REVISIÓN RÁPIDA

Uso del tocilizumab en pacientes con COVID-19

Elaborado: Catalina Orozco González – Analista Gestión del Conocimiento

Revisado: Natalia Duque Zapata – Coordinadora Gestión del Conocimiento

Introducción

El coronavirus 2019 (COVID-19) ha afectado al mundo de manera devastadora desde diciembre de 2019. El virus causante, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha adquirido variaciones de su forma original por lo que ahora tiene una gran infectividad que a menudo puede ser fatal, causando síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e insuficiencia orgánica múltiple, que han sido las complicaciones más devastadoras del SARS-CoV-2, responsables del mayor número de muertes. El curso grave de la enfermedad es causado por el denominado "síndrome de liberación de citocinas (SRC)", que es una alteración hiperinflamatoria sistémica no controlada, causada por el exceso de citocinas, que conduce a insuficiencia multiorgánica e incluso la muerte (1). A pesar de la emergencia global de la enfermedad, en este momento, no existen terapias aprobadas para el manejo de la enfermedad (2).

El SRC en su forma grave, es un síndrome inflamatorio sistémico agudo que amenaza la vida y se caracteriza por daño multiorgánico y fiebre. Se ha encontrado que tiene un papel central en el desarrollo de SDRA después de la infección por SARS-CoV-2, y se ha demostrado que la interleucina 6 (IL-6) desempeña un papel clave en el SRC inducido por COVID-19, dado que se han observado niveles elevados en estos pacientes de IL-6 (2).

Una variedad de citocinas, incluida la familia IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral α (TNF-α) e interferón gamma (IFN-γ), están involucradas en el desarrollo del SRC, pero difieren según la enfermedad, por lo que es importante destacar que,

incluso si los síntomas clínicos causados por un SRC muestran un patrón común, el tratamiento debe individualizarse porque el grado en que cada citocina contribuye al desarrollo de la enfermedad varía en cada individuo, se ha descubierto que la leucocitopenia, en particular la linfopenia, es un hallazgo típico en SRC y se asocia con la gravedad de la misma (1).

A pesar de que se han introducido varios tratamientos para mitigar el SRC, hasta la fecha no se han emitido recomendaciones de tratamiento concretas para COVID-19; sin embargo, estudios recientes, han mostrado un potencial prometedor para el tratamiento de COVID-19 con el bloqueos específico de citocinas, como la IL-1 e IL-6 (como tocilizumab, sarilumab y siltuximab) o la vía de la Janus quinasa (JAK) (1).

SRC en COVID-19 severo: el rápido deterioro clínico y el alto riesgo de mortalidad por COVID-19 grave podrían estar relacionados con el SRC. Un estudio mostró que los niveles sanguíneos de varias citocinas, como IL-1ß, IFN-γ, proteína 10 inducida por IFN-γ (IP10) y proteína quimio atrayente de monocitos 1 (MCP1), estaban elevados en COVID-19. Además, los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) tenían niveles más altos de citocinas de IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), IP10, MCP1, proteína inflamatoria de macrófagos 1-α, y TNF-α que aquellos que no requerían tratamiento en UCI. Otro estudio mostró que la IL-6 estaba más elevada en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes de COVID-19, lo que sugiere que la mortalidad por COVID-19 podría deberse a una tormenta de citocinas que es activada por el virus (1).

La IL-6 es citocina proinflamatoria que tiene efectos pleiotrópicos, es inducida por infección o lesión tisular y rápidamente provoca reacciones agudas para minimizarlas. La IL-6 promueve la producción de diversas proteínas de fase aguda en los hepatocitos e induce la diferenciación de las células inmunes, como las células B y T, además, participa en el metabolismo del hierro regulando la hepcidina para hacer que un microambiente sea prohibitivo contra las infecciones; por lo que la IL-6 desempeña un importante papel en la preparación de las respuestas inflamatorias y en la activación de la inmunidad adaptativa contra infecciones o lesiones (1,2).

El estudio de Wenjun et al. mostró que 11 pacientes críticamente enfermos tenían un aumento significativo de IL-6 como un indicador temprano de reacciones similares a SRC en neumonía por COVID-19. El 72,7% de los pacientes presentaba características similares al SRC como fiebre, inflamación pulmonar, aumento de IL-6 y disfunción multiorgánica. Otro estudio en pacientes con COVID-19 encontró que los niveles altos de IL-6 están asociados con la gravedad de la neumonía. Además, un estudio multicéntrico retrospectivo de 150 pacientes con neumonía COVID-19 mostró que niveles elevados de factores inflamatorios como la ferritina ($p < 0,001$) y la IL-6 ($p < 0,0001$) en la sangre son predictores de mortalidad y que los altos niveles de IL-6 pueden predecir el riesgo de requerimiento de ventilación mecánica (1,2).

El tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une a las formas solubles y unidas a la membrana del receptor de IL-6. Las indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras de medicamentos para TCZ incluyen artritis reumatoide (AR), artritis idiopática juvenil sistémica, artritis idiopática juvenil poliarticular, arteritis de células gigantes, además, se utiliza en el tratamiento del SRC grave debido a la terapia de “engager” de células T bi-específicas (BiTE) y en síndrome de liberación de citocinas después de la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) (2).

Se están probando dos inhibidores de IL-6 en el tratamiento de COVID-19. En unas pocas series de casos, sarilumab y TCZ han mostrado efectos beneficiosos para reducir la gravedad y la mortalidad por COVID-19. Actualmente, los datos sobre el uso de TCZ en COVID-19 son limitados.

Potencial uso de TCZ y eficacia en COVID-19 según datos publicados

Un estudio de cohorte retrospectivo de 1.351 pacientes con COVID-19 y neumonía, mostró que TCZ redujo significativamente el riesgo de ventilación mecánica o muerte (2,3).

