



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Carrera de Medicina**

**Año 2022  
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Eficacia de la inclusión de Tocilizumab al  
tratamiento estándar para la mejoría clínica  
de pacientes adultos hospitalizados con  
COVID-19**

**Efficacy of the inclusion of Tocilizumab to the  
standard treatment for the clinical improvement  
of adult patients hospitalized with COVID-19**

**Alumna:**

**Paula Karolina Sampaio Lopes Nogueira**  
*paulakarolina.sampaio@alumnos.uai.edu.ar*  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Universidad Abierta Interamericana

**Tutor:**

**Gerardo Laube**  
*Gerardo.laube@uai.edu.ar*  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Universidad Abierta Interamericana

# Eficacia de la inclusión de Tocilizumab al tratamiento estándar para la mejoría clínica en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19

## Efficacy of the inclusion of Tocilizumab to standard treatment for clinical improvement in adult patients hospitalized with COVID-19

Sampaio Lopes Nogueira P, Laube G

### Resumen

**Introducción:** El Síndrome Respiratorio Agudo Grave por Coronavirus – 2 (SARS-Cov2) es la causa de la segunda pandemia del siglo XXI. Se ha evidenciado que el virus se asocia a cuadros pulmonares (neumonía) y extrapulmonares en etapas tardías, progresando con un curso bifásico superpuesto (fase de respuesta viral inicial y respuesta inflamatoria excesiva). El COVID-19 causa activación del sistema inmunológico generando formas leves, moderadas, pudiendo evolucionar al Síndrome del Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). Niveles plasmáticos elevados de IL-6 tiene relación directamente proporcional a la gravedad de la infección. El Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal antagonista de la IL-6 que se postula como una opción terapéutica posible para el COVID-19. El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar si la inclusión del Tocilizumab al tratamiento estándar en pacientes adultos internados con COVID-19 grave corrobora con su mejoría clínica. **Material y métodos:** Fueron buscados artículos publicados desde abril de 2019 hasta febrero de 2022 en bases de datos electrónicas MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Epistemonikos, Scielo y Google Académico, utilizando tesauros MeSH. La búsqueda de artículos primarios basada en la pregunta de investigación (PICO) por medio de palabras-clave y criterios de inclusión/exclusión evidenció variables que intentaron responderla. **Resultados:** La búsqueda inicial identificó 176 artículos. 106 artículos fueron examinados por sus títulos y resúmenes según criterios de inclusión/exclusión. 65 artículos fueron evaluados para elegibilidad de texto completo. Los 10 artículos finalmente incluidos mostraron asociaciones significativas entre el tratamiento con TCZ y reducción de tiempo de internación, resultados positivos en parámetros respiratorios y de laboratorio, y mayor probabilidad de alta con vida en comparación al grupo de tratamiento estándar. **Conclusión:** El tratamiento con TCZ sumado al tratamiento estándar presentó efectos significativos en la mejoría clínica. El TCZ mostró beneficios ante pacientes con criterios de gravedad para COVID-19. Los artículos proporcionaron resultados mixtos en la definición de dosis y en cuanto al momento de administración. Efectos adversos raros. La seguridad y la eficacia de la inclusión de Tocilizumab (TCZ) al tratamiento estándar para pacientes internados con COVID-19 fue confirmada.

**Palabras Clave:** COVID-19; Anticuerpos monoclonales; Tocilizumab; Antiinflamatorios; Tormenta de citoquinas.

# Abstract

**Background:** Severe Acute Respiratory Syndrome by Coronavirus - 2 (SARS-Cov2) is the cause of the second pandemic of the 21st century. It has been shown that the virus is associated with pulmonary (pneumonia) and extrapulmonary symptoms in late stages, progressing with an overlapping biphasic course (phase of initial viral response and excessive inflammatory response). COVID-19 causes activation of the immune system generating mild, moderate forms, which can evolve into Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). High plasma levels of IL-6 are directly proportional to the severity of the infection. Tocilizumab (TCZ) is an IL-6 antagonist monoclonal antibody that is postulated as a possible therapeutic option for COVID-19. The objective of this systematic review is to evaluate whether the inclusion of Tocilizumab to standard treatment in hospitalized adult patients with severe COVID-19 corroborates their clinical improvement. **Material and methods:** (Articles published from April 2019 to February 2022 were searched in electronic databases MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Epistemonikos, Scielo and Google Scholar, using MeSH thesauri. The search for primary articles based on the research question by means of keywords and inclusion/exclusion criteria revealed variables that attempted to answer it. **Results:** The initial search identified 176 articles. 106 articles were examined by their titles and abstracts according to inclusion/exclusion criteria. 65 articles were evaluated for full-text eligibility. The 10 articles finally included showed significant associations between treatment with TCZ and reduction of hospitalization time, positive results in respiratory and laboratory parameters, and greater probability of being discharged alive compared to the standard treatment group. **Conclusion:** TCZ treatment added to standard treatment had significant effects on clinical improvement. The TCZ showed benefits in patients with severity criteria for COVID-19. The articles provided mixed results on the definition of dose and on the timing of administration. Rare side effects. The safety and efficacy of the inclusion of Tocilizumab (TCZ) to standard treatment for hospitalized patients with COVID-19 was confirmed.

