

<b>Título</b>	Resumen de evidencia: Uso Tocilizumab en pacientes con enfermedad COVID 19
<b>Código de Identificación</b>	06082020IH
<b>Área Solicitante</b>	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
<b>Nombre</b>	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
<b>Fecha de Respuesta</b>	18 06 2020
<b>Elaboro</b>	CETES-MBIE / IGEG
<b>Grupo de Consenso Metodológico y Aspectos Regulatorios</b>	IGEC- Subgerencia de Medicamentos
<b>Grupo de Consenso Clínico</b>	Comisión Global de Cuidado Crítico Keralty

**Pregunta:**

1. ¿Cuál es la evidencia sobre el uso de tocilizumab en pacientes con COVID -19?
2. Si se decide usar tocilizumab en un paciente con COVID-19, ¿Cuándo se debe hacer?

**Metodología:**

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019)

**Términos de Búsqueda:** COVID 19, Coronavirus, tocilizumab, SARS-CoV-2, Interleukin-6.

**Tipos de estudio:** Recomendaciones de sociedades científicas y organismos referentes en salud nacionales e internacionales, revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), meta análisis, ensayos clínicos controlados.

**Fuentes de Información:** Pubmed, Google Scholar.

**Antecedentes:**

El uso del tocilizumab se ha mencionado en varias revisiones de tratamiento de pacientes con COVID-19, en consideración de que los pacientes con COVID-19 severo presentan características similares a una tormenta de citoquinas. Desde 2017 el tocilizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de las tormentas de citoquinas (FDA, 2017)

En un metaanálisis de alta calidad y bajo nivel de sesgo realizado por Zhu J. et al. (2020) "Los niveles elevados de IL-6 se asocian con la gravedad de COVID-19. Así, la monitorización de los niveles de IL-6 en pacientes con COVID-19 puede ayudar a la detección temprana de enfermedades graves."

**Hallazgos / Respuesta a Interrogante**

1. A la pregunta ¿Cuál es la evidencia sobre el uso de tocilizumab en pacientes con COVID 19?

Sí se encontró evidencia publicada del uso del tocilizumab en pacientes con COVID 19. Se trata de dos revisiones sistemáticas, tres series de casos y una revisión rápida hecha por la Organización panamericana de la salud (PAHO).

En una revisión sistemática de los datos de cada paciente hecha por Antwi-Amoabeng et al. (2020) en el que se incluyeron 11 estudios de China, Estados Unidos, Francia e Italia, se encontró que “se identificaron 352 registros mediante la búsqueda sistemática de los cuales 10 estudios cumplían los criterios de inclusión. También se añadió un único estudio que se está examinando actualmente. En la presente revisión se incluyeron 11 estudios observacionales que abarcaban 29 pacientes. Había más hombres (24 [82,8%]) y la hipertensión era la comorbilidad más común (16 [48,3%]). En un promedio de 5,4 días de hospitalización, el criterio de valoración primario se produjo en 6 pacientes (20,7%). Entre los pacientes supervivientes, alrededor del 10% empeoró la enfermedad y el 17% se recuperó. La complicación más común fue el síndrome de dificultad respiratoria aguda (8[27,6%]). El nivel de IL-6 fue significativamente más alto después de la iniciación del tocilizumab con una mediana (IQR) de 376,6 (148-900,6) pg/mL en comparación con la línea de base de 71,1 (31,9-122,8) pg/mL ( $p=0,002$ ). Los niveles medios (SD) de la proteína c-reactiva (PCR) se redujeron significativamente después del tratamiento 24,6 (26,9) mg/L en comparación con la línea de base de 140,4 (77) mg/L ( $p< 0,0001$ ). Los datos demográficos de referencia no fueron significativamente diferentes entre los supervivientes y los no supervivientes según la prueba exacta de Fisher.”( Antwi-Amoabeng et al. 2020). Los estudios incluidos en la revisión de Antwi-Amoabeng et al. están en la tabla 1.

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión hecha por Antwi-Amoabeng et al. (2020)

<b>Autores estudio</b>	<b>País del estudio</b>	<b>Número de pacientes</b>
Cellina et al.	Italia	1
Chau et al.	Estados Unidos	1
De Luna et al.	Francia	1
Di Giambenedetto et al.	Italia	1
Ferrey et al.	Estados Unidos	1
Luo et al.	China	15
Michot et al.	Francia	1
Mihai et al.	Estados Unidos	1
Morrison et al.	Estados Unidos	2
Zhang et al.	China	1
Sidiqqi F.	Estados Unidos	2

Fuente: elaborado a partir de los datos de Antwi-Amoabeng et al. 2020.

En un estudio de Toniati et al. (2020) “Se analizó una serie prospectiva de 100 pacientes consecutivos ingresados en el Hospital Universitario Civili Spedali de Brescia (Italia) entre el 9 y el 20 de marzo con neumonía COVID-19 confirmada y SDRA que requería asistencia respiratoria para determinar si la administración intravenosa de tocilizumab (TCZ), un anticuerpo monoclonal que ataca al receptor de la interleucina 6 (IL-6), se asociaba a una mejora en el resultado. El tocilizumab se administró en una dosis de 8 mg/kg mediante dos infusiones intravenosas consecutivas con 12 h de separación. Una tercera infusión era opcional en función de la respuesta clínica. La medida del resultado fue una mejora de la insuficiencia respiratoria aguda evaluada mediante la puntuación de la gravedad respiratoria de Brescia COVID (BCRSS 0 a 8, con puntuaciones más altas que indicaban una mayor gravedad) a las 24-72 h y 10 días después de la administración de tocilizumab. De 100 pacientes tratados (88 M, 12 F; edad mediana: 62 años), 43 recibieron TCZ en la unidad de cuidados intensivos (UCI), mientras que 57 en la sala general, ya que no había camas disponibles en la UCI. De estos 57 pacientes, 37 (65%) mejoraron y suspendieron la ventilación no invasiva (VNI) (mediana BCRSS: 1 [IQR 0-2]), 7 (12%) pacientes permanecieron estables en la VNI, y 13 (23%) pacientes empeoraron (10 murieron, 3 fueron

ingresados en la UCI). De los 43 pacientes tratados en la UCI, 32 (74%) mejoraron (a 17 de ellos se les retiró el respirador y se les dio de alta en la sala), 1 (2%) permaneció estable (BCRSS: 5) y 10 (24%) murieron (todos ellos tenían BCRSS $\geq$ 7 antes de TCZ). En general, a los 10 días, la condición respiratoria mejoró o se estabilizó en 77 (77%) pacientes, de los cuales 61 mostraron un aclaramiento significativo de las opacidades bilaterales difusas en la radiografía de tórax y 15 fueron dados de alta del hospital. La condición respiratoria empeoró en 23 (23%) pacientes, de los cuales 20 (20%) murieron. Todos los pacientes presentaron linfopenia y altos niveles de proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, ferritina e IL-6 que indicaban un síndrome hiperinflamatorio (HIS). Durante el seguimiento de 10 días, se registraron tres casos de eventos adversos graves: dos pacientes desarrollaron un shock séptico y murieron, uno tenía una perforación gastrointestinal que requería una cirugía urgente y estaba vivo al día 10. En conclusión, nuestra serie demostró que la neumonía COVID-19 con SDRA se caracterizó por un HIS. La respuesta a la TCZ fue rápida, sostenida y asociada a una mejora clínica significativa.” (Toniati et al. 2020).

Sciascia et al (2020) publicaron un estudio piloto prospectivo abierto y multicéntrico de un solo brazo sobre el uso no indicado en la etiqueta del tocilizumab (TCZ) en cuatro hospitales de la ciudad de Turín “63 pacientes adultos hospitalizados (56 varones, de 62,6 $\pm$ 12,5 años) con COVID-19 grave. Los parámetros clínicos y de laboratorio se recogieron prospectivamente en la línea de base, el día 1, 2, 7 y 14. No se registraron acontecimientos adversos de moderados a graves atribuibles al TCZ. Se observó una mejora significativa en los niveles de ferritina, proteína C reactiva, dímero D. La relación entre la presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO<sub>2</sub>) mejoró (media $\pm$ SD PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en el ingreso: 152 $\pm$ 53; en el día 7: 283,73 $\pm$ 115,9, en el día 14: 302,2 $\pm$ 126, p<0,05). La mortalidad general fue del 11%; el nivel de dímeros D en la línea de base, pero no los niveles de IL-6 fueron predictores de mortalidad. La administración de TCZ dentro de los 6 días de la admisión en el hospital se asoció con una mayor probabilidad de supervivencia (HR 2.2 95%CI 1.3-6.7, p<0.05). En pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 grave, el TCZ podría ser una opción segura. Se observó una mejora en los parámetros respiratorios y de laboratorio. Se necesitan urgentemente futuros ensayos controlados en pacientes con enfermedades graves para confirmar el beneficio definitivo con la terapia de diana de IL-6.” (Sciascia et al. 2020)