En un estudio observacional de 154 pacientes que requerían ventilación mecánica, TCZ redujo el riesgo de muerte en un 45%. Sin embargo, este estudio también

mostró que, con TCZ, el riesgo de sobreinfección aumentó significativamente. Aunque se requieren ensayos clínicos para validar estos efectos clínicos, las perspectivas para estos fármacos en el tratamiento del COVID-19 parecen ser alentadoras (2,4).

Una serie de casos retrospectiva, en 21 pacientes chinos con COVID-19, 19% en estado crítico (necesidad de ventilación mecánica o soporte en UCI) y 81% grave (incluyó a pacientes con taquipnea y/o insuficiencia respiratoria). La edad media de los pacientes fue de 56,8 ± 16,5 años y el 85,7% eran varones. El nivel medio de IL-6 fue 132,4 ± 278,5 pg/ml. Todos los pacientes recibieron atención estándar que incluía lopinavir, metilprednisolona, otros analgésicos y oxigenoterapia. Además de la atención estándar, todos los pacientes recibieron una dosis única de 400 mg de TCZ intravenoso, tres pacientes recibieron una segunda administración de 400 mg de TCZ con un intervalo de 12 horas. Los resultados mostraron una mejoría inmediata de los síntomas, en el 91% de los pacientes se produjo cambios en la opacidad en vidrio esmerilado de la tomografía e hipoxemia después de la administración de TCZ. La fiebre de los pacientes mejoró por completo en las 24 horas posteriores a la administración de TCZ. El nivel medio de proteína C reactiva (PCR) disminuyó de 75,1 ± 66,8 mg/ml a 2,72 ± 3,6 mg/ml el día 5 después del tratamiento. Además, las saturaciones de oxígeno de los pacientes mejoraron de manera estadísticamente significativa dentro de los cinco días posteriores al tratamiento. Uno de los pacientes dejo de necesitar oxígeno suplementario; 15 disminuyeron el soporte de oxígeno; uno inició el proceso de destete del ventilador y dos fueron extubados. Finalmente, 19 pacientes fueron dados de alta y 2 se encontraban en condición estable en el hospital al finalizar el estudio (2,5).

En China, se realizó otra serie de casos retrospectiva de 15 pacientes con COVID-19 moderadamente enfermos (13,3%), gravemente enfermos (40%) y críticamente enfermos (46,7%). La mediana de edad de los pacientes era de 73 años, y el 75% eran hombres. Las comorbilidades incluyeron diabetes mellitus, hipertensión y accidente cerebrovascular previo en 27%, 60% y 20%, respectivamente. A todos los pacientes se les administró al menos una dosis de TCZ (80 a 600 mg) solo en el

47%, o en combinación con metilprednisolona en el 53%. El 33% de los pacientes recibieron dosis posteriores de TCZ. Al séptimo día después del tratamiento, el 67% de los pacientes estaban clínicamente estables, el 13% tenía deterioro de su enfermedad y el 20% murió. Los niveles basales de IL-6 oscilaron entre 16,4 y 627,1 pg/ml. Se observó un leve aumento de 74,8 pg/ml (rango -0,8 a 175,6) en el nivel medio de IL-6 después de la administración de TCZ en diez pacientes clínicamente estables, mientras que los 5 pacientes restantes experimentaron un aumento de 3581,2 pg/ml (rango 591,9 a 4983,6); sin embargo, los niveles de PCR disminuyeron rápidamente y de manera significativa de 126,9 mg/L (rango 10,7 a 257,9) a 11,2 mg/L (rango 0,02 a 113,7) después de la administración de TCZ (p <0,01), lo que concuerda con el hecho de que la PCR es un marcador sustituto apropiado para los niveles de TCZ y la actividad biológica de IL-6 (2,6).

En una serie de casos prospectiva, multicéntrica, se incluyeron 63 pacientes con COVID-19 grave. La edad media y desviación estándar de los pacientes fue de 62,0 ± 12,5 años y el 88,8% eran varones. Se confirmó el diagnóstico de COVID-19 por reacción en cadena de la polimerasa, adicionalmente los pacientes presentaban compromiso pulmonar (saturación de oxígeno <93% o PaO2/FiO2 <300 mm Hg) y al menos tres de los siguientes criterios: lactato deshidrogenasa (LDH) >2 veces el límite superior normal, ferritina >1000 mg/L, Dímero D >10 y PCR >10 veces los valores normales. Los parámetros clínicos y de laboratorio se evaluaron al inicio del estudio y durante 14 días después del tratamiento. Entre 63 pacientes, 34 pacientes recibieron TCZ intravenoso (8 mg/kg) y 29 recibieron TCZ subcutáneo (324 mg), según la disponibilidad del fármaco. Además, todos los pacientes menos uno, recibieron una dosis adicional del fármaco dentro de las 24 horas. La tasa de mortalidad fue del 11% y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la vía de administración. Al ingreso, 25 pacientes tenían fiebre, que se resolvió en 24 pacientes dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento. Además, la PaO2/FiO2 mmHg mejoró durante el período de seguimiento (línea de base: 152 ± 53; día 7: 283,73 ± 115,9, día 14: 302,2 ± 126, p <0,05). Además, mejoraron los niveles de PCR, ferritina, dímero D y recuento de linfocitos; sin embargo, no se observaron cambios significativos en los niveles de LDH. En particular, el nivel basal

medio de dímero D fue un predictor de muerte (HR 5,01; IC95%: 1,04-29,17). Finalmente, los resultados mostraron que TCZ redujo la probabilidad de mortalidad dentro de los seis días de tratamiento (HR 2,2, IC95%: 1,3 a 6,7, p <0,05) (2,7).