**Keywords:** COVID-19; Monoclonal antibody; Tocilizumab; Anti-inflammatory agents; Cytokine storm.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Respiratorio Agudo Grave por Coronavirus – 2 (SARS-Cov2) es la causa de la segunda pandemia del siglo XXI. Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) notificó en diciembre de 2019 los primeros casos detectados por autoridades chinas en la ciudad de Wuhan, ya son más de 450 millones de casos confirmados y 6 millones de muertes en todo el mundo. Se ha evidenciado que el virus se asocia a cuadros pulmonares (neumonía) y extrapulmonares en etapas tardías, progresando con un curso bifásico superpuesto (fase de respuesta viral inicial y respuesta inflamatoria excesiva) que lo diferencia de otros virus respiratorios (1)

La enfermedad se manifiesta inicialmente como una infección viral aguda con alta tasa de transmisión por medio de inhalación de gotitas y/o aerosoles, también por contacto estrecho entre personas y fómites contaminados.

El COVID-19 infecta células-blancas uniéndose a receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 de superficie celular por su glicoproteína spike (2) infiltrando linfocitos, aumentando la permeabilidad vascular y alveolar con disminución del factor surfactante, lo que causa activación del sistema inmunológico generando desde formas leves caracterizadas por un cuadro gripal, moderadas con neumonía, pudiendo haber un agravamiento del estado inflamatorio sistémico en fase tardía que conlleva al Síndrome del Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), un edema pulmonar no cardiogénico caracterizado por insuficiencia respiratoria grave, infiltrados pulmonares bilaterales difusos y disminución de la distensibilidad pulmonar además de tener como blancos al sistema nervioso central, cardiovascular y renal, por ejemplo, hasta la falla multiorgánica y muerte. El SDRA produce un aumento importante de las citoquinas IL-6, IL-1, GM-CSF, TNF-alfa y la activación de macrófagos,

con una respuesta dicotómica del huésped, retrasada e hiperactiva, evento nombrado como “tormenta de citoquinas”, que se traduce además en niveles elevados de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva – PCR –, ferritina y dímero-D)(3). Niveles plasmático elevados de IL-6 tiene relación directamente proporcional a la gravedad de la infección (4) (5).

Teniendo en cuenta sus altas tasas de mortalidad, la infección por COVID-19 no puede ser considerada solamente aguda y restringida a las vías respiratorias. Su potencial gravedad demanda la tomada de decisión para uso en emergencia de distintos agentes terapéuticos. En respuesta a esa necesidad urgente, inmunomoduladores han sido estudiados como opciones potenciales en el tratamiento de formas moderadas a graves de COVID-19,

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para alcanzar el objetivo propuesto, se analizó información relevante que correspondió a la pregunta PICO (¿Sería el Tocilizumab (I) un tratamiento eficaz para la mejoría clínica (O) de pacientes adultos internados con COVID-19 (P) respecto al tratamiento estándar(C)?) a través de una revisión sistemática de la literatura que utilizó como unidades de información ensayos clínicos aleatorizados, y estudios observacionales, de cohorte retrospectivo, considerando que la evidencia del mundo real de estudios no aleatorizados tiene importancia impar en un contexto pandémico.

Fueron buscados artículos publicados desde abril de 2019 hasta febrero de 2022 en bases de datos electrónicas MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Epistemonikos, Scielo y Google Académico utilizando tesauros MeSH, que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: Pacientes adultos, con 18 años o más, hombres y mujeres, hospitalizados con diagnóstico de SARS-Cov2 confirmado por rt-PCR, radiografía o TC pulmonar que evidenciaran infiltrados neumónicos característicos y/o laboratorio con evidencia de inflamación (Proteína C Reactiva, ferritina,

incluidos antivirales, corticosteroides y Anticuerpos Monoclonales.

El Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal antagonista de la IL-6. Se ha planteado la hipótesis de que sería una opción terapéutica posible, basada en la fisiopatología del COVID-19 relacionada a lesión pulmonar y consecuente hiperinflamación sistémica que se presentan en fases avanzadas de la enfermedad. Al inhibir la señalización de IL-6, el TCZ sería una estrategia terapéutica eficaz para la mejoría de los pacientes internados con SARS-Cov2 (6).

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar si la inclusión del Tocilizumab al tratamiento estándar en pacientes adultos internados con COVID-19 grave corrobora con su mejoría clínica.

dímero-D, LDH, recuento de neutrófilos, IL-6) y que presentaron criterios de gravedad – incluyendo frecuencia respiratoria mayor a 30 rpm, saturación de oxígeno menor a 93% al aire ambiente y relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor a 300 mmHg – según escalas de gravedad clínica elegidas (7); y los que basaron su investigación en una comparación entre tratamiento con anticuerpo monoclonal más atención estándar versus atención estándar sola o anticuerpo monoclonal más atención estándar versus placebo más atención estándar. La búsqueda no se restringió por idioma.

Fueron excluidos estudios con pacientes pediátricos, menores de 18 años, con diagnóstico de SARS-CoV2 sintomáticos leves o asintomáticos, sin necesidad de internación, artículos que aún no traían resultados, que no tenían un comparativo o que comparaban con medicamentos y/o intervenciones de ineficacia comprobada para tratar pacientes con COVID-19 y artículos que no tenían disponible el texto completo o que requerían permiso especial para accederlo.

*Para garantizar la calidad de la revisión sistemática, el proceso utilizo como norte el diagrama de flujo de información y su desarrollo fue pautado de acuerdo con la recomendación PRISMA 2009. Primero se hizo un levantamiento bibliográfico de todo lo que fue publicado cerca de las palabras clave elegidas para luego filtrar los artículos relevantes utilizando combinaciones posibles de términos MeSH. Se utilizó el Zotero para archivar los textos, agregar eventuales citas y referencias bibliográficas.*

*Es válido resaltar que esta revisión sistemática es de ámbito académico, un trabajo final de la carrera de medicina y se desarrolló aún en el contexto de la pandemia por SARS-Cov2. Por respecto a las normas sanitarias, la autora trabajó desde su casa. Con este trabajo, se buscó evaluar la eficacia de la inclusión de Tocilizumab al tratamiento estándar en la mejoría clínica de pacientes internados con SARS-CoV2. La búsqueda*

## **RESULTADOS**

*La búsqueda inicial en las bases de datos electrónica por tesauros MeSH, identifiqué un total de 176 artículos que fueron archivados en una carpeta en el Zotero. Después de eliminar duplicados, 106 artículos fueron examinados por sus títulos y resúmenes, siendo 41 artículos excluidos según los criterios de inclusión y exclusión descriptos anteriormente. De los 65 artículos evaluados para elegibilidad del texto completo, 55 fueron rechazados por no hacer la comparación requerida para la revisión. Finalmente 10 artículos fueron incluidos para esta revisión sistemática, siendo 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 3 estudios observacionales retrospectivos (EOR), 2 revisiones sistemáticas y metaanálisis de ECA y EOR, y 1 ensayo clínico no aleatorizado. Las revisiones sistemáticas además fueron sometidas a las 10 preguntas del programa de lectura crítica CASPe. La lista detallada se encuentra en la tabla 1, a seguir.*

*exhaustiva de artículos primarios basada en la pregunta de investigación, por medio de palabras-clave y criterios de inclusión/exclusión evidenció variables que intentaron responderla, como la mediana del tiempo de internación y días en UCI (si correspondía), el tiempo hasta una respuesta clínica (mejoría de al menos 2 puntos en una escala ordinal, la mediana de tiempo de recuperación, la dosis de TCZ administrada y en qué momento del curso de la enfermedad se lo administró, otras medicaciones prescriptas (además del tratamiento de apoyo), la mejoría de parámetros de laboratorio (PCR, ferritina, dímero-D, LDH, IL-6), la mejoría de parámetros respiratorios (como frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, requerimiento de oxígeno, necesidad de ventilación mecánica), si confirmaron seguridad y la eficacia del TCZ, las comorbilidades más frecuentes, los efectos adversos y las complicaciones asociadas y la tasa de mortalidad .*