Morena et (2020) en la ciudad de Milan adelantaron estudio prospectivo abierto en el que “se describen las características clínicas y el resultado de 51 pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 confirmada y grave, tratados con tocilizumab por vía intravenosa. Todos los pacientes tenían un nivel elevado de plasma de IL-6 (>40 pg/mL) y una saturación de oxígeno <93% en el aire ambiente. Los resultados clínicos, el soporte de oxígeno, los datos de laboratorio y los eventos adversos se recogieron durante un seguimiento de 30 días. Cuarenta y cinco pacientes (88%) recibieron suplementos de oxígeno de alto flujo, seis de ellos con ventilación invasiva. Desde la línea de base hasta el día 7 después del tocilizumab, observamos una dramática caída de la temperatura corporal y del valor de proteína c reactiva con un aumento significativo en el recuento de linfocitos (p<0,001). En un tiempo medio de seguimiento de 34 días desde el tocilizumab, 34 pacientes (67%) mostraron una mejora en su clase de gravedad clínica; 31 fueron dados de alta; 17 (33%) mostraron un empeoramiento de su estado clínico, de estos 14 murieron (27%). La tasa de mortalidad se asoció significativamente con la ventilación mecánica en la línea de base (83,3% frente al 20% de los pacientes con soporte de oxígeno no invasivo; p=0,0001). Los efectos secundarios más frecuentes fueron un aumento de las enzimas hepáticas (29%), trombocitopenia (14%) e infecciones bacterianas y fúngicas graves (27%).El tocilizumab ejerce un efecto rápidamente beneficioso sobre la fiebre y los marcadores inflamatorios, aunque no se puede inferir

ningún impacto significativo en el resultado clínico por nuestros resultados. Los pacientes en estado crítico parecen tener un alto riesgo de infecciones graves con este fármaco.” (Morena et al. 2020)

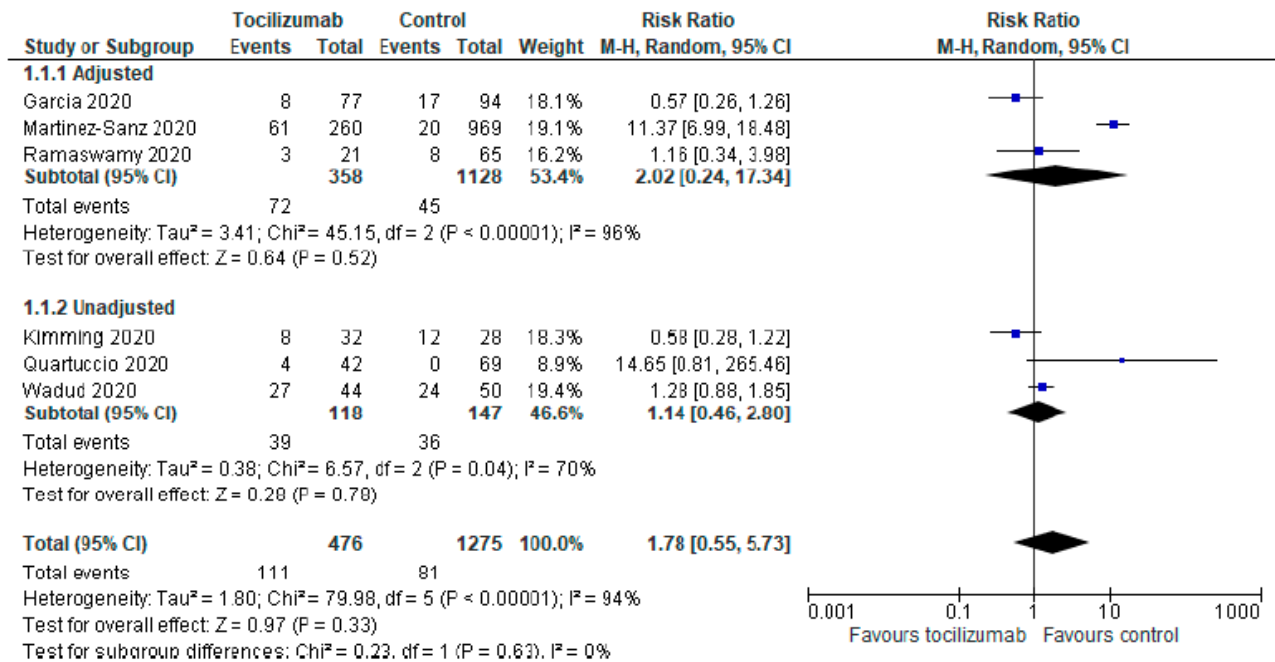
En una revisión y metaanálisis, sin revisión de pares, realizado por Coomes y Haghbayan (2020) mostró los siguientes resultados “Ocho estudios publicados, tres pre-impresos y cinco ensayos registrados fueron elegibles. El metaanálisis de las concentraciones medias de IL-6 demostró niveles 2,9 veces superiores en los pacientes con COVID-19 complicada en comparación con los pacientes con enfermedad no complicada (seis estudios; n = 1302; IC del 95%, 1,17-7,19; I2 = 100%). Un único estudio no aleatorio de un solo brazo evaluó el tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave, demostrando la disminución de las necesidades de oxígeno, la resolución de las anomalías radiográficas y la mejoría clínica. No hay eventos adversos o muertes fueron observados.” (Coomes & Haghbayan 2020).

Tabla 2. Estudios incluidos en la revisión Coomes & Haghbayan 2020 (2020)

<b>Autores estudio</b>	<b>País del estudio</b>	<b>Número de pacientes</b>
Chen L. et al	China	29
Chen N. et al	China	99
Diao et al.	China	552
Huang C. et al.	China	41
Huang Y. et al.	China	34
Liu et al.	China	80
Qiu et al.	China	452
Ruan et al.	China	150
Wu et al.	China	201
Xu et al.	China	21
Zhu et al	China	32

Fuente: elaborado a partir de los datos de Coomes & Haghbayan 2020

En una revisión rápida realizada por la PAHO (2020) del 16 de junio de 2020 encontró que tras revisar 11 estudios no se podía llegar a ninguna conclusión dada la baja calidad de las investigaciones “Se presentan 11 estudios sobre el Tocilizumab (10 independientes y uno de revisión). Estos estudios no han sido definitivos y son en gran parte observacionales, aunque muestran información preliminar que sugiere un examen urgente en grandes ECA. Proporcionamos una combinación preliminar de los datos de mortalidad (no ajustados y ajustados) que en este momento no sugiere ningún beneficio. Dado el alto riesgo de sesgo y las preocupaciones metodológicas del conjunto de pruebas, la confianza en las estimaciones es muy baja. Se prevé que pronto se dispondrá de los datos de los ECA en curso, que se actualizarán.”(PAHO, 2020) en la imagen de la tabla elaborada por la PAHO se aprecian los resultados de los estudios, en la tabla 3 se observan la evaluación de los mismos hechos por la PAHO.



**Fuente:** Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews, OPS, Jun 2020.

**Tabla 3. Resumen de evidencia sobre uso de Tocilizumab en COVID-19 de la PAHO 16.6.2020**

Autor; estudio; diseño; año	Tratamiento brazo vs comparador; tamaño muestra; edad (media/mediana); masculino%	Paciente comorbilidades, medicamentos adicionales	Los hallazgos reportados y la conclusión declarada del autor	Riesgo de sesgo (RoB)*; Clasificación GRADE certidumbre de la evidencia**
		Reportes además de la medicación/	Nota: preocupaciones metodológicas	
		controles		
Xu; observacional (cohorte retrospectiva); 2020	Todos los pacientes tratados con tocilizumab; 21; media 56.8 ± SD 16.5, rango de 25 a 88 años; 85.7%	43% hipertensión, 23.8% diabetes, 9.5% CHD, 4.8% COPD, 4.8% CKD, 4.8% bronquiectasias, 4.8% infarto cerebral, 4.8% fibrilación auricular; ninguno informó	El 75,0% disminuyó la entrada de oxígeno y un paciente no necesitó terapia de oxígeno. Las tomografías mostraron que la opacidad de la lesión pulmonar se absorbió en un 90,5%. El porcentaje de linfocitos en la sangre periférica volvió a la normalidad en el 52,6% de los pacientes al quinto día después del tratamiento. La proteína C reactiva anormalmente elevada disminuyó significativamente en el 84,2% de los pacientes. No se han notificado reacciones adversas y el 90,5% (n=19) de los pacientes dados de alta en el hospital se encuentran en un promedio de 13,5 días después del tratamiento con tocilizumab y el resto; 2 se están recuperando bien; los investigadores llegaron a la conclusión de que el tocilizumab debería considerarse en los ensayos clínicos para COVID-19. Nota: no se han aplicado ajustes y pasos óptimos como la estratificación y el enmascaramiento, el tamaño de la muestra es pequeño, los eventos son pequeños, no se comparan de manera óptima, la información de los métodos y los resultados no es óptima. Estos datos tempranos deben	Alto  Muy baja certidumbre