Eficacia de TCZ en pacientes hospitalizados con COVID-19

Stone et al, realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, con estados hiperinflamatorios y al menos dos de los siguientes signos: fiebre (temperatura corporal >38ºC), infiltrados pulmonares o la necesidad de oxígeno suplementario para mantener una saturación de oxígeno superior al 92%. Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 para recibir atención estándar más una dosis única de TCZ (8 mg/kg) o placebo. El resultado primario fue la intubación o la muerte. Los resultados secundarios de eficacia fueron el empeoramiento clínico y la interrupción del oxígeno suplementario entre los pacientes que lo habían estado recibiendo al inicio del estudio, ambos resultados fueron evaluados en análisis de tiempo transcurrido hasta el evento (8).

Se incluyeron 243 pacientes; 141 (58%) eran hombres y 102 (42%) eran mujeres. La mediana de edad fue 59,8 años (RIC 21,7 a 85,4) y el 45% de los pacientes eran hispanos o latinos. El riesgo de intubación o muerte en el grupo de TCZ en comparación con el grupo de placebo fue de 0,83 (IC 95% 0,38 a 1,81; p= 0,64), y el riesgo de empeoramiento de la enfermedad fue de 1,11 (IC95% 0,59 a 2,10; p= 0,73). A los 14 días, el 18% de los pacientes del grupo de TCZ y el 15% de los pacientes del grupo de placebo habían tenido un empeoramiento de la enfermedad. La mediana del tiempo hasta la interrupción del oxígeno suplementario fue de 5 días (IC95% 3,8 a 7,6) en el grupo de TCZ y de 4,9 días (IC del 95% 3,8 a 7,8) en el grupo de placebo (p= 0,69). A los 14 días, el 24,6% de los pacientes del grupo de TCZ y el 21,2% de los pacientes del grupo de placebo seguían recibiendo oxígeno suplementario. Los pacientes que recibieron TCZ tuvieron menos infecciones graves que los pacientes que recibieron placebo (8).

El TCZ no fue eficaz para prevenir la intubación o la muerte en pacientes hospitalizados Covid-19 moderado. Sin embargo, no se pueden descartar algunos beneficios o daños porque los IC para las comparaciones de eficacia fueron amplios. Estos datos no apoyan el concepto de que el bloqueo temprano del receptor de IL-6 sea una estrategia de tratamiento eficaz en pacientes con Covid-19 moderado hospitalizados. La hipótesis subyacente de este ensayo fue que el bloqueo del receptor de IL-6 en pacientes con enfermedad que aún no habían requerido intubación, interrumpiría la tormenta de citocinas asociada con Covid-19, previniendo así las consecuencias más graves de la enfermedad. Los resultados de este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo indicaron que esta intervención no tuvo un efecto significativo sobre el riesgo de intubación o muerte, sobre el empeoramiento de la enfermedad, el tiempo para la interrupción del oxígeno suplementario o sobre cualquiera de los resultados de eficacia, por lo que no se encontró ninguna eficacia del bloqueo del receptor de interleucina-6 para el tratamiento de pacientes hospitalizados con Covid-19 moderado (8).

Revisión sistemática: Justificación y evidencia sobre el uso de TCZ en COVID-19.

Cortegiani et al., evaluaron 13 estudios clínicos publicados y 15 estudios clínicos preimpresos (es decir, antes de la revisión por pares), que evaluaron respectivamente 1396 y 4380 pacientes, para un total de 5776 pacientes. Sólo tres artículos revisados por pares y cinco prepublicaciones fueron estudios multicéntricos. Trece estudios incluyeron a más de 100 pacientes, pero en estos estudios el número de pacientes que recibieron TCZ no fue grande. Un ensayo publicado incluyó a 112 pacientes, pero solo uno de cada cinco pacientes (n= 21) recibió TCZ. Otro ensayo publicado incluyó a 111 pacientes, de los cuales se trató a menos de la mitad con TCZ (n= 49). Una publicación previa incluyó a 547 pacientes, de los cuales un tercio (n= 134) fueron tratados y otra incluyó a 1229 pacientes, de los cuales 260 recibieron TCZ. Siete de los 13 artículos publicados y seis de las 15 prepublicaciones no presentaron comparación. Diez estudios tenían

un riesgo de sesgo moderado y cinco graves (ROBINS-I); trece estudios se consideraron de "mala calidad". Ninguno de los estudios se evaluó como de bajo riesgo de sesgo (9).

La revisión sistemática muestra que, aunque los datos preclínicos indirectos sugieren una justificación para el uso de TCZ y los estudios observacionales sugieren que el tratamiento con TCZ puede estar asociado con resultados más favorables en comparación con la atención estándar en pacientes con COVID-19 grave o crítico, hasta ahora no se ha realizado ningún ensayo clínico aleatorizado con respecto a la eficacia o la seguridad de TCZ en el contexto de COVID-19 grave o crítico (9).

Los efectos de TCZ contra el estado proinflamatorio y procoagulante relacionado con IL-6 explican parcialmente su papel potencial en COVID-19. Sin embargo, vale la pena recordar que todavía no existe evidencia de que la supresión de la respuesta inflamatoria fisiológica al virus sea realmente beneficiosa (9).

Varios estudios observacionales han examinado si TCZ tiene algún efecto en pacientes con COVID-19. Aunque muchos de los pacientes incluidos en estos estudios tenían una enfermedad grave o crítica y muchos fueron ingresados en UCI, sacar conclusiones de los hallazgos de estos estudios es un acto de fe, dado que la mayoría tenía muestras pequeñas y un riesgo de sesgo alto o moderado. Los estudios identificados también variaron en la dosificación, y surgieron problemas de disponibilidad de medicamentos en algunos centros, que pueden haber influido tanto en el tamaño de la muestra como en el diseño de los estudios. Con respecto al momento de la administración del fármaco, que podría determinar potencialmente los resultados del tratamiento, un estudio evaluó el efecto de la administración temprana frente a la tardía del fármaco en los resultados, pero la asociación sigue siendo poco clara y poco estudiada. Los autores encontraron que por cada día adicional de retraso desde la admisión hasta la administración de TCZ, las probabilidades de recibir ventilación mecánica aumentan de forma independiente en un 21% (IC del 95%: [1.08, 1.38], p = 0.002) (9).

