



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

Facultad de
Ciencias de la Salud
de Soria

GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

IMPACTO DEL ANTICUERPO MONOCLONAL TOCILIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL SARS-CoV-2: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Pilar Aguilar Olona

Tutelado por: Dr. Diego Fernández Lázaro

Cotutelado por: Dr. Cesar Ignacio Fernández Lázaro

Soria, 16 de julio de 2021

"Nada en este mundo debe ser temido... solo entendido. Ahora es el momento de comprender más, para que podamos temer menos." (Marie Curie)

RESUMEN

Introducción: la nueva enfermedad emergente, COVID-19, se expandió rápidamente por todo el mundo. El que no exista un tratamiento eficaz y curativo para esta patología, hace que los investigadores tengan como prioridad de desarrollar nuevas estrategias de tratamiento. Se está investigando como combatir el virus con anticuerpos capaces de neutralizar o bloquear el SARS-CoV-2, hasta que sea posible la vacunación total de la población.

Objetivo: analizar los ensayos clínico publicados sobre el uso del Tocilizumab en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2.

Material y métodos: revisión sistemática, basada en las guías PRISMA y en la pregunta PICOS. Búsqueda bibliográfica estructurada, realizada entre diciembre de 2020 y mayo de 2021, en las diferentes bases de datos: Medline, Scopus y Cinhal. se evaluó la calidad metodológica según el formulario de Mc Master.

Resultados: analizando los 5 estudios seleccionados, no se han descrito beneficios significativos relacionados con la supervivencia en los pacientes hospitalizados con COVID-19 tratados con Tocilizumab. Pero si se observa una mejoría en cuanto al tiempo hasta el alta hospitalaria y se puede apreciar una menor incidencia de efectos adversos e infecciones en el grupo Tocilizumab.

Conclusión: el bloqueo de la IL-6 con Tocilizumab no mejora el estado clínico ni la supervivencia en pacientes afectados por el SARS-CoV-2.

Palabras clave: Tocilizumab, neumonía, COVID-19, Interleucina-6

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	Origen y evolución del sars-cov-2	1
1.2	Transmisión y propagación	1
1.3	Síntomas.....	1
1.4	Diagnóstico.....	3
1.5	Tratamiento.....	3
1.6	Sistema inmune.....	4
1.7	Tocilizumab	5
2	JUSTIFICACIÓN.....	6
3	OBJETIVOS	7
4	MATERIAL Y MÉTODOS	7
4.1	Estrategia de búsqueda.....	7
4.2	Criterios de inclusión/exclusión	9
4.3	Evaluación de la calidad metodológica	9
5	RESULTADOS	10
5.1	Selección de estudios.....	10
6	DISCUSIÓN.....	15
6.1	Población diana:.....	15
6.2	Diseño de los estudios:.....	15
6.3	Resultados:.....	16
6.4	Efectos adversos:.....	17
6.5	Marcadores inflamatorios:.....	17
7	PAPEL DE ENFERMERÍA	18
8	CONCLUSIONES	18
9	BIBLIOGRAFÍA.....	19

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales síntomas del SARS-CoV-2, según la OMS. Fuente: elaboración propia.....	2
Tabla 2. Bases de datos y artículos seleccionados en cada una de ellas. fuente: elaboración propia.....	8
Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica.....	9
Tabla 4. Resumen de los estudios de la revisión que investiga el impacto del Tocilizumab en pacientes infectados por el SARS-CoV-2.....	11
Tabla 5. Resumen de la dosis y administración del Tocilizumab en los estudios de la revisión.....	15

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Principales tratamientos para el COVID-19. Fuente: de elaboración propia.....	4
Figura 2. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos. Fuente: elaboración propia.....	10

LISTADO DE ABREVIATURAS (ORDEN ALFABÉTICO)

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

ARN: Ácido ribonucleico.

CAR-T: Receptor de antígeno quimérico.

COVID-19: Enfermedad por coronavirus de 2019.

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud.

ECA2: Encima convertidora de angiotensina 2.

IgG: Inmunoglobulinas G.

IL-6: Interleucina 6.

IL-6R: Anti interleucina 6.

Kg: Kilogramo.

mg: Miligramo.

NAAT: Prueba de amplificación de los ácidos nucleicos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Proteína C reactiva.

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*.

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

SARS-CoV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

SLC: Síndrome de liberación de citocinas.

TCZ: Tocilizumab.