			considerarse como generadores de hipótesis, lo que exige estudios clínicos aleatorios bien diseñados.	
<b>Cellina; serie de casos de observación (1 paciente); 2020</b>	2 dosis de tocilizumab (8 mg/kg), con un intervalo de 12 horas, en el día 7 y 8; 1 paciente; 64; varón	Sin reportes	El paciente sin antecedentes clínicos significativos presentó un síncope con signos vitales normales; la temperatura del oído era de 38 °C, la saturación de oxígeno era del 99% en el aire ambiente, las radiografías de tórax mostraban densidades lineales leves en los campos pulmonares inferior y medio izquierdo, las investigaciones de laboratorio mostraban un aumento del recuento de glóbulos blancos (10.900 por $\mu$ L), un nivel elevado de lactato sérico (250 U/L) y una proteína C reactiva (RCP) elevada (89 mg/dL), otros análisis de sangre normales; se detectó COVID-19 en una muestra de hisopo de garganta por RT-PCR. Debido al empeoramiento de los análisis de sangre en el día 2, el paciente ingresó; el día 6, los pacientes desarrollaron disnea; disminución de la saturación de oxígeno (90%) y aumento adicional de la CRP 336 mg/dL; el recuento de glóbulos blancos fue de 10.800 por $\mu$ L; la interleucina-6 era de 80 ng/L; el día 7, una tomografía computarizada del tórax no mejorada mostró la presencia de opacidades difusas del espacio aéreo bilateral, incluidas opacidades de vidrio molido y consolidación; se inició la ventilación asistida; el paciente administró 2 dosis de tocilizumab (8 mg/kg), con 12 horas de diferencia, el día 7 y 8; el día 9, la PRC disminuyó a 96 mg/dL y el recuento de glóbulos blancos a 2.360 por $\mu$ L; el estado clínico del paciente mejoró gradualmente y se suspendió gradualmente la asistencia ventilatoria; el día 14, la repetición de la tomografía computada del tórax reveló una mejora de las marcas (reducción del tamaño de las opacidades de las células aéreas, reducción de la densidad de las consolidaciones, algunas opacidades de vidrio molido, opacidades reticulares periféricas, reducción del derrame pleural y linfadenopatía mediastínica).	No aplica No aplica
Roumier; retrospectiva observacional; 2020	Tratada con IL-6 vs. sin IL-6 en el grupo de controles emparejados; 59 (n=30 grupo de IL-6 y 29 en el grupo sin IL-6); edad media 50 años; 80%	Hipertensión 30,5%, enfermedades cardiovasculares 14,7%, enfermedades cerebrovasculares 5%, enfermedades renales crónicas 8,5%, VIH/SIDA 5%, terapia inmunosupresora 11,8%; 2 pacientes con IL-6 recibieron azitromicina y 2 con metilprednisolona.	El tocilizumab redujo significativamente la necesidad de ventilación mecánica posterior (OR ponderado: 0,42; IC del 95% [0,20-0,89]; p=0,025), el análisis no ajustado mostró una tendencia hacia una reducción de la mortalidad (OR: 0,25 IC del 95% [0,05-0,95], p=0,04), esta significación se desvaneció con el análisis ponderado; además, sobre la base de sólo 23 pacientes (y 16 controles) tratados fuera de la UCI, el tocilizumab redujo significativamente el riesgo de ingreso posterior en la UCI (OR ponderado: 0,17; IC del 95% [0,06-0,48]; p=0,001); al 4 de abril de 2020, sobre la base de los 30 pacientes tratados con tocilizumab, 3 (10%) murieron, mientras que 4/7 (57%) y 6/30 (20%) fueron dados de alta de la UCI y del hospital, respectivamente; el tocilizumab fue bien tolerado, hay una ligera citólisis hepática en n=2 y una neumonía adquirida por el ventilador en n=1.  Nota: no se emplearon ajustes y pasos óptimos, no aleatorios y confusos, pero el emparejamiento en el grupo de control fue una mejora (aunque no está claro de dónde se tomó la fuente del grupo de control, por ejemplo, si se tomó de la misma población que el tratamiento), el tamaño de la muestra fue pequeño, los eventos fueron pequeños y no hubo una comparación óptima. Véase la referencia 3, ya que estos resultados difieren de los de Gritti y otros, que trataron a pacientes más graves que requerían ventilación no invasiva con siltuximab (otro tratamiento dirigido a la IL-6R). Estos datos tempranos deben considerarse como generadores de hipótesis, lo que exige estudios clínicos aleatorios bien diseñados.	Alto  Muy baja certidumbre

<p>Quartuccio 6; observacional retrospectivo case-control; 2020</p>	<p>Tocilizumab (TOCI) vs SoC; 111 (42 TOCI vs 69 SoC); edad media de 58-5±13-6 años; 69,4% hombres</p>	<p>sin reportes</p>	<p>En el grupo de TOCI, el 62% de los casos fueron ventilados y hubo 3 muertes (17-8±10-6 días, seguimiento medio) con 7/26 casos restantes con ventiladores, sin mejoría, y 17/26 desarrollando superinfección bacteriana; los investigadores reportaron 1 muerte en los 15 casos de TOCI tratados con ventilación no invasiva y 1 superinfección bacteriana grave; los 69 casos de SoC no tuvieron muertes ni complicaciones bacterianas; el grupo de TOCI tuvo una PCR de base más alta y elevaciones de la IL-6. Los investigadores informaron de más marcadores inflamatorios elevados, más infecciones superpuestas y peores resultados en los casos de TOCI ventilado en relación con la terapia de TOCI en sala.</p> <p>Nota: no aleatorio, confuso, ajustes óptimos y pasos como la estratificación y el enmascaramiento no aplicados, tamaño de muestra pequeño, eventos pequeños, no comparables de manera óptima, informe subóptimo de los métodos y resultados</p>	<p>Alto;</p> <p>Muy baja certidumbre</p>
<p>Wadud ; observacional (control de casos retrospectivo); 2020</p>	<p>Tocilizumab (n=44) vs control (n=50); 94; la edad media fue de 55,5 años en el grupo de estudio y 66 en el grupo de control; 76,5%</p>	<p>Otros medicamentos adicionales (que no fueron comunicados de manera óptima por los grupos, etc.) fueron la hidroxiclolorquina, la azitromicina, los esteroides - hidrocortisona/ metilprednisolona/dexametasona).</p>	<p>La puntuación media de HS fue de 114 en el grupo de tocilizumab y 92 en el grupo de control, la diferencia comunicada fue estadísticamente significativa con <math>p &lt; 0,0001</math> cuando se comparó con el grupo de control; se comunicó que la duración de la estancia fue mayor, con un promedio de 17,9 días en el tocilizumab; la tasa de supervivencia fue mucho más baja, con un 48 % en el grupo de control y un 61,36 % en los pacientes que recibieron tocilizumab con un significativo valor <math>p</math> de <math>&lt; 0,00001</math>.</p> <p>Nota: no se emplearon ajustes y pasos óptimos, no aleatorios y confusos, pero el emparejamiento (aunque no se describió completamente) fue una mejora (aunque no está claro de dónde se tomó la fuente del grupo de control, por ejemplo, si se tomó de la misma población que el tratamiento), el tamaño de la muestra fue pequeño, los eventos fueron pequeños y la comparación no fue óptima.</p>	<p>Alto</p> <p>muy baja certidumbre</p>
<p>Ramaswamy 78; control de casos de observación; 2020</p>	<p>Tocilizumab (dosificado a una dosis fija de 400 mg o a una dosis basada en el peso de 8 mg/kg con una dosis única máxima de 800mg) (n=21) frente a ningún tocilizumab (n=65); 86; media 63,7 (15,7); 66% hombres</p>	<p>Diabetes 11,6%, EPOC 26,7%, hipertensión 20,9%, hipertensión 4,7%, cáncer 2,3%, enfermedad vascular 2,3%, fibrilación auricular 7%, accidente cerebrovascular 2,3%; corticoides 20,9%, ACE 10,5%, hidroxiclolorquina 67,4%</p>	<p>3 muertes por tocilizumab, 8 muertes en el control sin tratamiento; los modelos de cox y los modelos de efectos del tratamiento revelaron un beneficio de supervivencia a corto plazo; una reducción asociada del 75% en el riesgo de muerte de los pacientes hospitalizados cuando fueron tratados (CR 0,25; IC del 95%: 0,07-0,90) con tocilizumab; el 52,7% redujo el riesgo de muerte durante la hospitalización en comparación con los no tratados (CR 0,472; IC del 95%: 0,45-0,49).</p> <p>Nota: no aleatorio, confuso, algunos análisis ajustados pero no óptimos, tamaño de muestra pequeño, eventos pequeños, no óptimamente comparativo, información subóptima de los métodos y resultados. Estos datos también deben considerarse como generadores de hipótesis, lo que exige estudios clínicos aleatorios bien diseñados.</p>	<p>Alto</p> <p>muy baja certidumbre</p>
<p>Kimmig; retrospectiva observacional; 2020</p>	<p>Tocilizumab (dosis plana de 400 mg de tocilizumab con posibilidad de volver a dosificarlo en función de la respuesta clínica (por ejemplo, estado de</p>	<p>Sin reportes</p>	<p>El tocilizumab se asoció con una mayor incidencia de infecciones bacterianas secundarias, incluida la neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada al respirador (64,3% vs. 31,3% <math>p=0,010</math>); el modelo de regresión logística mostró que la administración de tocilizumab se asoció independientemente con la presencia de infecciones bacterianas secundarias (OR: 3,96 (IC del 95%: 1,35-11,61), <math>p=0,033</math>).</p>	<p>Alto</p>