Los estudios clínicos en pacientes con COVID-19 también han revelado problemas de seguridad. El riesgo de complicaciones por infecciones secundarias no está claro. Entre los estudios con un grupo de comparación, seis encontraron una tasa más alta de infecciones entre los pacientes tratados, en comparación con los no tratados. También se han descrito efectos hepatotóxicos, neutro y/o trombocitopenia y perforación intestinal. Esto es preocupante, sobre todo teniendo en cuenta que los datos de un estudio clínico promovido por la agencia italiana de medicamentos (Agenzia Nazionale del Farmaco - AIFA) no sugieren un beneficio significativo en términos de mortalidad (3,3% frente a 3,2%) o ingreso en UCI (10,0% vs 7,9%) en pacientes que no requirieron soporte respiratorio mecánico, cuando fueron tratados con TCZ vs controles (9).

Revisión sistemática y metaanálisis: Eficacia y seguridad de TCZ en COVID-19 grave y crítico

En este meta-análisis, Rezaei et al., tuvieron como objetivo combinar los resultados de estudios clínicos de diferentes diseños para investigar la eficacia y seguridad de TCZ en pacientes con COVID-19 grave a crítico. Las Directrices de la Comisión Nacional de Salud de China fueron las primeras en incluir TCZ en el plan de tratamiento de los pacientes con COVID-19. El estado de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) no era ni a favor ni en contra de TCZ hasta julio de 2020; sin embargo, los NIH decidieron no recomendar el uso de este medicamento en sus actualizaciones posteriores. Más recientemente, el Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR) del Reino Unido apoyó el uso de TCZ para pacientes con COVID-19 en estado crítico basándose en los resultados del ensayo REMAP-CAP (reducción relativa del 24% en el riesgo de mortalidad) (10).

Se incluyeron 45 estudios comparativos, incluidos cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 25 estudios de cohortes y 16 estudios de casos y controles. En estos estudios participaron un total de 13.189 pacientes, de los cuales 3.999 recibieron TCZ más medidas estándar de cuidado y 9.190 recibieron solo medidas estándar de cuidado. Todos estos estudios evaluaron el efecto de la administración

de TCZ en pacientes con COVID-19 grave y/o crítico. La edad media de los pacientes en los estudios fue de 63,14 ± 5,2 años, y más de la mitad (64%) eran hombres. El tiempo medio de seguimiento fue de 27,7 ± 13,4 días (10).

Este meta-análisis demostró un menor riesgo de mortalidad con el tratamiento con TCZ (RR 0,76 [IC 95% 0,65, 0,89]). El valor del número necesario a tratar de 10 en nuestro análisis sugiere que se evita una muerte por cada 10 pacientes graves o críticamente enfermos tratados con TCZ. Se obtuvieron resultados similares mediante estudios de meta-análisis previos sobre el efecto del tratamiento con TCZ sobre el riesgo de mortalidad de los pacientes con COVID-19: Khan et al., Rubio-Rivas et al., y Kotak et al., informaron un RR de 0,83 [IC 95% 0,72, 0,96], 0,73 [0,57, 0,93] y 0,56 [0,34, 0,92], respectivamente, y Zhao et al., y Sarfraz et al., informaron odds ratios (OR) de 0,44 [IC del 95% 0,36, 0,55] y OR 0,42 [0,26, 0,69], respectivamente, con el tratamiento con TCZ en comparación con la atención estándar (10).

A pesar de los resultados prometedores de estos estudios de meta-análisis, ninguno de los cuatro ECA publicados encontró un efecto beneficioso significativo sobre las tasas de mortalidad del TCZ en pacientes con COVID-19. El meta-análisis de subgrupos de ECA para el riesgo de muerte arrojó un RR de 1,04 [IC 95% 0,73; 1,48]. En consecuencia, estos ensayos no pueden descartar los beneficios o los daños del tratamiento con TCZ en las tasas de mortalidad en casos de COVID-19 grave a crítico. Por lo tanto, se realizó un meta-análisis actualizado combinando los resultados de estudios comparativos de diferentes tipos (ECA, estudios de cohortes y estudios de casos y controles) para proporcionar más conclusiones sobre el impacto del tratamiento con TCZ en los resultados de COVID-19. Además, la comparación de los estudios de un solo brazo con el grupo emparejado sistemáticamente mostró una reducción del 7% en el riesgo de muerte con el tratamiento con TCZ; sin embargo, esta reducción no fue estadísticamente significativa (10).

Con respecto a los resultados secundarios de eficacia, este meta-análisis demostró que el TCZ puede tener algunos efectos beneficiosos sobre el estado de soporte de

oxígeno de los pacientes con COVID-19 en estado grave o crítico, dado que disminuyó la necesidad de ventilación mecánica invasiva con un RR de 0,48 [IC 95% 0,24, 0,97]. Tleyjeh et al., en el meta-análisis de cuatro ECA, informaron un RR agrupado de 0,71 [IC 95% 0,52; 0,96] para el efecto del TCZ sobre la ventilación mecánica. De manera similar, Kotak et al., demostraron un menor riesgo de necesidad de intubación con un RR de 0,34 [IC 95% 0,12, 0,99]; y Aziz et al., informaron tasas más bajas de ventilación mecánica con una diferencia de riesgo de −0,11 [IC 95% −0,19, −0,02] en pacientes con TCZ. En un estudio retrospectivo reciente, Salvati et al., encontraron una mejoría en el gradiente de oxígeno alveolo arterial y en la puntuación radiológica vascular pulmonar en pacientes con COVID-19 grave una semana después del tratamiento con TCZ. Estos datos muestran que TCZ puede tener el potencial de mejorar la perfusión pulmonar en pacientes con COVID-19 grave (10).