TFG: Trabajo Fin de Grado.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

1 INTRODUCCIÓN

A finales de 2019 fue detectada en Wuhan, China, una neumonía atípica de origen desconocido. Dicho brote fue informado a la Organización Mundial de la Salud (OMS), que en febrero de 2020 denominó esta nueva enfermedad como coronavirus 19 (COVID-19) (1). Se realizaron diversos estudios para conocer la etiología de la enfermedad, finalmente se concluyó que dicha enfermedad era causada por el virus SARS-CoV-2. En marzo de 2020 se declaró una pandemia a nivel mundial (2-4).

1.1 Origen y evolución del sars-cov-2

Los coronavirus son un grupo de virus capaces de provocar infecciones respiratorias en adultos inmunocompetentes (5). Tras el primer brote declarado en China, la comunidad científica comenzó a estudiar el origen del SARS-CoV-2, determinándose finalmente que este nuevo virus pertenece al linaje del β -Coronavirus 2 (2).

Tras realizar la secuenciación del genoma vírico se obtuvo que, aproximadamente el 80% del material genético era compartido con el SARS-CoV, virus que apareció en China en 2002. Tras la alineación de los genomas de varios virus pertenecientes al mismo taxon se determinó que la cepa más cercana de este virus es la del SARS-BatCov (RatG13), presente en los murciélagos, lo que supone que la infección en humanos se deba a una zoonosis (3).

En un periodo de unos 20 años se ha observado el salto inter-especie de dos virus de esta familia: en China el SARS-CoV en 2002 y el MERS-CoV en 2012 en Oriente Medio, ambos altamente patógenos y transmisibles, su tasa de mortalidad es del 10% en el caso del SARS-CoV y del 35% del MERS-CoV. El SARS-CoV-2 es el tercer virus zoonótico del siglo XXI (5).

1.2 Transmisión y propagación

Los coronavirus han causado infecciones a gran escala en las últimas décadas. En España se han registrado más de 3 millones de contagios y cerca de 80 mil muertes a causa del COVID-19 (6).

Todos los CoV son altamente patógenos y transmisibles, en el caso del SARS-CoV-2 su tasa de replicación es mucho mayor, además de ser posible su transmisión en fase asintomática como en fase sintomática de la enfermedad, a diferencia que otros virus de su misma familia como el SARS-CoV o el MERS-CoV (4).

La transmisión directa se produce de persona a persona a través de fómites o gotas respiratorias, siendo también posible la transmisión por aerosoles. La transmisión indirecta se da por el contacto con superficies o material contaminado, además de estas dos vías de transmisión, existe también la vía fecal-oral (2,4).

1.3 Síntomas

Se compararon las manifestaciones clínicas de los pacientes SARS y MERS, y al igual que con estos dos virus, los pacientes afectados por el SARS-CoV-2 presentaron sintomatología de neumonía viral: fiebre, tos seca, malestar torácico, dolor muscular, disnea y en los casos más graves infiltración pulmonar (3). Otros síntomas que aparecen en aproximadamente el 40% de los pacientes COVID-19, son los síntomas gastrointestinales como: náuseas, vómitos, diarreas alteración del gusto y del olfato (Tabla 1). Otras características clínicas de estos pacientes son la alteración de los factores de coagulación, síntomas neurológicos y erupciones cutáneas (7).

Las manifestaciones clínicas más comunes se diferencian en tres niveles: leve o moderado, grave y crítico. Aproximadamente el 80% de los casos son leves, el 15% graves y el 5% críticos (3).

En un principio los síntomas que aparecen tras la infección son parecidos a los de una gripe o resfriado común, pero la enfermedad puede evolucionar y complicarse dando lugar a inflamaciones sistémicas y disfunciones orgánicas mortales (7). Los pacientes más graves presentaron linfocitopenia, leucopenia y neutrofilia. También se observaron alteraciones en el contenido de factores inflamatorios y los indicadores relacionados con la coagulación, presentándose en niveles superiores que en los casos leves (2,4). Un determinante clave de infección grave es la liberación masiva de citocinas como la interleucina 6 y 8 (IL-6, IL-8), también conocida como tormenta de citocinas proinflamatorias. El aumento de los mediadores proinflamatorios puede aumentar la duración de la enfermedad, agravarla y elevar los niveles de Proteína C Reactiva (PCR), marcador de inflamación aguda y factor característico del deterioro de la respuesta inmune (8).

El periodo de incubación del SARS-CoV-2 es bastante más rápido que el periodo de incubación que presentó el SARS-CoV, 5-6 días y 2-11 respectivamente (4). La mayoría de los pacientes presentaron los signos y síntomas de la enfermedad en un periodo de tiempo de 1-14 días, siendo el quinto día tras la infección lo más común entre la población observada, mientras que la aparición de disnea y/o neumonía se dio en un periodo de 8 días, contando desde el inicio de la enfermedad (3).