	oxigenación, estabilidad hemodinámica, respuesta del marcador inflamatorio) n=28 frente a ningún tocilizumab n=32; 60; no se ha informado; no se ha informado			Muy baja certidumbre
Martinez-Sanz ; cohorte observacional ; 2020	Tocilizumab (n=260) vs control (n=969); 1229; mediana del tratamiento 65 (55 - 76), control 68 (57 - 80); 62,2%	Hipertensión 22%, diabetes 22,7%, CHF 2,9%, CAD 7,9%, CKD 5,2%	<p>En un estudio observacional más amplio, se analizaron un total de 1.229 y 10.673 personas/día. En los modelos estructurales marginales ajustados, se detectó una interacción significativa entre el uso de tocilizumab y los altos niveles de proteína reactiva (PCR). El tocilizumab se asoció con un menor riesgo de muerte (aHR 0,34, IC del 95% 0,16-0,72, p=0,005) y con el ingreso o la muerte en la UCI (aHR 0,38, IC del 95% 0,19-0,81, p=0,011) entre los pacientes con PCR de base &gt;150 mg/L, pero no entre los que tienen PCR ≤150 mg/L. Los análisis exploratorios de subgrupos arrojaron estimaciones puntuales que eran coherentes con estos hallazgos. En resumen, el tocilizumab se asoció con un menor riesgo de muerte o de UCI o de muerte en pacientes con niveles de PCR más altos.</p> <p>Nota: el análisis no aleatorio, confuso y ajustado, la metodología ha mejorado mucho respecto a la investigación publicada anteriormente en COVID-19; como en cualquier estudio de observación, todavía existe el riesgo de confusiones no medidas</p>	Alto
Garcia; observacional; 2020	Tocilizumab (n=77) vs control (n=94); 171; edad media (SD) de 61,5 (12,4) y 61,4 (16) años; 65,4% hombres	Hipertensión 44%, enfermedades cardíacas 19.3%, enfermedades respiratorias 11.7%, diabetes 15.2%	<p>77 pacientes recibieron tocilizumab y 94 no. El grupo de tocilizumab tuvo menos admisiones en la UCI (10,3% vs. 27,6%, P=0,005) y necesidad de ventilación invasiva (0 vs. 13,8%, P=0,001). En el análisis multivariable, el tocilizumab permaneció como variable protectora (OR: 0,03, IC 95%: 0,007-0,1, P=0,0001) del ingreso a la UCI o la muerte.</p> <p>Nota: el análisis no aleatorio, confuso y ajustado, la metodología mejoró mucho con respecto a la investigación publicada anteriormente en COVID-19; como en cualquier estudio observacional, todavía existe el riesgo de confusiones no medidas.</p>	Alto
Formina ; observacional, 2020	89 pacientes recibieron tocilizumab (TCZ), 17 de estos pacientes (19%) estaban con ventilación mecánica, 72 (81%) fueron tratados con oxígeno suplementario sin ventilación mecánica (No MV); 89; 36% < 50 años, 51% 50-69 años, 14% > 70 años; 59.6% hombres	Hipertensión 33%, diabetes 11%, enfermedad pulmonar 7%, obesidad 26%	<p>De los 89 pacientes que fueron tratados con TCZ, 74 habían sido tratados durante una mediana de 9 días con hidroxiclороquina + azitromicina + lopinavir/ritonavir antes del tratamiento con TCZ, 4 habían sido tratados durante una mediana de 9 días con HCA + AZ antes del tratamiento con TCZ y 11 habían sido tratados durante una mediana de 9 días con lopinavir/ritonavir antes del tratamiento con TCZ.</p> <p>Sesenta y tres de 72 pacientes fueron dados de alta del hospital, un paciente murió y 8 permanecieron en el hospital en el momento de redactar este informe. Entre 17 pacientes que recibieron ventilación mecánica, a pesar de la rápida disminución de los niveles de PCR de 89 a 35 mg/L (p = 0,014) y las mejoras tempranas en las puntuaciones del NEWS2 en 10 de 17, diez pacientes murieron y siete permanecen en el hospital en el momento de redactar este informe. En general, la mortalidad sólo se observó en pacientes que tenían niveles de PCR marcadamente elevados (&gt;30 mg/L) y bajos recuentos de linfocitos (&lt;1000UL) antes de la administración de la TCZ.</p>	Alto
Kahn; revisión, using observational retrospective	5 estudios retrospectivos (tocilizumab, n=2 series de casos y dos	Diabetes 23,8% a 27%, hipertensión 42,8% a 60%;	Xu y otros 2020: Todos tuvieron una resolución de la fiebre en 24 horas; el 75% tuvo un soporte de oxígeno reducido; la PCR y los linfocitos volvieron a la normalidad en el 84% y el	Alto



case-series and case-reports; 2020	informes de casos; siltuximab,	lopinavir y metilprednisolona	53% respectivamente. El 91% tuvo una mejora radiológica; el 91% fue dado de alta; el 9% permanece estable	
	n=1 case series); 59; NR		Luo et al 2020: el 20% murió; el 13% tuvo un empeoramiento de la enfermedad; el 67% demostró estabilidad clínica; la mediana de la PCR cayó de 126,9 a 11,2 mg/L. Caída de la IL-6 en el 67%	Muy baja certidumbre
			Gritti et al 2020: 33% mejoró; 43% se mantuvo estable; 24% empeoró o murió	AMSTAR II 7 evaluación crítica del examen: baja calidad, graves preocupaciones
			Zhang et al 2020: Para el día 4 - Resolución de la fiebre; interrupción de la terapia de oxígeno suplementario; mejora radiológica en los cambios del vidrio de tierra; la PCR cayó de 225mg/L a 33mg/L	
			Michot et al 2020: A las 72 horas - Resolución de los síntomas torácicos; los niveles de IL-6 volvieron a la normalidad	
			Nota: alto riesgo de sesgo de selección, no está claro cómo se inscribieron los pacientes, la información sobre las intervenciones y los comparadores y resultados es poco clara, faltan detalles clave de diseño y los métodos son en general muy muy deficientes; tratamientos múltiples, muestras de pequeño tamaño y eventos.	

Fuente: tomado de PAHO (2020).

2. A la pregunta 2: Si se decide usar tocilizumab en un paciente con COVID-19, ¿Cuándo se debe hacer?

El objetivo sobre el uso del tocilizumab en pacientes con COVID-19, es contener el efecto profibrótico de la interleucina-6 sobre los pulmones principalmente.

Pero, ¿cómo sabemos, en qué momento actuar? ¿se debe usar antes del primer síntoma?

El mecanismo de acción del tocilizumab nos orienta pues su objetivo se centra sobre el receptor de IL-6 una vez está presente, y como concluyó el INESS usarlo profilácticamente o antes de evidencia de afectación grave impediría los mecanismos de defensa del organismo frente a la infección viral. Transcribimos la declaración del INESS "Las terapias dirigidas contra la interleucina-6 (siltuximab) o su receptor (tocilizumab, sarilumab) tienen como objetivo un mediador clave de la respuesta inmunológica antiviral, pero también del síndrome de liberación de citoquinas, una complicación que se produce en una fase posterior de la infección. A fin de no perjudicar los mecanismos de defensa contra la infección viral, estas moléculas no pueden considerarse para la prevención o el tratamiento profiláctico en las personas expuestas al virus." (INESS, 2020).

La FDA aprobó en 2017 el uso del tocilizumab para el síndrome de liberación de citoquinas en el contexto de situaciones que ponían en peligro la vida.(Le et al. 2018)

Ahora que tenemos claro que se usa en fase posterior de la infección y ante el denominado síndrome de liberación de citoquinas (SLC), nos preguntamos en qué consiste este síndrome y si aplica dentro del contexto de un paciente con COVID-19.

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC), de acuerdo con Shimabukuro-Vornhage et al (2018) "fue acuñado por primera vez a principios de los 90, cuando se introdujo en la clínica el anticuerpo de células T muromonab-CD3 (OKT3) como tratamiento inmunosupresor para el trasplante de órganos sólidos." (Shimabukuro-Vornhage et al., 2018), pero el COVID-19 es una entidad nosológica diferente, ¿ es adaptable el concepto? De acuerdo con Murthy et al. (2019) "clínicamente, el SLC puede

presentarse con fiebres, mialgias, hipotensión e hipoxia. Pueden ser leves y autolimitantes, o progresar en gravedad hasta llegar a fiebres de alto grado, compromiso hemodinámico que requiere apoyo vasopresor, fuga capilar e hipoxia grave que requiere apoyo del ventilador. Además, las manifestaciones clínicas de la SLC también pueden manifestarse como arritmias, insuficiencia renal, derrames pleurales, transaminitis, coagulopatía y síndrome de activación de linfocitos/macrófagos hemofágicos (HLH/MAS), aunque normalmente son poco comunes en ausencia de hipotensión, hipoxia o ambas.” ¿Y acaso no es esto lo que vemos en pacientes con COVID-19 graves/severos? La respuesta parecería evidente que sí, pero examinando la definición nos está hablando de un espectro de posibilidades, lo que nos lleva a buscar los grados o niveles del SLC. Revisando encontramos la compilación que hizo García et al. (2019) sobre las distintas formas de clasificación de grado 1 a 4. (tabla 4), y en la que concluye que el tocilizumab se usa únicamente en SLC grado 3 ó 4.