Con respecto a la seguridad, casi todos los estudios de meta-análisis publicados no reportan diferencias significativas en la tasa de infecciones clínicamente importantes entre los grupos de TCZ y de atención estándar. De manera similar, en este estudio, no se encontró una asociación significativa entre la administración de TCZ y las infecciones secundarias (RR de 1,24 [IC 95% 0,98, 1,56]) (10).

A pesar de las limitaciones, este estudio respalda la administración de TCZ para disminuir las tasas de mortalidad en pacientes con COVID-19 en estado grave o crítico y mejorar potencialmente los resultados clínicos. Este meta-análisis se vio reforzado por la gran cantidad de estudios que incluían ECA, estudios de cohortes, estudios de casos controlados y estudios no controlados. Todavía se requieren ECA a gran escala para llegar a conclusiones más sólidas (10).

Papel terapéutico del TCZ en la tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2: justificación y evidencia actual

Entre los pacientes que padecen COVID-19, uno de los peores escenarios posibles está representado por el SDRA y la tormenta de citocinas inducida. En este

contexto, la interleucina-6 (IL-6) juega un papel patogénico clave, por lo que es una diana terapéutica adecuada. De hecho, el antagonista del receptor de IL-6 TCZ, ya aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria, se usa a menudo para tratar a pacientes con síntomas graves de COVID-19 y compromiso pulmonar. Por lo tanto, el objetivo de este artículo fue discutir la evidencia actual y las perspectivas futuras, especialmente con respecto a los ensayos en curso que se refieren a la evaluación de los efectos terapéuticos de TCZ en pacientes con infección por SARS-CoV-2 potencialmente mortal (11).

Estudios clínicos que cuestionan el uso de TCZ en pacientes con COVID-19: Después de asignar aleatoriamente a los pacientes hospitalizados con COVID-19 y neumonía moderada o grave a un tratamiento complementario con TCZ (64 sujetos) o solo a la atención habitual (67 sujetos), Hermine et al., encontraron que la terapia anti-IL-6R redujo la necesidad de ventilación mecánica y el riesgo de muerte después de 14 días, pero no cambió la mortalidad el día 28. Un estudio retrospectivo realizado por Okoh et al. en 77 pacientes con COVID-19 mostró que el tratamiento temprano con TCZ mejoró el patrón de oxigenación durante la hospitalización, pero no modificó la supervivencia global. Otra investigación retrospectiva, realizada por Campochiaro et al., en 65 pacientes con COVID-19 gravemente enfermos con estado hiperinflamatorio, indicó que después de 28 días de tratamiento, TCZ no indujo ninguna mejora en los resultados clínicos y la tasa de mortalidad, en comparación con la terapia estándar. Una revisión sistemática reciente publicada por Cortegiani et al., basada en 28 estudios clínicos, sugiere que la evidencia actual con respecto a la eficacia y seguridad de TCZ para el tratamiento con COVID-19 es en gran medida observacional y metodológicamente no confiable. Estas consideraciones corroboran las indicaciones inferidas de una revisión sistemática y metaanálisis previa realizada por Lan et al., quienes examinaron 7 estudios retrospectivos referentes a 592 adultos con COVID-19 grave, subdivididos en 240 sujetos pertenecientes al grupo TCZ, y 352 asignado al brazo de control. La mortalidad por todas las causas fue ligeramente menor en el grupo de TCZ (16,3%), en comparación con el grupo de control (24,1%). Sin embargo, tal diferencia no alcanzó el umbral de significación estadística. Además, la necesidad de ventilación

mecánica y el riesgo de ingreso en la UCI fueron similares en los dos grupos. Por lo tanto, los autores concluyeron que la evidencia actualmente disponible no respalda el uso terapéutico de TCZ en COVID-19, porque este fármaco no parece proporcionar ningún beneficio adicional con respecto a los resultados clínicos (11).

Estudios más recientes que evalúan el uso de TCZ en pacientes con COVID-19: En cuatro publicaciones recientes en el New England Journal of Medicine, se informaron resultados discordantes y surgieron más dudas sobre la eficacia terapéutica de TCZ en pacientes con COVID-19. En el primero, Stone et al., inscribieron en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, 243 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 e hiperinflamación pulmonar; después de 14 días de tratamiento, el TCZ no pudo prevenir ni la intubación ni la muerte en sujetos con enfermedad moderada. El segundo estudio también incluyó a pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19, en los que Salama et al., en 249 participantes tratados con TCZ, así como en 128 sujetos asignados aleatoriamente al grupo de placebo; después de 28 días de tratamiento, TCZ redujo la probabilidad de progresión hacia la ventilación mecánica, pero no prolongó la supervivencia global. El tercer estudio se refiere al ensayo de plataforma adaptativa multifactorial, aleatorizado e integrado para la neumonía adquirida en la comunidad (REMAP-CAP), realizado en pacientes gravemente enfermos con COVID-19 por Gordon et al., quienes asignaron aleatoriamente a 353 pacientes a TCZ, 48 sujetos a otro antagonista del receptor de IL-6 (sarilumab) y 402 participantes para controlar el tratamiento sin incluir inmunomoduladores. En comparación con el grupo de control, tanto el TCZ como el sarilumab aumentaron el número de días sin soporte ventilatorio, así como la supervivencia prolongada a los 90 días. Sin embargo, en el cuarto ensayo (estudio COVACTA) realizado en pacientes con neumonía grave por COVID-19, Rosas et al., no encontró ninguna diferencia con respecto a los resultados analizados en 294 sujetos sometidos a tratamiento con TCZ y en 144 individuos aleatorizados para recibir placebo. En particular, en comparación con placebo, TCZ no mejoró las condiciones clínicas ni la mortalidad a los 28 días. EN la tabla 1 se resumen los principales ensayos clínicos que han evaluado los efectos de TCZ en el tratamiento de pacientes con COVID-19 en estado crítico (11).