La mayoría de los casos notificados fueron leves o asintomáticos lo que se traduce en una leve presentación de signos y síntomas, por lo que en estos pacientes la enfermedad se resolvió sin dificultad. En los casos más graves de la enfermedad, además de las afectaciones respiratorias, puede dar lugar a enfermedades y lesiones cardíacas, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), acidosis metabólica, shock séptico, disfunción de la coagulación e insuficiencia funcional multiorgánica (2).

Los pacientes con más riesgos son los de edad avanzada con otras enfermedades crónicas concomitantes, mientras que jóvenes y niños suelen pasar la enfermedad de forma leve o asintomática. En un principio parecía que la población más afectada era la envejecida, a medida que progresa la pandemia, cada vez está más claro que todos somos susceptibles de padecer la enfermedad (4).

Tabla 1. Principales síntomas del SARS-CoV-2, según la OMS. Fuente: elaboración propia

Síntomas habituales	Síntomas poco frecuentes	Síntomas del cuadro grave
Fiebre	Pérdida del gusto y del olfato	Disnea
Tos seca	Congestión nasal	Perdida del apetito
Cansancio	Conjuntivitis	Confusión
	Dolor de cabeza y garganta	Dolor en el pecho
	Dolor muscular y articular	Temperaturas >38°C
	Erupciones cutáneas	
	Náuseas y vómitos	
	Diarrea	
	Escalofríos o vértigo	

1.4 Diagnóstico

Un diagnóstico rápido es esencial en el control de la pandemia. Existen diferentes formas para saber si una persona se ha infectado por el SARS-CoV-2; test rápido de inmunoglobulinas, test rápido de antígenos, análisis de sangre, análisis de los especímenes fecales y la prueba de amplificación de los ácidos nucleicos (NAAT) (9).

La prueba NAAT es la prueba de elección, detecta el ARN del virus gracias a la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). La muestra se recoge mediante un frotis con hisopo de las vías aéreas altas, ya sea orofaríngea o nasofaríngea. Otra forma de conseguir una muestra es mediante el frotis anal o recogida de esputo (9).

Los test rápidos de inmunoglobulinas no son del todo fiables, ya que su mecanismo de acción se basa en cuantificar la cantidad de anticuerpos que ha generado el cuerpo. El test de antígenos detecta el ARN vírico y nos da un resultado más fiable en un corto periodo de tiempo, aproximadamente entre 5 y 15 minutos, para realizar este test es necesario un frotis nasofaríngeo u orofaríngeo. El test rápido de antígenos ha demostrado una alta sensibilidad y una baja proporción de falsos positivos (9).

Por último, el diagnóstico por imagen consiste en realizar un examen radiológico. En fases tempranas de la enfermedad esta prueba podría no ser concluyente, pero a medida que progresa y el estado clínico del paciente empeora, pueden observarse anomalías como opacidades alveolares multifocales bilaterales, que pueden estar asociadas a un derrame pleural (10).

1.5 Tratamiento

A día de hoy ningún tratamiento ha demostrado su eficacia en el tratamiento del SARS-CoV-2. Los principales medicamentos que han sido empleados son antibióticos, heparinas de bajo peso molecular, antivirales, inmunoglobulinas, plasma e inhibidores de la inflamación (Figura 1) (10).

Agentes antivirales: no existe un agente antiviral específico para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, pero se han empleado algunos como el Lopinavir/Ritonavir o Remdesivir, ya que en ensayos han dado resultados esperanzadores (11).

- Lopinavir: se combina con ritonavir para así aumentar la vida media del medicamento en el plasma. Su mecanismo de acción se basa en inhibir el aspartato de la proteasa del virus, este medicamento es empleado en el tratamiento del VIH (11).
- Remdesivir: su mecanismo de acción se basa en inhibir la polimerasa del ARN vírico e impedir así su replicación. Es un medicamento que se desarrolló como tratamiento del Ébola. El Remdesivir ha demostrado cierta eficacia contra los virus de la familia de los coronavirus, se administra una primera dosis de 200 mg IV el primer día de tratamiento, y durante al menos 5 días, pero no más de 10, se administran 100 mg intravenosa (11,12).