Tipo de estudio	Nombre del estudio	Autor	Año de publicación	País	Referencia	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Ensayo clínico no aleatorizado	COVIDOSE: a phase 2 clinical trial of low-dose tocilizumab in the treatment of non-critical COVID-19 pneumonia   Cochrane Library	Strohbehn GW et al.	2020	Estados Unidos	DOI:10.1002/central/CN-02201266	Adultos 18 años o más hospitalizados con PCR + para SARS-Cov2; Rx: opacidades en vidrio esmerillado o infiltrados bilaterales; Fiebre $\geq 38$ ; PCR $\geq 40$ mg/L	Ventilación mecánica invasiva, antipiréticos programados, vasopresores, inmunosupresores biológicos, antiviral o anti-receptor IL-6 fuera del protocolo
Metanálisis	Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A Meta-Analysis	Li-Peng Liu	2020	China	DOI: 10.21203/rs.3.rs-50446/v1	la población de estudio en cada estudio fue un diagnóstico definitivo de infección por coronavirus; estudios que evaluaron la tasa de respuesta general de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19	las mismas cohortes inscritas en diferentes estudios; comentarios, editoriales y reportes de casos con un tamaño de muestra menor a 3 pacientes
Revisión Sistemática y Metanálisis	Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis	Kyriakopoulos et al.	2021	Japón	DOI: 10.1111/resp.14152	sujetos $>18$ años hospitalizados por COVID-19; Ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes observacionales retrospectivos, estudios de casos y controles retrospectivos y estudios de casos y controles prospectivos; Administración intravenosa o subcutánea de tocilizumab para el tratamiento de COVID-19; El grupo de pacientes que recibieron tocilizumab se comparó con un grupo de control.	No aclarado
Estudio Observacional Retrospectivo	Tocilizumab in critically ill COVID-19 patients: An observational study	Mushtaq et al.	2022	Pakistán	DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108384	Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 por hisopado nasofaríngeo.	No aclarado
Ensayo clínico aleatorizado	Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia   Cochrane Library	Rosas IO et al.	2021	Europa y América del Norte (Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, España, Reino Unido y Estados Unidos)	DOI: 10.1056/NEJMOA2028700	Adultos $\geq 18$ años con neumonía grave por Covid-19, confirmada por PCR y evidenciado por infiltrados torácicos bilaterales en una radiografía de tórax o TC. Sat. de oxígeno 93 % o menos o una relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado de menos de 300 mm Hg	Si el médico tratante determinó que la muerte era inminente e inevitable dentro de las 24 hs o si tenían TBC activa o una infección bacteriana, fúngica o viral distinta del SARS-CoV-2
Ensayo clínico aleatorizado	Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial	RECOVERY Collaborative Group	2021	Reino Unido	DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0	Pacientes internados eran elegibles para el estudio si tenían sospecha clínica o confirmación de laboratorio de infección por SARS-CoV-2 y no tenían antecedentes médicos que pudieran, en opinión del médico tratante, poner al paciente en riesgo sustancial si participaran en la prueba.	
Estudio Observacional Retrospectivo	Tocilizumab use in COVID-19-associated pneumonia	Okoh et al.	2021	Estados Unidos	DOI: 10.1002/jmv.26471	Adultos de 18 años o más, con diagnóstico para SARS-CoV2 confirmado por hisopado nasofaríngeo y datos clínicos completos que habían completado su hospitalización.	No aclarado
Estudio Observacional Retrospectivo	Clinical characteristics and predictors of survival in adults with coronavirus disease 2019 receiving tocilizumab	Morrison et al.	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102512	Adultos 18 años o más hospitalizados con rt-PCR + para SARS-Cov2 en muestra nasofaríngea.	Cultivos + 24-48 hs antes de la administración de TCZ, en tratamiento antibiótico, embarazadas o encarcelados.
Ensayo clínico aleatorizado	Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial	Veiga et al.	2021	Brasil	DOI: 10.1136/bmj.n84	Adultos 18 años o más con COVID-19 confirmado por rt-PCR y síntomas compatibles desde hacen 3 días o más. Elegibles si COVID-19 grave o crítico, Rx o TC con infiltrados pulmonares y rebibiendo oxígeno suplementario para mantener Sat O <sub>2</sub> $> 93\%$ ventilación mecánica $< 24$ hs. Y al menos 1 criterio: dímero-D $> 1000$ ng/ml, PCR $> 50$ mg/l, ferritina $> 300$ microgramo/l.	Infección activa no controlada, niveles de GOT y GPT 5 veces por encima del límite superior normal y enfermedad renal con FG $< 30$ ml/min/1,72m <sup>2</sup> .
Ensayo clínico aleatorizado	Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Hospitalized With COVID-19 Pneumonia:	Salvarani et al.	2020	Italia	DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615	Adultos 18 años o más con COVID-19 confirmado por rt-PCR en una muestra respiratoria. Ins. Respiratoria Aguda (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> entre 200 y 300 mmHg), fenotipo inflamatorio (niveles elevados de PCR, temperatura $> 38$ grados en últimos 2 días).	Ingreso en UCI, hipersensibilidad conocida a TCZ o un factor de riesgo para UCI, con edad avanzada con comorbilidades o voluntad expresa del paciente negando futuras