Tabla 1. Resumen de los principales estudios que evaluaron TCZ para el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19.

Autores	Dosis	Nro. Pacientes	Principales Resultados
Xu et al. (5)	4-8 mg/kg	21	Mejoría en parámetros clínicos, de laboratorios y radiológicos
Perrone et al. (TOCIVID-19) (12)	8 mg/kg	301	Disminución mortalidad a 30 días
Price et al. (13)	8 mg/kg	239	Disminución de biomarcadores inflamatorios y prolongación de supervivencia
Toniati et al (14)	8 mg/kg	100	Mejoría clínica rápida y prolongada
Eimer et al. (15)	8 mg/kg	29	Disminución de estancia hospitalaria
Potere et al (16)	324 mg	/	Disminución mortalidad
Gutpa et al. (17)	8 mg/kg	3924	Disminución del riesgo de muerte
Hermine et al. (18)	8 mg/kg	64	Sin cambios en la mortalidad a 28 días
Okoh et al. (19)	8 mg/kg	77	Sin cambios en la supervivencia en general
Campochiaro et al. (3)	400 mg	65	No cambios en la mortalidad a 28 días
Stone et al. (8)	8 mg/kg	243	No cambios en el riesgo de intubación y mortalidad a 14 días
Salama et al. (20)	8 mg/kg	389	No cambios en la supervivencia en general
Gordon et al. (REMAP-CAP) (21)	8 mg/kg	353	Prolongación de supervivencia a 90 días
Rosas et al. (COVACTA) (22)	8 mg/kg	294	No cambios en la mortalidad a 28 días
Biran et al. (23)	400 mg	210	Mejoría en la mediana de supervivencia general desde el momento de la admisión

Fuente: Pelaia C, Calabrese C, Garofalo E, Bruni A, Vatrella A, Pelaia G. Therapeutic Role of TCZ in SARS-CoV-2-Induced Cytokine Storm: Rationale and Current Evidence. Int J Mol Sci. 2021 Mar 17;22(6):3059.

A pesar de algunos informes que indican un perfil satisfactorio de seguridad y tolerabilidad, el uso de TCZ se ha asociado con la posible aparición de hipertensión arterial, leucopenia, infecciones graves, trombocitopenia, daño hepático, perforación gastrointestinal, reacciones cutáneas y anafilaxia. Además, también se ha sugerido que TCZ podría causar osteonecrosis de los maxilares. Cabe destacar que en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos se pueden obtener beneficios terapéuticos relevantes al asociar TCZ en tratamientos combinados con corticoides, especialmente en lo que respecta a la prevención de la mortalidad intrahospitalaria por todas las causas. De hecho, el efecto inhibidor de TCZ sobre la

tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2 podría verse potenciado por los corticosteroides, que se sabe que son capaces de suprimir la producción de muchas citocinas y quimiocinas proinflamatorias (11).

No hay duda de que la IL-6 juega un papel fundamental en el desarrollo y amplificación de la agresiva tormenta de citocinas que subyace a la patología de las lesiones pulmonares y sistémicas causadas por el SARS-CoV-2. Por lo tanto, una sólida justificación fisiopatológica y farmacológica respalda el uso de estrategias terapéuticas dirigidas a la IL-6 o su receptor. En este contexto, el bloqueo antagonista del receptor de IL-6 implementado por TCZ aparece como un enfoque muy interesante para el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave. De hecho, en menos de un año, un número relativamente alto de diferentes tipos de ensayos han evaluado los efectos del TCZ. Hasta ahora, el creciente número de estudios que evalúan la eficacia y seguridad de TCZ para el tratamiento de la hiperinflamación, la neumonía grave y el SDRA asociada al SARS-CoV-2 ha arrojado resultados mixtos. Los datos prometedores que sugieren un efecto positivo de TCZ sobre los resultados clínicos, la insuficiencia pulmonar, el riesgo de intubación e incluso la mortalidad se contradicen actualmente con otros informes que indican que el tratamiento anti-IL-6R no puede afectar los parámetros anteriores (11).

Tales discrepancias pueden surgir de respuestas individuales heterogéneas, que probablemente dependan del peso patógeno específico de IL-6 en el escenario complejo de la tormenta de citocinas provocada por el SARS-CoV-2. Por tanto, se puede argumentar que cuando la IL-6 ejerce una función dominante dentro de los mecanismos inmunitarios o inflamatorios que sustentan el COVID-19 grave, el TCZ puede ser bastante eficaz. Por el contrario, se especula que cuando la función de la IL-6 se ve superada por una serie redundante de múltiples citocinas y quimiocinas, la actividad terapéutica potencial de TCZ podría inhibirse y neutralizarse significativamente. Por supuesto, otras causas potenciales de los datos discrepantes mencionados anteriormente podrían incluir tanto los criterios de reclutamiento de pacientes como el momento del tratamiento. Por lo tanto, se

requieren ECA adicionales y más amplios, que deben tener como objetivo comprender si se pueden identificar biomarcadores adecuados y confiables para predecir la sensibilidad a TCZ, así como probar un enfoque personalizado tentativo para un tratamiento dirigido a citocinas de casos graves de pacientes con COVID-19 (11).