Fármacos inmunomoduladores: una de las principales causas de muerte en los pacientes con COVID-19 es la inflamación producida por la tormenta de citocinas. En estos pacientes se pueden observar niveles altos de citocinas como: IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8. Para intentar combatir la tormenta de citocinas se están empleando Tocilizumab o Sarilumab, que son anticuerpos monoclonales antagonistas del receptor IL-6. La citocina IL-6 desempeña un papel importante en la inflamación

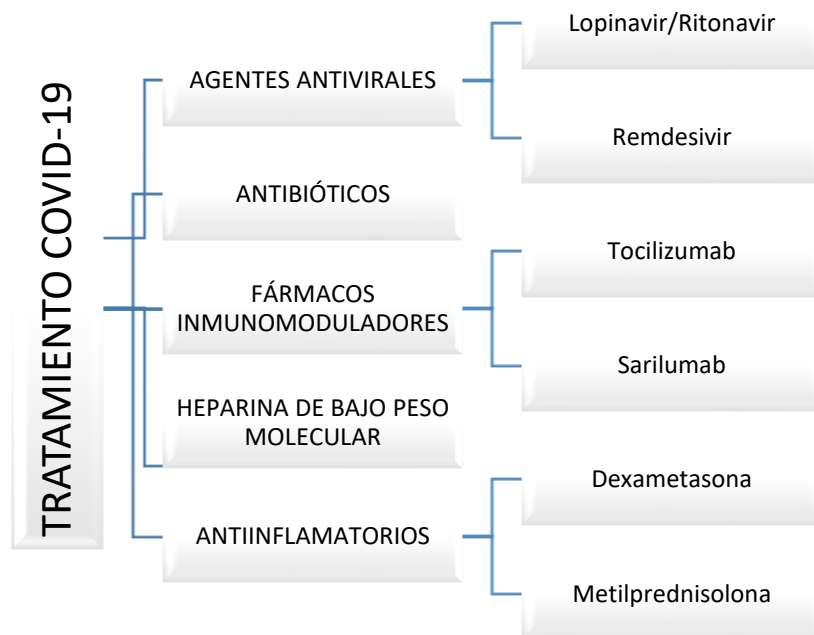
pulmonar, su administración está recomendada en aquellas situaciones clínicas del paciente donde sea más probable frenar la posible tormenta de citocinas (10,12).

Antiinflamatorios: los corticoides más empleados en el tratamiento para la infección causada por el COVID-19 son la Metilprednisolona y la Dexametasona. Este tipo de medicamentos se está utilizando en fases más avanzadas de la enfermedad ya que su efecto inmunosupresor hace que el tiempo de eliminación viral sea mayor. Los corticoides han demostrado ser eficaces contra la inflamación provocada por la tormenta de citocinas y reducen la mortalidad de los pacientes que presentan SDRA o precisan ventilación (13).

Profilaxis antitrombótica: se usa heparina de bajo peso molecular como profilaxis dado que, en los pacientes infectados por el virus, se aprecian alteraciones en los factores de coagulación pudiendo llegar a una situación protrombótica, provocada por el deterioro del endotelio de los vasos sanguíneos como consecuencia directa del virus o por la respuesta inmune del organismo durante la infección (14,15).

Antibióticos: el COVID-19 es una enfermedad vírica, por lo que el uso de antibióticos no previene ni trata la infección. Se recomienda el uso de antibióticos en el ámbito hospitalario, solo en caso de que se sospeche una sobreinfección bacteriana. Los antibióticos más empleados en pacientes de riesgo son la amoxicilina y la azitromicina (16).

Figura 1. Principales tratamientos para el COVID-19. Fuente: elaboración propia.



1.6 Sistema inmune

El sistema inmunitario juega un papel importante ya que es el que protege el cuerpo contra virus, bacterias y sustancias extrañas, para ello el cuerpo produce anticuerpos. Los anticuerpos son proteínas que circulan por la sangre y son capaces de reconocer organismos como virus y bacterias o las toxinas de ambos, y las neutralizan. Cada anticuerpo se une a un único antígeno específico. Los glóbulos blancos son la clave del sistema inmune, ya que son capaces de llegar a todo el cuerpo, viajando por los vasos sanguíneos. Constantemente se

intercambian células y otros fluidos entre los vasos sanguíneos y los linfáticos, lo que permite la llegada de la sustancia u organismo extraño que coloniza el cuerpo a los ganglios linfáticos, que es donde se encuentran los antígenos especializados capaces de neutralizar o bloquear el patógeno (17,18).

