que bloquea los efectos de la citocina interleucina-6 (IL-6), que está implicada en los procesos inflamatorios y el sistema inmunitario, fue aprobado inicialmente por la Agencia Europea de

Medicamentos para el tratamiento de enfermedades reumáticas diferentes (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica, arteritis de células gigantes y artritis idiopática juvenil) (27). En la (figura 1) se observa el uso del TCZ en diferentes enfermedades hasta su uso en la COVID-19.

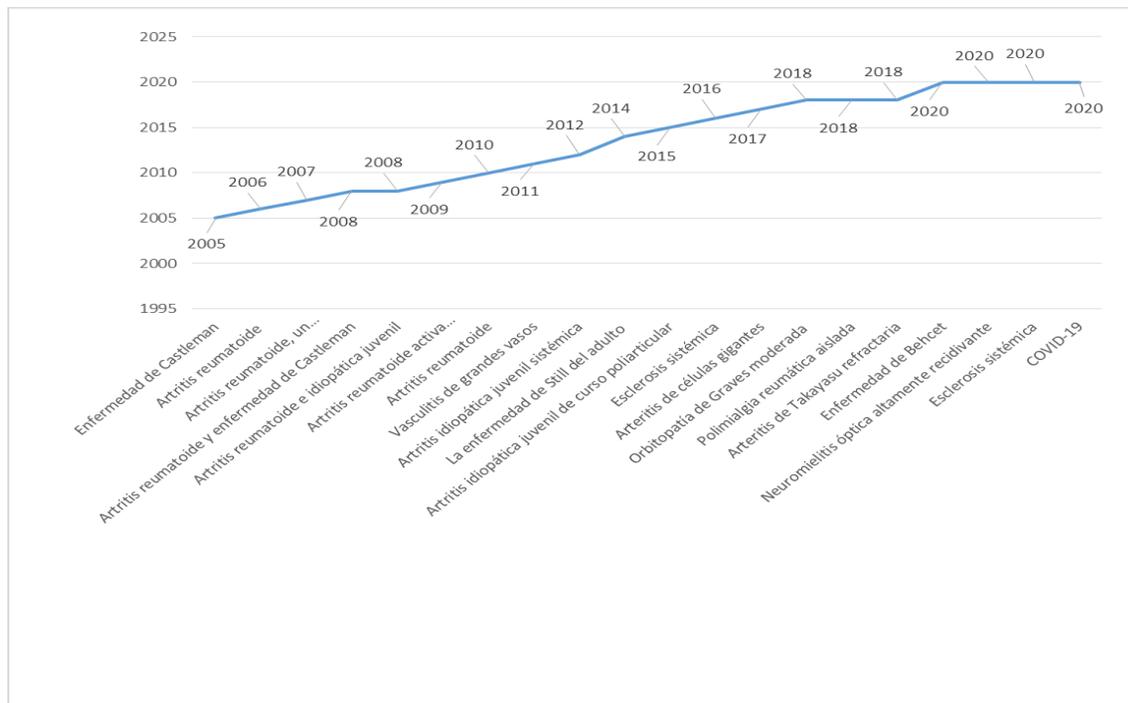


Figura 1: Uso del Tocilizumab en el tiempo hasta la COVID-19

Fuente: Elaboración propia.

Según Alcívar A. et al, se propusieron varias terapias inmunomoduladoras para el tratamiento de COVID19, incluido el tocilizumab, agente que bloquea la actividad de IL-6 que puede revertir los efectos devastadores de la enfermedad, su acción se dirige a las formas soluble y de membrana del receptor IL6, impidiendo así el ensamblaje del complejo activado con proteínas transmembrana (28) (29).