**Tabla 4. Escalas de clasificación del síndrome de liberación de citoquinas**

Escalas de clasificación del síndrome de liberación de citoquinas	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Lee Grading Scale	Los síntomas sólo requieren un tratamiento sintomático	Hipotensión que responde a los fluidos o a bajas dosis de presores o a la toxicidad de órganos de grado 2	Hipotensión que requiere una dosis alta* o un presor múltiple*, hipoxia que requiere FiO <sub>2</sub> >40% o toxicidad de órganos de grado 3 o elevación de transaminasa de grado 4	Peligro de muerte, requisitos para el soporte del ventilador o toxicidad de los órganos de grado 4 (excluyendo la elevación de la transaminasa)
MD Anderson Grading Scale	Fiebre y toxicidad de órgano grado 1	Hipotensión que responde a los fluidos o a bajas dosis de presores o a la toxicidad de órganos de grado 2	Hipotensión que requiere una dosis alta* o un presor múltiple*, hipoxia que requiere FiO <sub>2</sub> >40% o toxicidad de órganos de grado 3 o elevación de transaminasa de grado 4	Peligro de muerte, requisitos para el soporte del ventilador o toxicidad de los órganos de grado 4 (excluyendo la elevación de la transaminasa)
Penn Grading Scale	Reacción tratada con antipiréticos, antieméticos	Necesidad de hospitalización Algunos signos o disfunción de órganos (LFT de grado 4 o creatinina de grado 3)	Requiere hospitalización, disfunción de órganos incluyendo LFT de grado 4 o creatinina de grado 3, hipotensión tratada con fluidos o vasopresores de baja dosis, hipoxia que requiere oxígeno suplementario, coagulopatía que requiere FFP	Amenazas para la vida, como la hipotensión que requiere altas dosis** de vasopresores, la hipoxia que requiere ventilación mecánica

\* Vasopresores de alta dosis: noradrenalina > 0=20 mcg/min, dopamina > 0=10 mcg/kg/min, adrenalina > 0=10 mcg/min, fenilefrina > 0=200 mcg/min

Fuente: adaptado y tomado de García et al.(2019).

García et al.(2019) usa también el término SLC severo, que podría ser de utilidad para establecer el momento de uso del tocilizumab. Tabla 5.

**Tabla 5. Criterios para SLC severo**

Criterios para SLC severo
Fiebre persistente durante más de 3 días
Elevación de dos biomarcadores (citoquinas, RCP, ferritina...)
Al menos un órgano de toxicidad
Hipotensión (que requiere un presor vasoactivo)
Hipoxia (SpO2 <90% FiO2 0,21)
Trastorno neurológico (incluyendo cambios de estado mental, obturación, convulsiones)

Fuente: García et al.(2019).

Pero esto se hizo para pacientes transplantados, y además en COVID-19 hay posiciones que indican que algunos han propuesto que COVID-19 es en realidad una vasculopatía hipoinflamatoria (Leisman & Legrand , 2020) en lugar de una tormenta de citoquinas (England et al., 2020)

England et al. (2020) han propuesto una revisión en la que se comparan las características clínicas, el diagnóstico y la patogénesis de COVID-Síndrome de tormenta de citoquinas con otros CSS (síndrome de tormenta de citoquinas) hematológicos, a saber, la linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH), la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (iMCD) y el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) asociado a la terapia celular CAR-T. B. En la tabla 6.

Este enfoque positivista podría salvar el tener discusiones interminables de las indicaciones de uso del tocilizumab, restringiéndolo únicamente a los pacientes con COVID-CSS que presenten fiebre, hipotensión, hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, cardiomiopatía, disfunción multiorgánica y trombosis.

**Tabla 6. Comparación entre síndromes asociados con liberación de citoquinas.**

HLH	Post CAR-T cell therapy			
	SLC	ICANS	iMCD	COVID-CSS
Fiebre	Fiebre	Dolor de cabeza	Fiebre	Fiebre
Hepatoesplenomegalia	Malestar	Encefalopatía	Pérdida de peso	Hipotensión
Disfunción hepatobiliar	Anorexia	Disfasia/afasia	Sudores nocturnos	Hipoxia
Coagulopatía	Mialgias	Delirio	Linfadenopatía	ARDS
Síntomas neurológicos	Taquicardia	Temblor	Hepatoesplenomegalia	Cardiomiopatía
Dolor de cabeza	La presión del pulso se ha ampliado	Convulsiones	Anasarca	Disfunción multiorgánica
Cambios cognitivos	Hipotensión		Derrame pleural	Trombosis
Déficit neurológico focal	Hipoxia		Ascites	
Incautación	Síndrome de fuga capilar		Edema periférico	
Condiciones y desencadenantes asociados	Deterioro renal		Deterioro renal	
Infección [comúnmente EBV, CMV]	Fallo hepático		Neuropatía periférica	
Malignidad [comúnmente linfoma]	Coagulación intravascular diseminada		Angiomas cereza	

Enfermedad reumatológica			Pápulas violáceas	
Inmunodeficiencia				
Medicamentos [como los inhibidores de punto de control y la lamotrigina]				

HLH: linfocitosis hemofagocítica; célula CAR-T: célula T receptora de antígenos quiméricos; SLC: síndrome de liberación de citoquinas; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras; iMCD: enfermedad de Castleman idiopática y multicéntrica; COVID-CSS: enfermedad coronavírica-2019 asociado con el síndrome de tormenta de citoquinas EBV: virus de Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus; ARDS: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Fuente: England et. Al (2020).

En las series prospectivas de Toniati et al. (2020) y Sciasia et al (2020) se evidencia que se usa, sin mencionarlos, los criterios enunciados por García et al. (2019) para SLC severo para definir el uso de Tocilizumab, encontrando una buena respuesta clínica. En la serie de Morena et al. (2020) usando también los criterios para SLC severo se encuentra que aunque hay mejoría en los parámetros de los resultados de laboratorio no hay impacto clínico significativo.

El principio ético de autonomía debe prevalecer en situaciones de alta incertidumbre (Beauchamp & Dress). El uso del tocilizumab en pacientes con COVID-19 es de altísima incertidumbre.

### Posiciones de Organismos Profesionales de Salud

A continuación en la tabla 7. vemos la posición de diferentes cuerpos de profesionales de salud e institutos de salud en relación al uso del tocilizumab. La mayoría demuestra precaución y uso bajo estricta vigilancia médica e inmerso dentro de protocolos de seguimiento estricto.

Tabla 7. Listado de Organismos de salud con posiciones sobre el tocilizumab

<b>Organismos de Salud o Sociedades Profesionales</b>	<b>Recomendación sobre el tocilizumab</b>
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	"Aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de tocilizumab para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. La información general sobre el medicamento que se incluye a continuación es orientativa. Se recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento." (AEMPS, 2020)
China National Health Commission	En las directrices clínicas chinas para el COVID-19 se recomendó que se probara el tocilizumab en pacientes con lesiones pulmonares extensas y bilaterales que estuvieran gravemente enfermos con niveles elevados de IL-6s; in infecciones activas como la tuberculosis. (China National Health Commission, 2020)

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina	Al momento de realizar este documento es muy alta la incertidumbre asociada a la eficacia y seguridad del tocilizumab en el tratamiento de la infección por COVID-19, debido a que la evidencia disponible es de muy baja calidad metodológica y los resultados no son consistentes entre los estudios. Esta incertidumbre, no permite emitir una recomendación a favor de su empleo. (Gonzalez et al., 2020)
Infectious Diseases Society of America	recomienda el uso de los inhibidores de la IL-6 sólo en el contexto de un ensayo clínico. (Bhimraj et al, 2020)
Johns Hopkins Medical Institution	La Institución Médica Johns Hopkins (EE.UU.) recomienda que los pacientes con COVID-19 y CRS en alto riesgo de una severa RSC puede ser considerado para la terapia de inhibidores de IL-6 si un ensayo clínico no es disponibles y los pacientes cumplen con criterios clínicos específicos. El tocilizumab es preferido sobre otros inhibidores de la IL6 a pesar de la evidencia muy limitada de sus beneficios en el tratamiento de COVID-19
L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)	<p><b>Profilaxis:</b> Las terapias dirigidas contra la interleucina-6 (siltuximab) o su receptor (tocilizumab, sarilumab) tienen como objetivo un mediador clave de la respuesta inmunológica antiviral, pero también del síndrome de liberación de citoquinas, una complicación que se produce en una fase posterior de la infección. A fin de no perjudicar los mecanismos de defensa contra la infección viral, estas moléculas no pueden considerarse para la prevención o el tratamiento profiláctico en las personas expuestas al virus.</p> <p><b>Tratamiento</b>                  COVID-19 confirmado, pacientes externos                  Las terapias dirigidas contra la interleucina-6 (siltuximab) o su receptor (tocilizumab, sarilumab) tienen como objetivo un mediador clave de la respuesta inmunológica antiviral, pero también del síndrome de liberación de citoquinas, una complicación que se produce en una fase posterior de la infección. Para no interferir con los mecanismos de defensa contra la infección viral, estos tratamientos no pueden ser considerados en pacientes con COVID-19 confirmados cuya condición clínica no justifica la hospitalización.</p> <p><b>Confirmado COVID-19 pacientes con hospitalización severa o crítica</b>                  La incertidumbre de los datos que documentan la eficacia de las terapias dirigidas contra la interleucina-6 (siltuximab) o su receptor (tocilizumab, sarilumab) no permite recomendar el uso de esas terapias fuera de un protocolo de investigación en pacientes con un diagnóstico confirmado de COVID-19 cuyo estado clínico requiere una hospitalización con marcadores inflamatorios elevados o un curso consistente con un síndrome de liberación de citoquinas. (INESS, 2020)</p>
Michigan Medicine, University of Michigan;	Michigan Medicine incluyó el tocilizumab en la lista de terapias de investigación y declaró que debería reservarse para un uso compasivo. La decisión de utilizarlo debe tomarse prestando mucha atención a el estado clínico del paciente las comorbilidades y los medicamentos que interactúan. (Michigan Medicine, 2020)