Los diez estudios incluyeron 33.774 pacientes divididos entre el grupo del tratamiento con Tocilizumab (Tto TCZ) y el grupo del tratamiento estándar (Tto EST). La mediana de edad fue 58,5 años siendo en todos los estudios la mayoría hombres. La dosis administrada de TCZ presentó diferencias entre los estudios: dosis única de 200 mg, dosis condicionada al peso del paciente pero que terminaron coincidiendo con la indicación de seis de los diez estudios, 8 mg/kg, máximo 800 mg IV. Cinco estudios indicaron una segunda dosis de TCZ, ante fiebre persistente luego de 12 – 48 horas de la primera dosis y uno de ellos solamente indicó TCZ si hubiese deterioro clínico 24 – 48 horas después del tratamiento de soporte estándar. Un estudio no aclaró la dosis administrada. Con respecto al tratamiento estándar, cada institución tenía su protocolo. En cinco estudios los pacientes recibieron corticoesteroides junto con TCZ y en uno de ellos antiviral, corticoesteroides y TCZ. Entre los grupos de tratamiento estándar, la administración de corticoesteroides y antivirales siguieron criterios de empeoramiento clínico. De los 6 estudios que reportaron el tiempo de internación, la mediana fue de 16,5 días. Tres estudios presentaron medianas menores entre los grupos tratados con TCZ versus grupo de tratamiento estándar. En cuanto a la relación entre TCZ y mejoría clínica, siete estudios presentaron resultados positivos en parámetros respiratorios: disminución del requerimiento de oxígeno y disminución del riesgo de intubación/ ventilación mecánica invasiva. En un estudio la mediana de recuperación con TCZ fue 14 días versus 18 días con placebo. Otro estudio demostró mayor probabilidad de alta a los 28 días de 57% versus 50% en el grupo estándar. La supervivencia fue mejor entre los que recibieron TCZ antes de las 48 horas del ingreso (22% versus 9% entre los que recibieron TCZ tardíamente). Un estudio demostró que el tratamiento con TCZ no fue superior con respecto a la terapia estándar sola. Cinco estudios analizaron la relación entre TCZ y los parámetros de laboratorio inflamatorio. Hubo disminución de niveles de PCR en

cuatro estudios, disminución de niveles de IL-6 en un estudio y uno de ellos apuntó que el dímero-D continuó elevado a pesar del tratamiento. Las comorbilidades más frecuentes verificadas en siete estudios fueron hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DBT), enfermedades cardiovasculares y obesidad. Siete estudios confirmaron la seguridad y eficacia del tratamiento con TCZ para pacientes con COVID-19 hospitalizados, un reportó que el TCZ no ofrece ventajas sobre el tratamiento estándar y uno tuvo su finalización anticipada debido a elevada tasa de mortalidad a los 15 días de tratamiento con TCZ. Los efectos adversos del tratamiento con TCZ son infrecuentes, la mayoría infecciones. De las complicaciones durante el trascurso del tratamiento reportado en siete de los diez estudios, la neumonía intrahospitalaria apareció en dos estudios (16% y 11% de los pacientes). Todos los estudios mencionaron la tasa de mortalidad. En seis de ellos hubo reducción y en dos de ellos no hubo diferencias significativas entre grupos. Para facilitar la comprensión de los hallazgos de la revisión sistemática, se resume los datos encontrados en la tabla 2, en las páginas siguientes.