En los 15 estudios revisados, los pacientes que recibieron Tocilizumab como tratamiento de la COVID-19, fueron mayores de 15 años, predominando el sexo masculino, resultados diferentes al estudio realizado por Somers et al, (25) donde predominó el sexo femenino. En lo que concierne a la efectividad según Salvarani et al, (12)

el 28.3% de los pacientes tratados con Tocilizumab mostraron empeoramiento clínico dentro de los 14 días, en los estudios (14), (13), (16), (15), (17), (18) y (19). El uso de este inmunomodulador aumentó la supervivencia y redujo la mortalidad, pero no en un 100% por lo que muchos estudios reportaron que no hay una diferencia significativa. En cuanto a la necesidad de ventilación mecánica, los estudios (14), (13), (20), (21), (18) y (26), mencionan que los pacientes tratados con Tocilizumab y los que recibieron placebo necesitaron ventilación mecánica, no habiendo diferencia significativa.

El uso de Tocilizumab no demostró seguridad absoluta, debido a que los pacientes presentaron efectos adversos durante el tratamiento, como expresan los estudios (13), (16), (15) y (21). Así

mismo los estudios (17), (24) y (26) reportaron infecciones bacterias o fúngicas, por lo que es necesario realizar un seguimiento desde el inicio hasta la finalización del tratamiento (29) (28) (27).

CONCLUSIONES

La COVID-19 se asocia con una respuesta inmune desregulada e hiperinflamación, que puede exacerbar el síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia multiorgánica. Niveles altos

de IL-6 se correlacionan con casos críticos y graves, mientras que niveles bajos se asocian con los casos leve. El efecto inmunosupresor del TCZ conlleva un riesgo significativo de infección, que puede ser perjudicial para los pacientes con neumonía grave por COVID-19. Finalmente el uso del TCZ en pacientes con COVID-19 no demostró utilidad, debido a que no existe diferencia significativa respecto a la reducción de la mortalidad entre los pacientes que recibieron TCZ y los que recibieron tratamiento de soporte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nina Garcia, N. M., & Cussi Coronel, G. A. Uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19. *Gac Med Bol.* 2020; 43(1). Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000100013&lng=es&tlng=es. <https://doi.org/10.47993/gmb.v43i1.24>
2. Cucinotta, D., & Vanelli, M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 9(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7569573/>
3. Ministerio de Salud de Bolivia. Guía para el manejo del COVID-19. Unidad de epidemiología DGSS. 2020 Mayo. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/es/>
4. Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, WG, Kramer, B., Neidhart, JD, ... & Mohan, SV. Tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía por Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Enero; 384: p. 20-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
5. Marín, J. E. O. Posibles estrategias de tratamiento para COVID-19. *Revista científica del Instituto Nacional de Salud.* 2020 Mayo; 3(2): p. 87-100. Disponible en: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9626>
6. Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R. C., Hunter, B. D., Bhagani, S., ... & Malhotra, A. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine.* 2021. 384(16), 1503-1516. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
7. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
8. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):120-128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
9. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 2020 Jun 16;24(1):353. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>
10. Núñez Ramos, J. A. Desenlaces clínicos en pacientes con neumonía grave por Sars-Cov-2 tratados con tocilizumab. (2021). Disponible en: <http://manglar.uninorte.edu.co/handle/10584/9664>