Ministry of Health Singapore	Faltan pruebas de alta calidad que evalúen la eficacia y la seguridad del tocilizumab o de otra IL-6 para manejar a los pacientes con COVID-19 severo. Otros datos de los estudios clínicos en curso y previstos se necesitan ensayos para confirmar el papel de los inhibidores de la IL-6 en el tratamiento de los pacientes con COVID-19. (MOH, 2020)
National Institutes of Health (NIH)	recomienda el uso de los inhibidores de la IL-6 sólo en el contexto de un ensayo clínico. (NIH, 2020)
Organización Mundial de la Salud (OMS)	La Organización Mundial de la Salud (OMS) no menciona los inhibidores de la IL-6 en su orientación provisional sobre el manejo clínico de la infección por COVID-19.
Society for Immunotherapy of Cancer.	La Sociedad de Inmunoterapia del Cáncer ha declarado que la disponibilidad de los inhibidores de la IL-6 debe maximizarse para su uso compasivo en pacientes hospitalizados y críticamente enfermos de COVID-19; Los tiempos extraordinarios exigen medidas extraordinarias, y la SITC " hace un llamamiento a todos los implicados, incluidos los patrocinadores farmacéuticos y las autoridades sanitarias , para que sigan avanzando con rapidez y creatividad para eliminar las barreras y aumentar el acceso a agentes como los fármacos anti-IL-6R que pueden mejorar nuestra atención a la neumonitis por COVID-19." (Ascierto, 2020)
SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali Sezione Regione Lombardia.	La Guía de la Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales COVID-19 recomendó el uso de tocilizumab en pacientes cuidadosamente seleccionados que desarrollen una enfermedad aguda síndrome de dificultad respiratoria. (SIMIT, 2020)
The Surviving Sepsis Campaign COVID-19 panel	afirman que hay pruebas insuficientes para emitir una recomendación sobre el uso del tocilizumab para el tratamiento de la COVID19. (Alhazzani et al. 2020)
Organización Panamericana de la Salud (PAHO)	No hay suficiente evidencia para pronunciarse sobre el uso o no del tocilizumab.

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes citadas en el texto.

## Estudios clínicos en curso

Se están adelantando más de 40 estudios clínicos en curso sobre el tocilizumab en pacientes con COVID-19, aún no hay resultados publicados aún. Este es el listado de los publicados en Clinical Trials.

Tabla 8. Listado de estudios clínicos en los que se evalúa el Tocilizumab en el manejo del COVID-19

Title	Status	Interventions	Phases	Study Type	URL
Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19)	Recruiting	Drug: Tocilizumab Injection	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04317092">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04317092</a>
Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab Versus Corticosteroids in Hospitalised COVID-19 Patients With High Risk of Progression	Not yet recruiting	Drug: Tocilizumab Drug: Methylprednisolone	Phase 3	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04345445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04345445</a>

Tocilizumab to Prevent Clinical Decompensation in Hospitalized, Non-critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonitis	Recruiting	Drug: Tocilizumab	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04331795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04331795</a>
A RCT - Safety & Efficacy of Tocilizumab - Tx of Severe COVID-19: ARCHITECTS	Recruiting	Drug: Tocilizumab Drug: Placebo	Phase 3	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412772</a>
Clinical Trial of Combined Use of Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Tocilizumab for the Treatment of COVID-19	Recruiting	Drug: Tocilizumab Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332094</a>
Tocilizumab for Prevention of Respiratory Failure in Patients With Severe COVID-19 Infection	Recruiting	Drug: Tocilizumab	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04377659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04377659</a>
Efficacy of Early Administration of Tocilizumab in COVID-19 Patients	Recruiting	Drug: Tocilizumab	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04346355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04346355</a>
Serum IL-6 and Soluble IL-6 Receptor in Severe COVID-19 Pneumonia Treated With Tocilizumab	Recruiting	Drug: Tocilizumab 20 MG/ML Intravenous Solution [ACTEMRA]		Observational	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359667</a>
A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Participants With COVID-19 Pneumonia	Recruiting	Drug: Placebo Drug: Tocilizumab	Phase 3	Interventional	
A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia	Active, not recruiting	Drug: Tocilizumab (TCZ) Drug: Placebo	Phase 3	Interventional	
A Study to Investigate Intravenous Tocilizumab in Participants With Moderate to Severe COVID-19 Pneumonia	Recruiting	Drug: Tocilizumab	Phase 2	Interventional	
Efficacy and Safety of Tocilizumab in the Treatment of SARS-Cov-2 Related Pneumonia	Recruiting			Observational	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332913</a>
A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Participants With Severe COVID-19 Pneumonia	Not yet recruiting	Drug: Remdesivir Drug: Tocilizumab Drug: Placebo	Phase 3	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409262</a>
The Use of Tocilizumab in the Management of Patients Who Have Severe COVID-19 With Suspected Pulmonary Hyperinflammation	Recruiting	Drug: Tocilizumab	Phase 4	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04377750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04377750</a>
Tocilizumab in the Treatment of Coronavirus Induced Disease (COVID-19)	Recruiting	Drug: Tocilizumab (TCZ) Drug: Placebo	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335071</a>
Efficacy of Tocilizumab on Patients With COVID-19	Not yet recruiting	Drug: Tocilizumab Drug: Placebos	Phase 3	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04356937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04356937</a>
A Study in Patients With COVID-19 and Respiratory Distress Not Requiring Mechanical Ventilation, to Compare Standard-of-care With Anakinra and Tocilizumab Treatment The Immunomodulation-CoV Assessment (ImmCoVA) Study	Not yet recruiting	Drug: Anakinra Prefilled Syringe Drug: Tocilizumab Prefilled Syringe Drug: Standard-of-care treatment	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412291">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412291</a>
Tocilizumab Versus Methylprednisolone in the Cytokine Release Syndrome of Patients With COVID-19	Not yet recruiting	Drug: Tocilizumab 180 MG/ML Drug: Methylprednisolone Sodium Succinate	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04377503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04377503</a>

Tocilizumab Treatment in Patients With COVID-19	Recruiting	Drug: Tocilizumab	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04363853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04363853</a>
Assessment of Efficacy and Safety of Tocilizumab Compared to Dexamethasone, Associated With Standard Treatments in COVID-19 (+) Patients Hospitalized In Intensive Care in Tunisia	Not yet recruiting	Drug: Tocilizumab Injection Drug: Dexamethasone	Phase 3	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361032</a>
Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019	Recruiting	Drug: Favipiravir Combined With Tocilizumab Drug: Favipiravir Drug: Tocilizumab	Not Applicable	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04310228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04310228</a>
Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19	Recruiting	Drug: Tocilizumab Other: Standard of care Procedure: Continuous renal replacement therapy		Observational	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306705">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306705</a>
Checkpoint Blockade in COVID-19 Pandemic	Recruiting	Drug: Tocilizumab Biological: Pembrolizumab (MK-3475)	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335305">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335305</a>
Tocilizumab for Patients With Cancer and COVID-19 Disease	Not yet recruiting	Biological: Tocilizumab	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370834</a>
Safety and Efficacy of Tocilizumab in Moderate to Severe COVID-19 With Inflammatory Markers	Recruiting	Drug: Tocilizumab	Phase 3	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04403685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04403685</a>
Tocilizumab for SARS-CoV2 (COVID-19) Severe Pneumonitis	Active, not recruiting	Drug: Tocilizumab	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04315480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04315480</a>
Prospective Study in Patients With Advanced or Metastatic Cancer and SARS-CoV-2 Infection	Recruiting	Drug: Chloroquine analog (GNS651) Drug: Nivolumab Drug: Tocilizumab Other: Standard of care	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04333914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04333914</a>
Tocilizumab for the Treatment of Cytokine Release Syndrome in Patients With COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection)	Recruiting	Other: Best Practice Biological: Tocilizumab	Phase 3	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361552</a>
Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs	Recruiting	Other: Usual Care Drug: Anakinra Drug: Siltuximab Drug: Tocilizumab	Phase 3	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330638</a>
Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy	Recruiting	Drug: Lopinavir-Ritonavir Drug: Corticosteroid Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin Biological: Convalescent plasma Drug: Tocilizumab	Phase 2 Phase 3	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381936</a>
CORIMUNO-19 - Tocilizumab Trial - TOCI (CORIMUNO-TOCI)	Active, not recruiting	Drug: Tocilizumab	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04331808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04331808</a>
Anti-il6 Treatment of Serious COVID-19 Disease With Threatening Respiratory Failure	Recruiting	Drug: RoActemra iv Drug: RoActemra sc Drug: Kevzara sc Other: Standard medical care	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322773</a>
Low Dose Anti-inflammatory Radiotherapy for the Treatment of Pneumonia by COVID-19	Recruiting	Radiation: Low-dose radiotherapy Drug: Hydroxychloroquine Sulfate Drug: Ritonavir/lopinavir Drug: Tocilizumab Injection [Actemra] Drug: Azithromycin Drug: Corticosteroid Drug: Low molecular weight heparin Device: Oxygen supply	Not Applicable	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380818">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380818</a>
Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community- Acquired Pneumonia	Recruiting	Drug: Fixed-duration Hydrocortisone Drug: Shock-dependent hydrocortisone Drug: Ceftriaxone Drug: Moxifloxacin or Levofloxacin Drug: Piperacillin-tazobactam Drug: Ceftaroline Drug:	Phase 4	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735707</a>



		Amoxicillin-clavulanate Drug: Macrolide administered for 3-5 days Drug: Macrolide administered for up to 14 days Drug: Five-days oseltamivir Drug: Ten-days oseltamivir Drug: Lopinavir/ritonavir Drug: Hydroxychloroquine Drug: Hydroxychloroquine + lopinavir/ritonavir Drug: Interferon- $\alpha$ 1a Drug: Anakinra Drug: Fixed-duration higher dose Hydrocortisone Drug: Tocilizumab Drug: Sarilumab			
Plasma Exchange in Patients With COVID-19 Disease and Invasive Mechanical Ventilation: a Randomized Controlled Trial	Recruiting	Biological: Plasma exchange Drug: Standar medical treatment	Phase 2	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04374539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04374539</a>
The Fleming [FMTVDM] Directed CoVid-19 Treatment Protocol	Enrolling by invitation	Drug: Hydroxychloroquine, Azithromycin Drug: Hydroxychloroquine, Doxycycline Drug: Hydroxychloroquine, Clindamycin Drug: Hydroxychloroquine, Clindamycin, Primaquine - low dose. Drug: Hydroxychloroquine, Clindamycin, Primaquine - high dose. Drug: Remdesivir Drug: Tocilizumab Drug: Methylprednisolone Drug: Interferon-Alpha2B Drug: Losartan Drug: Convalescent Serum	Phase 2 Phase 3	Interventional	
Ultra Low Doses of Therapy With Radiation Applied to COVID-19	Recruiting	Radiation: Ultra-Low-dose radiotherapy Device: ventilatory support with oxygen therapy Drug: Lopinavir/ritonavir Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin Drug: Piperacillin/tazobactam Drug: Low molecular weight heparin Drug: Corticosteroid injection Drug: Tocilizumab	Not Applicable	Interventional	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394182</a>

Fuente: consulta en Clinical Trials el 9 de junio de 2020.