RESULTADOS	Strohbehn GW et al. DOI:10.1002/central/CN-02201266	Li-Peng Liu et al. DOI:10.21203/rs.3.rs-50446/v1	Kiriakopoulos et al. DOI:10.1111/resp.14152	Mushtaq et al. DOI:10.1016/j.jntimp.2021.108384	Rosas et al. DOI:10.1056/EJMoA2028700	RECOVERY Collaborative group DOI:10.1016/S0140-6736(21)00676-0	Okoh et al. DOI:10.1002/jmv.26471	Morrison et al. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102512	Veiga et al. DOI:10.136/bmj.n84	Salvarani et al. DOI:10.1001/jama.2020.65
Pacientes (N)	32	991 (77,6% hombres)	27.004	514	438 (70% hombres)	4.116	343	81	129	126
Mediana de edad	No aclarado	62 años		59,87 años	60,9+/-14 TCZ y 60,6+/-13,7 Placebo	63,6 años	54 grupo TCZ vs. 59 grupo estándar	64 años (69,1% hombres)	57 años (68% hombres)	60 años (61,1% hombres)
Criterio(s) diagnóstico(s) COVID-19	rt-PCR +; hallazgos radiológicos consistentes con neumonía; Fiebre 38 grados o más 24hs antes del Tto; PCR 40 mg/l o más.	Sospecha clínica o confirmación de laboratorio	rt-PCR	Hisopado nasofaríngeo + para SARS-CoV2 y confirmación por rt-PCR	rt-PCR + e presencia de infiltrados pulmonares bilaterales en Rx o TC.	Sospecha clínica o confirmación de laboratorio	rt-PCR +	rt-PCR +	rt-PCR + y síntomas desde 3 días	rt-PCR +
Pacientes grupo TCZ (N)	12	870	8.048	514; (74,7% varones)	294	2022 (66% hombres)	77 (22%) + Tto estándar		65	60
Pacientes grupo comparador (N)	20	121	18.956	Hecha entre graves (181 pacientes) y críticos (333 pacientes)	144	2094 (69% hombres)	266		64	66
Dosis TCZ/ momento de administración	200 mg (o posteriormente 120 mg)	No aclara /7,15 días	8 mg/kg máx 800 mg IV o 324 mg SC; parte recibió corticoesteroides sistémicos	Solamente pacientes graves o críticos. 400 mg/ante deterioro clínico 24-48 hs de atención estándar. 14,8% recibieron 2 dosis. 98,05% recibieron corticoides junto con TCZ	2:1 recibieron al azar 8 mg/kg máx 800mg IV + antiviral y glucocorticoide. Elegibles: SatO2 <93% y PaO2/FiO2 <300 mmHg. 22.1% segunda dosis TCZ o placebo	Infusion (60 min). 800 mg > 90 kg, 600 mg entre 65-90 kg, 400 mg entre 41-64 kg, 8 mg/kg <40 kg. 82% recibieron corticoesteroides.	8 mg/ kg IV máx 800 mg dosis única o repetida luego de 12 hs si fiebre persistente. 34% habían recibido TCZ < 48 hs del ingreso	Crterios: fiebre 38,0 grados más de 6 hs, PaO2/FiO2 <200 mmHg, laboratorio inflamatorio elevado, IL-6 elevada 5 veces por encima del limite normal, infecciones bacterianas descartadas. 8 mg/ kg máx 800 mg + corticoesteroides. Segunda dosis si fiebre persistente.	Infusion 8 mg/ Kg máx 800 mg	Crterios de elegibilidad: neumonía por COVID-19 confirmada por Rx, PaO2/FiO2 200-300 mm/Hg, fenotipo inflamatorio: fiebre > 38,0 grados más de 2 días y PCR >= 10 mg/dl. 8 mg/Kg máx 800 mg IV/ antes de las 8 hs y una segunda dosis después de las 12 hs. 35% recibió antiviral
Tratamiento grupo comparador	TCZ 80 mg (o posteriormente 40 mg). Recibieron Remdesivir	Estándar (Sintomático). Recibieron antiviral	Estándar Uso de corticoesteroides con probable beneficio asociado	Estándar 98,05% de los pacientes recibió corticoides sistémicos	Placebo + Tto estándar. 29,9% segunda dosis de TCZ o placebo. Uso de corticoesteroides a dosis baja y antiviral	Estándar. 82% recibían corticoesteroides al inicio de la aleatorización	Estándar	Estándar. 70,4%, recibieron corticoesteroides - corta duración - pacientes COVID-19 moderado a grave. Recibieron antiviral según gravedad	Sintomático	Sintomático. Si empeoramiento clínico, TCZ como terapia de rescate. 47% recibió antiviral
Mediana tiempo de internación Tto TCZ		14 días	Reducción sin significación estadística o no hubo diferencia significativa entre grupos	11,50 +/- 8,4 días	20 días vs.28 días grupo placebo	19 días TCZ vs >28 días estándar.		18 días	11,3 días (vs. 14,7 días con el Tto estándar)	