TCZ mejora la supervivencia en la neumonía COVID-19 grave con hipoxia persistente: estudio de cohorte retrospectivo en Mumbai, India

Este estudio observacional retrospectivo incluyó pacientes de neumonía grave por COVID-19 con hipoxia persistente (definida como saturación del 94% o menos con oxígeno suplementario de 15 L por minuto a través de una máscara de no re-inhalación o una relación PaO2/FiO2 < 200 mmHg) que ingresaron a un centro de atención terciaria en Mumbai, India, entre el 31 de marzo y el 5 de julio de 2020. Además de la atención estándar, se administró por vía intravenosa una dosis de TCZ 400 mg a 151 pacientes con COVID-19 con hipoxia persistente, del 13 de mayo al 5 de julio de 2020. Estos 151 pacientes se analizaron retrospectivamente y se compararon con controles históricos, es decir, pacientes con COVID-19 con hipoxia persistente, definida como se indicó (n= 118, desde nuestra primera admisión por COVID-19 el 31 de marzo hasta el 12 de mayo de 2020, es decir, hasta que TCZ estuvo disponible en el hospital). Se realizó un análisis de regresión de Cox univariado y multivariado para identificar los predictores de supervivencia (24).

De 269 pacientes (151 en el grupo de TCZ y 118 controles históricos) estudiados, la mediana de supervivencia en el grupo de TCZ fue significativamente mayor que en el grupo de control; 18 días (IC 95% 11,3 a 24,7) versus 9 días (IC 95% 5,7 a 12,3); valor p= 0,007. En el análisis de regresión de Cox multivariante, los predictores independientes de supervivencia fueron el uso de TCZ (HR 0,621; IC 95% 0,427–0,903, p= 0,013) y una mayor saturación de oxígeno (24).

El TCZ puede mejorar la supervivencia en la neumonía COVID-19 grave con hipoxia persistente por lo que se justifican los ECA sobre el uso de TCZ como terapia de

rescate en pacientes con neumonía grave por COVID-19 con hipoxia (PaO2/FiO2 <200) debido a un estado hiperinflamatorio (24).

Inclusión de TCZ en guías de práctica clínica

Varias guías de práctica clínica ya incluyen TCZ como opción terapéutica para COVID-19. La guía china más reciente sugiere TCZ, en dosis de 4 a 8 mg / kg, para pacientes con lesiones pulmonares extensas y para casos graves con niveles elevados de IL-6 o con complicaciones (9).

La Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (SIMIT- sección Lombardía), recomienda la selección de pacientes para el tratamiento con TCZ a aquellos que se hayan recuperado de la alta carga viral inicial (es decir, afebriles después de >72 horas con síntomas durante >7 días), con niveles altos de IL-6 >40 pg/ml, niveles crecientes de dímero D, proteína C reactiva, ferritina o fibrinógeno y aquellos que necesitan soporte ventilatorio. Sin embargo, tanto la "Surviving Sepsis Campaign" en sus directrices para el manejo de adultos críticamente enfermos con enfermedad por COVID-19 como los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. (NIH) afirman que la evidencia no es suficiente para emitir recomendaciones sobre el uso de TCZ para COVID-19 (9).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomiendan que el TCZ solo se administre en el contexto de un ensayo clínico (9).

Aunque la ciencia básica sugiere una justificación para la administración de antagonistas del receptor de IL-6 a pacientes con COVID-19, la evidencia clínica con respecto a la eficacia y seguridad de TCZ para COVID-19 sigue siendo solo observacional y es metodológicamente defectuosa. Dado que también se han planteado preocupaciones con respecto a la posibilidad de una infección secundaria, el uso de este medicamento debe limitarse al contexto de un ensayo clínico y debe ir acompañado de la aprobación del comité de ética y/o el

consentimiento informado, así como un control adecuado de los efectos secundarios (9).

El servicio nacional de salud (NHS) del Reino Unido, publicó en febrero de 2021 una política provisional de uso clínico de TCZ como una opción de tratamiento para pacientes adultos (>18 años) hospitalizados con neumonía por COVID-19, de acuerdo con los criterios establecidos en este documento. El 11 de febrero de 2021, el ensayo RECOVERY anunció los hallazgos del uso de TCZ en una amplia población hospitalizada, lo que indicó que TCZ mejoró significativamente la supervivencia y otros resultados clínicos en pacientes con hipoxemia e inflamación sistémica. Esta política se ha modificado para tener en cuenta estos resultados (25).

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en abril 8 de 2021 agrego a su guía de manejo de COVID-19 la recomendación por el uso de corticosteroides, TCZ y sarilumab para tratar COVID-19, basada en los hallazgos del ensayo REMAP-CAP y RECOVERY, además de otras pruebas disponibles en ese momento (26).

Conclusiones:

- La exposición a TCZ entre pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 que requieren apoyo en la UCI se asoció con una reducción de la mortalidad hospitalaria. Estos datos podrían ayudar a soportar la práctica clínica actual mientras se realizan ensayos controlados aleatorios (23).
- El efecto inhibidor de TCZ sobre la tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2 podría verse potenciado por los corticosteroides, que son capaces de suprimir la producción de muchas citocinas y quimiocinas proinflamatorias (11).
- Debido a que la actividad antiviral del sistema inmunológico es vital para recuperarse de la infección por SARS-CoV-2, las ventajas y desventajas de usar TCZ en estos pacientes deben considerarse con precaución y aún no hay evidencia suficiente con respecto a la eficacia clínica y la seguridad de TCZ en

pacientes con COVID-19. Su uso debe considerarse experimental, requiriendo aprobación ética y supervisión de ensayos clínicos (9).

- Con respecto a la seguridad, casi todos los estudios de meta-análisis publicados no reportan diferencias significativas en la tasa de infecciones clínicamente importantes entre los grupos de TCZ y de atención estándar (10).
- El uso de TCZ en COVID-19 es “off-label”, por lo que cualquier organización proveedora de salud que trate a pacientes con estas intervenciones deberá asegurarse de que se hayan completado los arreglos de gobernanza interna antes de que se recete el medicamento, estos arreglos pueden ser a través del comité de medicamentos y terapéutica de la junta de salud/ hospital/ fideicomiso, o su equivalente (25,26).
- Varias guías de práctica clínica ya incluyen TCZ como opción terapéutica para COVID-19 severo.