### Aspectos Farmacológicos del tocilizumab

- El tocilizumab tiene aprobación de la FDA para tratamiento en pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más con el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o que pone en peligro la vida inducida por células T del receptor de antígeno quimérico. (FDA, 2020)

<b>Síndrome de liberación de citoquinas</b>	
Dosis recomendada intravenosa de Tocilizumab	
Pacientes de menos de 30 Kg	12 mg por Kg
Pacientes de más de 30 Kg	8 mg por Kg
sólo o en combinación con corticosteroides	

Fuente: tomado de FDA (2020)

- Si no se produce una mejora clínica de los signos y síntomas del SLC después de la primera dosis, se pueden administrar hasta 3 dosis adicionales de Tocilizumab. El intervalo entre dosis

- consecutivas debe ser de al menos 8 horas. No se recomiendan dosis superiores a 800 mg para perfusión en pacientes con SLC.(EMA, 2018)
- Los pacientes con SLC grave o potencialmente mortal presentan con frecuencia citopenias o elevaciones de ALT o AST debido a la neoplasia subyacente, que precede a la quimioterapia productora de linfopenia o al SLC.(EMA, 2018)
  - Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o (p. ej., metilprednisolona, dexametasona, (con la posibilidad de padecer el síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales), atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ), el efecto de tocilizumab sobre la actividad del enzima CYP450 podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento (EMA, 2018).
  - Los médicos deben estar atentos a síntomas potencialmente indicativos de trastornos desmielinizantes centrales de nueva aparición. Actualmente, se desconocen las posibilidades de que se produzca una desmielinización central con tocilizumab.(AEPED, 2020).
  - No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con tocilizumab. El intervalo entre la iniciación del tratamiento con tocilizumab y la administración de vacunas vivas debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores. (AEPED, 2020).

### Aspectos regulatorios

1. Tocilizumab en sus presentaciones disponibles en el país, tiene indicación INVIMA para (textualmente): Utilizarlo, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato. Resolución 2015040356 de 6 de Octubre de 2015.

De acuerdo con lo anterior, los aspectos regulatorios en Colombia son:

1. El acta 38 de 2006 del INVIMA establece que el término “*off label*” o “*fuera de etiqueta*” corresponde a una indicación del medicamento no aceptada ya que corresponde a un uso diferente al aprobado por INVIMA y por tal razón su utilización es aceptada si está debidamente sustentado con estudios clínicos adecuadamente realizados.
2. La Resolución 1885/2018 establece el proceso para los usos no incluidos en el registro sanitario (UNIRS) los cuales deben ser solicitados ante el INVIMA por parte de sociedades científicas con el respectivo respaldo de Evidencia clínica de lo contrario se consideran intervenciones cuestionables que en términos generales se recomienda evitarlas.
3. El medicamento **no cuenta con indicación INVIMA para el manejo de infección por SARS CoV 2 COVID 19**, por ende, su uso para esta indicación se considera **no autorizado**

**por esta entidad competente.** Así mismo no se encuentra este medicamento dentro del listado **UNIRS** de INVIMA del 24 de abril de 2020.

### **Conclusiones**

1. Se dispone de evidencia con alto riesgo de sesgo y baja calidad para considerar que el tolicizumab tiene potencial como tratamiento en pacientes hospitalizados con COVID 19. Adicionalmente se asocia a eventos adversos relevantes.
2. Tocilizumab se ha utilizado para tratar el síndrome de liberación de citoquinas debido a la terapia con células CAR-T, no obstante, en el contexto de infección por SARS CoV2/COVID-19 es experimental y no existen datos concluyentes de seguridad y eficacia.
3. Existe heterogeneidad de criterios para el diagnóstico de Síndrome de Tormenta de Citoquinas asociada a COVID-19, lo cual limita el análisis de desenlaces.
4. Con los datos disponibles, se considera que el uso de este medicamento para pacientes con COVID 19 no es seguro y eficaz (uso off label) y de acuerdo con la normatividad vigente no es posible proceder a su dispensación. Por lo cual, se recomienda su uso en el contexto de ensayos clínicos para establecer si los beneficios superan los daños del tratamiento.

### **Recomendaciones para los profesionales de la salud:**

1. El uso de tolicizumab en el manejo del COVID-19 no tiene evidencia de calidad suficiente que permita recomendar su uso, excepto en el escenario de ensayos clínicos aprobados por los comités de investigación y ética de Keralty.
2. Dada la situación epidemiológica en Colombia y el incremento de pacientes con infección por SARS CoV2/COVID-19 que requieren manejo en cuidado crítico, se considera que los casos sospechosos de Síndrome de Tormenta de Citoquinas o de comportamiento progresivo y severo se presentarán en la Junta de Casos Complejos de la Comisión Global de Cuidado Crítico para definir en consenso su manejo de soporte.

### **Recomendaciones para la actualización:**

1. A partir del proceso sistemático de escaneo de horizonte se identificará nueva evidencia científica, según lo cual se procederá a su análisis de calidad y a las modificaciones de las recomendaciones cuando fuese pertinente. Por su parte, se realizará la gestión necesaria para su inclusión en el listado UNIRS a través del proceso establecido por el INVIMA.

### **Recomendaciones para comunidad:**

1. El tolicizumab es un medicamento con riesgo de toxicidad y sólo puede usarse bajo indicación médica estricta.

### **Búsqueda**

Search: tolicizumab covid-19 Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews ("tolilizumab"[Supplementary Concept] OR "tolilizumab"[All Fields]) AND (((((((("covid 19"[All Fields] OR "covid 2019"[All Fields]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields]) OR "2019 ncov"[All Fields]) OR "sars cov 2"[All Fields]) OR "2019ncov"[All Fields]) OR

("wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12/1:2019/12/31[Date - Publication] OR 2020/1/1:2020/12/31[Date - Publication])

## Bibliografía:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2020). Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Consultado el 9 de junio de 2020 en <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%919119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
2. Agencia Española de Pediatría (AEPED). (2020). Tocilizumab: precauciones. Consultado el 8 de junio de 2020 en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/tocilizumab>
3. Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M. M., Derde, L., Dzierba, A., Du, B., Aboodi, M., Wunsch, H., Cecconi, M., Koh, Y., Chertow, D. S., Maitland, K., Alshamsi, F., Belley-Cote, E., Greco, M., ... Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive care medicine*, 46(5), 854–887. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
4. Antwi-Amoabeng, D., Kanji, Z., Ford, B., Beutler, B. D., Riddle, M. S., & Siddiqui, F. (2020). Clinical Outcomes in COVID-19 Patients Treated with Tocilizumab: An Individual Patient Data Systematic Review. *Journal of medical virology*, 10.1002/jmv.26038. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.26038>
5. Ascierto PA, Fox BA, Urba WJ, et al. (2020). Insights from immuno-oncology: the Society for Immunotherapy of Cancer Statement on access to IL-6-targeting therapies for COVID-19. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020;8:e000878. doi: 10.1136/jitc-2020-000878
6. Bhimraj, A., Morgan, R. L., Shumaker, A. H., Lavergne, V., Baden, L., Cheng, V. C., Edwards, K. M., Gandhi, R., Muller, W. J., O'Horo, J. C., Shoham, S., Murad, M. H., Mustafa, R. A., Sultan, S., & Falck-Ytter, Y. (2020). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa478. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
7. Cellina, M., Orsi, M., Bombaci, F., Sala, M., Marino, P., & Oliva, G. (2020). Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagnostic and interventional imaging*, 101(5), 323–324. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.010>
8. Chau, V. Q., Oliveros, E., Mahmood, K., Singhvi, A., Lala, A., Moss, N., Gidwani, U., Mancini, D. M., Pinney, S. P., & Parikh, A. (2020). The Imperfect Cytokine Storm: Severe COVID-19 with ARDS in Patient on Durable LVAD Support. *JACC. Case reports*, 10.1016/j.jaccas.2020.04.001. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.001>
9. Chen, L., Liu, H. G., Liu, W., Liu, J., Liu, K., Shang, J., Deng, Y., & Wei, S. (2020). Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases, 43(0), E005. Advance online publication. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005>