Mediana días UCI Tto TCZ	8 días	Reducción	Prolongada si en soporte ventilatorio invasivo	9,8 días vs. 15,5 grupo placebo			12			
Relación TCZ y parámetros respiratorios	Mediana de recuperación pos TCZ 3 días. Si requerimiento O2, 4 días. Si Tto Remdesivir, 7 días. Mejoría en 78% de los casos críticos; 42% disminución requerimiento de oxígeno a las 24hs del Tto;	Disminución del riesgo de intubación/Ventilación mecánica invasiva; Beneficio de supervivencia	Reducción de necesidad de ventilación mecánica en neumonía asociada a COVID-19	Pacientes TCZ mejoría a los 14 días y pacientes placebo mejoría a los 18 días. Pacientes TCZ dados de alta dentro de 28 días y placebo, hospitalizados fuera de UCI sin oxígeno suplementario a los 28 días. El uso asociado de Remdesivir acortó el tiempo de recuperación.	Mayor probabilidad de alta a los 28 días (57% vs 50% grupo estándar)	22% de los que recibieron TCZ < 48 hs del ingreso informaron supervivencia mejor vs. 9% de los que recibieron tardamente. 80% mejoraron oxigenación a los 7 días de Tto	Más alta en aquellos que recibieron Tto < 12 días del ingreso	TCZ + Tto estándar no fue superior		
Parámetros de laboratorio inflamatorio pos Tto	86% disminución niveles PCR > 25%	Disminución de niveles de PCR e IL-6	Mejoría significativa, excepto dímero-D			No reportaron	Disminución numérica hasta 15 días	La disminución de los niveles de PCR sugieren el carácter antiinflamatorio del TCZ.		
Comorbilidades frecuentes		HTA, enfermedades cardiovasculares y DBT	51,4% HTA, 48,2% DBT, 15,2% Enfermedad isquémica del corazón		DBT (28% TCZ y 29% estándar), Cardiopatía (22% TCZ y 24% estándar), EPOC (23% ambos grupos)	HTA (30% TCZ vs. 38%), DBT (45% TCZ vs. 50% estándar)	HTA (74,1%), DBT (45,7%), Coronariopatía (18,5%)	HTA, DBT y obesidad	DBT (16,7% TCZ vs. 13,6%), Obesidad (28,1% vs. 36,1%), HTA (45% vs. 43,9%)	
Seguridad y eficacia TCZ para Tto COVID-19	40 mg probablemente suficiente para atenuar hiperinflamación	Confirmada (Independiente si sala general o UCI)	Recomendado, en combinación con corticoesteroides	No se observó problemas de seguridad	Confirmada	Seguridad confirmada y eficacia contradictoria		Elevada mortalidad a los 15 días de Tto determinó la finalización anticipada	No ofrece ventajas sobre la atención estándar	
Efectos adversos (EA)		Elevación de enzimas hepáticas, pancitopenia y erupción cutánea	Precaución. 2,7% infecciones graves pos administración	Similares entre grupos, EA graves en 34,9% TCZ y 38,5% Placebo.	3 informes, todos solucionados con Tto estándar		43% Tto TCZ vs. 34% Tto estándar	2 casos de infección grave en grupo de Tto estándar y 1 caso de hemorragia digestiva baja en el grupo de Tto con TCZ		
Complicaciones	16% neumonías intrahospitalarias o relacionadas al respirador		4,1% desarrolló Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19, 11% neumonía intrahospitalaria, 2,9% candidemia.	Menor incidencia de infecciones en grupo TCZ		Incidencia similar entre grupos (10% vs. 13%) de lesión renal aguda y (7% vs. 9%) de shock séptico	35,8% Hipertrigliceridemia > 500 mg/dl, 22,2% infección por TCZ, 21% infección bacteriana.	No hubo cambios estadísticamente significativos en los altos niveles de IL-6, lo que sugiere que el no interfirió en eventos centrales de la enfermedad por COVID-19	6 pacientes TCZ y 5 del estándar necesitaron intubación	
Tasa de mortalidad	16% (significativamente menor en Tto TCZ)	Reducción asociada al momento de administración	Reducción (independiente del uso o no de corticoesteroides)	118 (23%) fallecieron a pesar de rebibir TCZ	Causa principal: neumonía. Similar entre grupos. 19,7% TCZ y 19,4% Placebo. No se asoció a ningún beneficio	Reducción 31% Tto TCZ y 35% Tto estándar. No hubo evidencia de muertes por infecciones	4% grupo TCZ vs. 34% grupo estándar	43,2% Puntuación SOFA >= 8	A los 15 días: 17% TCZ vs. 3% Tto estándar. Ya a los 28 días no hubo diferencias entre grupos. En ambos grupos, mayormente por insuficiencia respiratoria aguda asociada a COVID-19 o falla multiorgánica	< 2%, sin diferencias entre grupos