Recomendaciones

- La decisión de iniciar el tratamiento con TCZ debe ser tomada por una junta médica para cada caso individual.
- El NHS y NICE sugieren como recomendación fuerte a favor, ofrecer TCZ a pacientes adultos hospitalizados con infección por COVID-19 confirmada mediante pruebas microbiológicas o cuando un equipo multidisciplinario tiene un alto nivel de confianza en que las características clínicas y/o radiológicas sugieren que es el diagnóstico más probable, si:
    - Están tomando o han completado un ciclo de corticosteroides como dexametasona (o su equivalente), a menos que este contraindicado.
    - No han tenido tratamiento con otro inhibidor de la IL-6 durante este ingreso.
    - No hay evidencia de una infección bacteriana o viral (aparte del SARS-CoV-2) que pueda empeorar con el uso de TCZ.
- Y que, además:

  - Tienen un nivel de proteína C reactiva de ≥75 mg/litro o más, además una saturación de oxígeno <92% en el aire ambiente y tienen necesidad de oxígeno suplementario.
  - Están dentro de las 48 horas posteriores al inicio de la administración de soporte ventilatorio (oxígeno nasal de alto flujo, presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), ventilación no invasiva o ventilación mecánica invasiva) (25,26).
- El TCZ no debe administrarse si hay hipersensibilidad conocida al producto o excipientes, se debe tener precaución de uso si:
  - Hay coexistencia de una infección que podría empeorar con TCZ
  - Un valor inicial de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) más de 5 veces el límite superior de lo normal
  - Una condición o tratamiento preexistente que resulte en una inmunosupresión continua (25,26).

Dosis

- La dosis recomendada de TCZ es de 8 mg/kg para administrarse como perfusión intravenosa. La dosis total no debe exceder los 800 mg.
- El TCZ debe diluirse en una bolsa de 100 ml de cloruro de sodio al 0,9%, después de extraer un volumen equivalente de solución salina (volumen total de 100 ml) y administrarse durante 1 hora.
- Debe administrarse una dosis única. No se debe considerar una segunda dosis, dada la incertidumbre sobre la evidencia de un beneficio adicional, así como la necesidad de maximizar el suministro disponible.
- El TCZ no debe administrarse de forma concomitante en la misma vía intravenosa con otros medicamentos (25,26).

Estas recomendaciones actuales pueden cambiar de acuerdo a la evidencia disponible y nuevos resultados de ensayos clínicos.

Referencias Bibliográficas

1. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. Theranostics. 2021;11(1):316–29.
2. Khiali S, Khani E, Entezari-Maleki T. A Comprehensive Review of Tocilizumab in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. J Clin Pharmacol. 2020 Sep 27;60(9):1131–46.
3. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. Eur J Intern Med. 2020;76:43–9.
4. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. medRxiv. 2020;
5. Xu X, Han M, Li T. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci. 2020;117(20):1–6.
6. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol. 2020 Jul 15;92(7):814–8.
7. Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. Vol. 38, Clinical and Experimental Rheumatology. Clinical and Experimental Rheumatology S.A.S.; 2020. p. 529–32.
8. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 10;383(24):2333–44.
9. Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, Granone V, Protti A, Gregoretti C, et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. Pulmonology. 2021 Jan;27(1):52–66.
10. Rezaei S, Fatemi B, Karimi Majd Z, Minaei H, Peikanpour M, Anjidani N, et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in severe and critical COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Expert Rev Clin Immunol. 2021 Apr 7;1–13.
11. Pelaia C, Calabrese C, Garofalo E, Bruni A, Vatrella A, Pelaia G. Therapeutic Role of Tocilizumab in SARS-CoV-2-Induced Cytokine Storm: Rationale and Current Evidence. Int J Mol Sci. 2021;22(6):3059.
12. Perrone F, Piccirillo MC, Ascierto PA, Salvarani C, Parrella R, Marata AM, et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCIVID-19 prospective trial. J Transl Med. 2020;18(1):405.
13. Price CC, Altice FL, Shyr Y. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients Survival and Clinical Outcomes. Chest. 2020;

14. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. 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. Autoimmun Rev. 2020;19(7):102568.

15. Eimer J, Vesterbacka J, Svensson AK, Stojanovic B, Wagrell C, Sönnerborg A, et al. Tocilizumab shortens time on mechanical ventilation and length of hospital stay in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study [Internet]. Vol. 289, Journal of Internal Medicine. Blackwell Publishing Ltd; 2021 [cited 2021 Apr 22]. p. 434–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744399/

16. Potere N, Di Nisio M, Cibelli D, Scurti R, Frattari A, Porreca E, et al. Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case–control study. Ann Rheum Dis. 2021;80(2):1.2-2.

17. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. JAMA Intern Med. 2021;181(1):41.

18. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021 Jan;181(1):32–40.

19. Okoh AK, Bishburg E, Grinberg S, Nagarakanti S. Tocilizumab use in COVID-19-associated pneumonia. J Med Virol. 2021;93(2):1023–8.

20. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021;384(1):20–30.

21. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(16):1491–502.

22. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021;

23. Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. Lancet Rheumatol. 2020;2(10):e603–12.

24. Gokhale Y, Mehta R, Kulkarni U, Karnik N, Gokhale S, Sundar U, et al. Tocilizumab improves survival in severe COVID-19 pneumonia with persistent hypoxia: a retrospective cohort study with follow-up from Mumbai, India. BMC Infect Dis. 2021;21(1):241.

25. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Interim Clinical Commissioning Policy: Tocilizumab for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults) Commissioning position [Internet]. 2021. Available from: https://coronavirus-yellowcard.mhra.gov.uk/.

26. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 (NG191) [Internet]. 2021. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng191

27. Kow CS, Hasan SS. Interleukin-6 blockade with tocilizumab in COVID-19: Does it live up to its hype? Pulmonology. 2021 Jan;27(1):86–7.