10. Chen, L., Liu, H. G., Liu, W., Liu, J., Liu, K., Shang, J., Deng, Y., & Wei, S. (2020). Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases, 43(0), E005. Advance online publication. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005>
11. China National Health Commission, ( 2020). Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition).
12. Coomes, E., Haghbayan, H. (2020). Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv. 2020:2020.03.30.20048058.
13. De Luna, G., Habibi, A., Deux, J. F., Colard, M., Pham Hung d'Alexandry d'Orengiani, A. L., Schlemmer, F., Joher, N., Kassasseya, C., Pawlotsky, J. M., Ourghanlian, C., Michel, M., Mekontso-Dessap, A., & Bartolucci, P. (2020). Rapid and severe Covid-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully treated with tocilizumab. American journal of hematology, 10.1002/ajh.25833. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ajh.25833>
14. Di Giambenedetto, S., Ciccullo, A., Borghetti, A., Gambassi, G., Landi, F., Visconti, E., Zileri Dal Verme, L., Bernabei, R., Tamburrini, E., Cauda, R., Gasbarrini, A., & GEMELLI AGAINST COVID-19 group (Members are listed in the Acknowledgments section) (2020). Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection. Journal of medical virology, 10.1002/jmv.25897. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.25897>
15. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T Cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).(2020). medRxiv. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20024364>.
16. England, J. T., Abdulla, A., Biggs, C. M., Lee, A., Hay, K. A., Hoiland, R. L., Wellington, C. L., Sekhon, M., Jamal, S., Shojania, K., & Chen, L. (2020). Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood reviews*, 100707. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707>
17. European Medicine Agency (EMA). (2018). Ficha técnica o resumen de las características del producto RoActemra (Tocilizumab). Consultado el 8 de junio de 2020 en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf)
18. Ferrey, A. J., Choi, G., Hanna, R. M., Chang, Y., Tantisattamo, E., Ivaturi, K., Park, E., Nguyen, L., Wang, B., Tonthat, S., Rhee, C. M., Reddy, U., Lau, W. L., Huang, S. S., Gohil, S., Amin, A. N., Hsieh, L., Cheng, T. T., Lee, R. A., & Kalantar-Zadeh, K. (2020). A Case of Novel Coronavirus Disease 19 in a Chronic Hemodialysis Patient Presenting with Gastroenteritis and Developing Severe Pulmonary Disease. *American journal of nephrology*, 51(5), 337–342. <https://doi.org/10.1159/000507417>
19. Food and Drugs Administration (FDA). (2017). ACTEMRA (tocilizumab). Consultado el 8 de junio de 2020 en [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf)
20. García Roche, A., Díaz Lagares, C., Élez, E., & Ferrer Roca, R. (2019). Cytokine release syndrome. Reviewing a new entity in the intensive care unit. *Medicina intensiva*, 43(8), 480–488. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.01.009>
21. Gonzalez L, García Martí S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Ciapponi A. (2020). Tocilizumab en infección por COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 766, Buenos Aires, Argentina. 24 de abril de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)
22. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ...

- Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
23. Huang, Y., Tu, M., Wang, S., Chen, S., Zhou, W., Chen, D., Zhou, L., Wang, M., Zhao, Y., Zeng, W., Huang, Q., Xu, H., Liu, Z., & Guo, L. (2020). Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis. *Travel medicine and infectious disease*, 101606. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101606>
24. Johns Hopkins Medical Institution. (2020). JHMI Clinical Guidance for Available Pharmacologic Therapies for COVID-19 Updated April 07. Consultado el 8 de Junio de 2020 en [https://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub?cmd=repview&type=479-1129&name=5\\_538747\\_PDF](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub?cmd=repview&type=479-1129&name=5_538747_PDF)
25. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). (2020). Réponse rapide INESSS - COVID-19 et biothérapies dirigées contre l'interleukine 6 ou son récepteur. Consultado el 8 de junio de 2020 en [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_Anti-IL-6.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Anti-IL-6.pdf)
26. Le, R. Q., Li, L., Yuan, W., Shord, S. S., Nie, L., Habtemariam, B. A., Przepiorka, D., Farrell, A. T., & Pazdur, R. (2018). FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *The oncologist*, 23(8), 943–947. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0028>
27. Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., Grupp, S. A., & Mackall, C. L. (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, 124(2), 188–195. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>
28. Leisman, D. E., Deutschman, C. S., & Legrand, M. (2020). Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive care medicine*, 1–4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06059-6>
29. Lui T, Zhang J, Yang Y, et al. (2020). The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>.
30. Luo, P., Liu, Y., Qiu, L., Liu, X., Liu, D., & Li, J. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *Journal of medical virology*, 10.1002/jmv.25801. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
31. Michigan Medicine, University of Michigan. (2020). Inpatient guidance for treatment of COVID-19 in adults and children. Consultado el 8 de Junio de 2020 en [http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult\\_guidelines/COVID-19-treatment.pdf](http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf)
32. Michot, J. M., Albiges, L., Chaput, N., Saada, V., Pommeret, F., Griscelli, F., Balleyguier, C., Besse, B., Marabelle, A., Netzer, F., Merad, M., Robert, C., Barlesi, F., Gachot, B., & Stoclin, A. (2020). Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, S0923-7534(20)36387-0. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>
33. Mihai, C., Dobrota, R., Schröder, M., Garaiman, A., Jordan, S., Becker, M. O., Maurer, B., & Distler, O. (2020). COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(5), 668–669. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442>
34. Ministry of Health of Singapore. (2020). Clinical evidence Summary: should we use IL-6 Inhibitor for COVID-19?. Consultado el 8 de Junio de 2020 en

- [https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider5/clinical-evidence-summaries/il-6-inhibitors-for-covid-19-\(updated-1-june-2020\).pdf](https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider5/clinical-evidence-summaries/il-6-inhibitors-for-covid-19-(updated-1-june-2020).pdf)
35. Morena, V., Milazzo, L., Oreni, L., Bestetti, G., Fossali, T., Bassoli, C., Torre, A., Cossu, M. V., Minari, C., Ballone, E., Perotti, A., Mileto, D., Niero, F., Merli, S., Foschi, A., Vimercati, S., Rizzardini, G., Sollima, S., Bradanini, L., Galimberti, L., ... Corbellino, M. (2020). Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *European journal of internal medicine*, 76, 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.011>
  36. Morrison, A. R., Johnson, J. M., Ramesh, M., Bradley, P., Jennings, J., & Smith, Z. R. (2020). Acute hypertriglyceridemia in patients with COVID-19 receiving tocilizumab. *Journal of medical virology*, 10.1002/jmv.25907. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.25907>
  37. National Institutes of Health. (2020). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Consultado el 8 de Junio de 2020 en <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
  38. Neelapu, S. S., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, F. L., Komanduri, K. V., Lin, Y., Jain, N., Daver, N., Westin, J., Gulbis, A. M., Loghin, M. E., de Groot, J. F., Adkins, S., Davis, S. E., Rezvani, K., Hwu, P., & Shpall, E. J. (2018). Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nature reviews. Clinical oncology*, 15(1), 47–62. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>
  39. Panamerican health Organization. PAHO. (2020) Ongoing living update of potential COVID-19 therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Consultado el 18 de junio de 2020 en <https://www.paho.org/en/file/66960/download?token=VV0vtH9I>
  40. Porter, D., Frey, N., Wood, P. A., Weng, Y., & Grupp, S. A. (2018). Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *Journal of hematology & oncology*, 11(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0571-y>
  41. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa248. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
  42. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 46(5), 846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
  43. Sciascia, S., Aprà, F., Baffa, A., Baldovino, S., Boaro, D., Boero, R., Bonora, S., Calcagno, A., Cecchi, I., Cinnirella, G., Converso, M., Cozzi, M., Crosasso, P., De Iaco, F., Di Perri, G., Eandi, M., Fenoglio, R., Giusti, M., Imperiale, D., Imperiale, G., ... Rossi, D. (2020). Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clinical and experimental rheumatology*, 38(3), 529–532.
  44. Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., Subklewe, M., Stemmler, H. J., Schlößer, H. A., Schlaak, M., Kochanek, M., Böll, B., & von Bergwelt-Baildon, M. S. (2018). Cytokine release syndrome. *Journal for immunotherapy of cancer*, 6(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>
  45. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali Sezione Regione Lombardia.(2020). Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVI-19 Edizione 2.0, 13 marzo 2020.
  46. Toniati, P., Piva, S., Cattalini, M., Garrafa, E., Regola, F., Castelli, F., Franceschini, F., Airò, P., Bazzani, C., Beindorf, E. A., Berlendis, M., Bezzi, M., Bossini, N., Castellano, M., Cattaneo, S., Cavazzana, I., Contessi, G. B., Crippa, M., Delbarba, A., De Peri, E., ...

- Latronico, N. (2020). Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmunity reviews*, 19(7), 102568. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>
47. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, e200994. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
48. Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., Zhou, Y., Zheng, X., Yang, Y., Li, X., Zhang, X., Pan, A., & Wei, H. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(20), 10970–10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
49. Zhang, C., Wu, Z., Li, J. W., Zhao, H., & Wang, G. Q. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
50. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis [published online ahead of print, 2020 May 29]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26085. doi:10.1002/jmv.26085
51. Zhu, W., Xie, K., Lu, H., Xu, L., Zhou, S., & Fang, S. (2020). Initial clinical features of suspected coronavirus disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *Journal of medical virology*, 10.1002/jmv.25763. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.25763>