11. Tumbaco, A., & Kelvin, A. Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19: Revisión bibliográfica (Master's thesis, Quito: UCE). (2021). Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/24544>
12. Carlo Salvarani; Giovanni Dolci; Marco Massari; et al. Efecto de Tocilizumab vs Atención Estándar sobre el Empeoramiento Clínico en Pacientes Hospitalizados con Neumonía POR COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020 Octubre; 181(1): p. 24-31. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772186>
13. Viviane C Veiga, João A G G Prats, Danielle L C Farias, Regis G Rosa, Leticia K Dourado, Fernando G Zampieri, et al. Efecto de tocilizumab sobre los resultados clínicos a los 15 días en pacientes con enfermedad por coronavirus grave o crítica 2019: ensayo controlado aleatorio. *BMJ.* 2021 Enero; 372(84). Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n84>
14. John H. Stone, M.D., M.P.H., Matthew J. Frigault, M.D., Naomi J. Serling-Boyd, M.D., Ana D. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *The New England Journal of Medicine.* 2020; 338(24): p. 2333-2344. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028836>
15. Rosas IO, Brau N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Del Sorbo L, Cubillo Gracian A, De La Zerda DJ, Ustianowski A, Bao M. Tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía grave por covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Abril; 384(16): p. 1503-1516. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>
16. Olivier Hermine, Xavier Mariette, Pierre-Louis Tharaux, et al. Efecto de Tocilizumab vs Atención Habitual en Adultos Hospitalizados con COVID-19 y Neumonía Moderada o Grave. *JAMA Intern Med.* 2020 Octubre; 181(1): p. 32-40. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772187>
17. Corrado Campochiaro, Emanuel Della-Torre, Giulio Cavalli, Giacomo De Luca, Marco Ripa, , Nicola Boffini, et al. Eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes graves con COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro. *Elsevier.* 2020 Junio; 76: p. 43-49. Disponible en: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(20\)30199-0/fulltext](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(20)30199-0/fulltext)
18. Noa Biran, Andrew Ip, Jaeil Ahn, Ronaldo CG, Shuqi Wang, Shivam Mathura, et al.. Tocilizumab en pacientes con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos: un estudio observacional multicéntrico. *Reumatología de The Lancet.* 2020 Octubre; 2(10): p. 603-612. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665991320302770>
19. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, Montecucco C, Mojoli F, Giusti EM, Bruno R, el Grupo de Trabajo COVID IRCCS San Matteo Pavia. Tocilizumab para el tratamiento de pacientes graves con COVID-19: resultados preliminares de SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). 2020 Abril; 8(5): p. 695. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/5/695#cite> <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050695>
20. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 (RECOVERY): un ensayo aleatorizado, controlado, abierto y de plataforma. *Lancet.* 2021 Mayo; 397(10285): p. 1637-1645. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933206/>
21. Carlos Salama, M.D., Jian Han, Ph.D., Linda Yau, Ph.D., William G. Reiss, Pharm.D., et al. Tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía por Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Enero. Disponible

en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2030340>

22. REMAP-CAP, Lennie P.G. Derde, Anthony C. Gordon, Paul R. Mouncey, Farah Al-Beidh, Kathryn M. Rowan, Alistair D. Nichol, Yaseen M. Arabi, Djillali. Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. medRxiv. 2021 Junio. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.18.21259133v1>
23. Kai-Lian Zheng, Ying Xu , Yu-Feng Guo, Le Diao, Xiang-Yu Kong, Xiao-Jian Wan. Eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con COVID-19. PMC. 2020 Octubre; 12(19): p. 18878-18888. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7732317/> doi: <https://doi.org/10.18632/aging.103988>
24. Giovanni Guaraldiune, Marianna Meschiarun, Alessandro Cozzi-Lepri, Jovana Milic, Roberto Tonelli, Marianna Menozziun. Tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave: un estudio de cohorte retrospectivo. Reumatología de The Lancet. 2020 Agosto; 2(8): p. 474-848. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665991320301739>
25. Emily C Somers, Gregory A Eschenauer, Jonathan P Troost, Jonathan L Golob, Tejal N Gandhi, Lu Wang, Nina Zhou, et al. Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con ventilación mecánica con COVID-19. enfermedades infecciosas clínicas. 2021 Julio; 73(2): p. 445-454. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/73/2/e445/5870306>
26. Tariq Kewan, Fahrettin Covutun, Mohammed J. Al-Jaghbeer, Lori Rosac K. V., Gopalakrishnad Bassel Akbik. Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave: un estudio de cohorte retrospectivo. The Lancet. 2020 Julio; 24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537020301620> doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100418>
27. Saiz Fernandez L. C. Tocilizumab como potencial terapia frente al COVID-19. Sección de Innovación y Organización. SNS-O. 2022 Narzo. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_covid-19_tocilizumab.pdf
28. Alcívar Tumbaco Aland Kelvin. Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19: Revisión bibliográfica. Trabajo de Titulación modalidad Artículo de alto nivel profesional presentado como requisito para optar por el título de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 2021. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/24544>
29. Moneriz, C., & Castro-Salguedo, C. Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de COVID-19. Revista chilena de infectología. 2020; 37(3). Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182020000300205&script=sci_arttext doi: <https://doi.org/10.4067/s0716-10182020000300205>