## DISCUSIÓN

En el presente análisis, la seguridad y la eficacia de la inclusión de Tocilizumab (TCZ) al tratamiento estándar para pacientes internados con COVID-19 fue confirmada. Nuestros hallazgos de revisión sistemática mostraron que el tratamiento con TCZ sumado al tratamiento estándar presentó efectos significativos en la mejoría clínica. El TCZ mostró beneficios ante pacientes con criterios de gravedad para COVID-19, como fiebre persistente mayor o igual a 38 grados, relación presión parcial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno entre 200-300 mmHg y laboratorio con niveles alterados de marcadores inflamatorios, PCR mayor a 50 mg/dl, IL-6 mayor a 40%, ferritina mayor a 300 microgramos/l, linfopenia y dímero-D mayor a 2,7 microgramos/l. Estos resultados tienen importante implicación en la práctica clínica. En la medida que sea accesible, la inclusión de este anticuerpo monoclonal al protocolo de tratamiento estándar para pacientes COVI-19 hospitalizados graves debe ser considerada.

Varias limitaciones surgen a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, hubo discrepancias en la definición de dosis y del momento óptimo de administración del medicamento. Los estudios individuales proporcionaron resultados mixtos sobre la dosis de Tocilizumab. A pesar de que seis de ellos indicaron 8mg/kg intravenoso (800 mg como dosis máxima), cada uno tenía particularidades, como utilización en conjunto con corticoesteroides y/o antivirales, una segunda dosis, dosis de 200 mg y una segunda dosis menor, dosis de 400 mg ante deterioro clínico, dosis ajustada al peso del paciente. La administración temprana de TCZ podría aumentar su eficacia terapéutica, pero el estado hiperinflamatorio puede presentarse luego de dos semanas desde la aparición de síntomas de COVID-19. La decisión del momento óptimo requiere una detección oportuna de pacientes con enfermedad moderada a grave, identificándoles por su perfil clínico, radiológico e inflamatorio (3). Otro punto para considerar es que hay mayor beneficio clínico del tratamiento con TCZ en pacientes de UCI cuando comparamos con la mediana de días de los pacientes en sala general. Una de las posibilidades de la infección por COVID-19 sería provocar lesión pulmonar, inflamación y compromiso sistémico. Cuando la fase inflamatoria supera el compromiso respiratorio, parece ser el momento donde el beneficio del TCZ se hace más evidente. Teniendo en cuenta la fisiopatología de la infección por COVID-19, el efecto inmunomodulador del TCZ sobre la interleucina 6 sería responsable por la reducción de la duración y/o gravedad del cuadro clínico. De hecho, los estudios analizados en esta revisión demostraron reducción significativa en los niveles séricos de marcadores inflamatorios después del tratamiento con TCZ, principalmente la proteína C reactiva.

La comprensión de la enfermedad por COVID-19 es algo que se está construyendo en el momento presente. Cuanto

más investigamos, mejor comprendemos la historia natural de la enfermedad y la terapia para COVID-19 evoluciona, remplazando la terapia mayormente compuesta por medicamentos off label por protocolos basados en evidencias.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morrison AR, Johnson JM, Griebbe KM, Jones MC, Stine JJ, Hencken LN, et al. Clinical characteristics and predictors of survival in adults with coronavirus disease 2019 receiving tocilizumab. *J Autoimmun.* noviembre de 2020;114:102512.
2. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 15 de septiembre de 2020;883:173375.
3. Kyriakopoulos C, Ntritsos G, Gogali A, Milionis H, Evangelou E, Kostikas K. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* noviembre de 2021;26(11):1027-40.
4. Li-Peng Liu et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A Meta-Analysis [Internet]. *Epistemonikos.* [citado 2 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/344a27125b39a0f3247064b9b97b28b66f48edd9>
5. Rosas et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia | *Cochrane Library* [Internet]. [citado 24 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02259684/full>
6. Mushtaq MZ, Mahmood SBZ, Almas A, Ather Wasti S, Ahsan Ali S. Tocilizumab in critically ill COVID-19 patients: An observational study. *Int Immunopharmacol.* enero de 2022;102:108384.
7. Comparing efficacy and safety of different doses of dexamethasone in the treatment of COVID-19: a three-arm randomized clinical trial | *Cochrane Library* [Internet]. [citado 25 de febrero de 2022]. Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02346720/full>