La estructura y morfología de los coronavirus es muy similar entre sí, suelen ser virus envueltos, partículas esféricas que contienen ARN de cadena positiva, no segmentada y monocatenaria, con forma similar a una corona, unido a una nucleoproteína que está dentro de la cápside compuesto por proteínas de espiga (S). Las proteínas más importantes del Coronavirus son las proteínas de espiga (S), las proteínas de membrana (M), envoltorio (E) y las nucleocápsides (N). Muchas de las investigaciones se orientaron a buscar la forma de neutralizar la proteína de espiga (S), ya que desempeña una función muy importante en la invasión y entrada en las células huésped y en la replicación del virus. La proteína (S) posee dos subunidades (S1 y S2), que hacen posible la unión y la fusión de la membrana del virus a la célula huésped (17).

Los anticuerpos monoclonales son proteínas creadas a partir de células cultivadas en los laboratorios, cada uno de ellos esta creado para unirse a una sustancia específica, también son útiles a la hora de transportar toxinas o material radiactivo a células cancerosas. Los anticuerpos monoclonales son producidos a partir de un clon de células B. Dada la evidencia científica existente respecto a la eficacia del uso de anticuerpos monoclonales en enfermedades infecciosas como la gripe, el ébola, el SARS y el MERS, el uso de este tipo de medicamentos es una nueva oportunidad para tratar la infección por COVID-19 (17).

El principal receptor del SARS-CoV-2 es la encima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) (18). Los anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento del COVID-19 han sido aquellos capaces de identificar la S1 y su receptor Binding Domain (RBD) del virus. Los anticuerpos monoclonales pueden bloquear o inhibir la unión entre el RBD del virus y el receptor de membrana ECA2. Otros anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento en pacientes con infección por COVID-19 son capaces de reconocer los determinantes antigénicos o epítopos de la S2 del virus, para que otros mecanismos del sistema inmune actúen y lo neutralicen (17,18).

La terapia con anticuerpos monoclonales demostró que tenía resultados prometedores en el tratamiento de pacientes con coronavirus en diferentes estudios observacionales, pero la producción masiva de anticuerpos es costosa y requiere mucho tiempo, sobre todo con virus emergentes como es el caso del COVID-19 (17).

1.7 Tocilizumab

Una de las principales causas de la muerte de los pacientes con COVID-19 es la tormenta de citocinas. En estos pacientes se han observado niveles muy altos de IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8. En concreto IL-6 desempeña un papel clave en la inflamación a nivel pulmonar que se da en la fase grave de la infección (12).

El Tocilizumab (TCZ), es un anticuerpo monoclonal humanizado y recombinante de la inmunoglobulina 1 humana (IgG1), que se produce en laboratorios utilizando tecnologías de ADN recombinante. El TCZ es una clase de anticuerpo monoclonal anti interleucina 6 (IL-6R), usado comúnmente en el tratamiento de enfermedades de carácter reumático, enfermedad de Crohn y lupus eritematoso sistémico entre otras (19). TCZ al ser antagonista de IL-6, es empleado en el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas (SLC), como queda demostrado, en los

pacientes COVID-19 crítico aumenta el nivel de citoquinas, por lo que se espera que este medicamento sea eficaz en pacientes infectados por este nuevo virus (20). La acción principal de este medicamento es inhibir la adhesión de las IL-6 a sus receptores, disminuyendo así su capacidad proinflamatoria (19).

Este anticuerpo está formado por cuatro cadenas, dos pesadas y dos ligeras, con doce enlaces disulfuro y cuatro intercadenas. Los anticuerpos monoclonales son creados en laboratorios, por lo que para poder producir un tipo de células que luego se puedan cultivar, es necesario insertar los genes capaces de codificar la producción del TCZ en otras células, en este caso en células T huésped (19,20).

En un paciente COVID-19 que evoluciona empeorando su estado de salud de leve o moderado a grave/crítico, se puede apreciar la aparición de la tormenta de citocinas, que es un factor desencadenante de la progresión de la enfermedad, por lo que buscar un tratamiento que pueda bloquear o inhibir esta tormenta es fundamental en el rescate de los pacientes graves (20).

IL-6 es una quimioquina implicada en la aparición del SLC, y un biomarcador inflamatorio (21). Las citoquinas son pequeñas proteínas que se utilizan tanto para la señalización como para la comunicación entre las células. Además, poseen una gran variedad de funciones biológicas: regulan la inmunidad, favorecen la hematopoyesis, el crecimiento y la diferenciación (20).

El SLC se caracteriza por provocar una reacción inflamatoria a nivel sistémico, muchas veces tras la administración de medicamentos y en especial tras la administración de anticuerpos monoclonales. Tras la aparición del SLC se ve una activación importante de células del sistema inmunitarios, además de la liberación de mediadores proinflamatorios (22). El TCZ al actuar como antagonista del receptor de la IL-6, se esperan buenos resultados en el tratamiento de pacientes infectados por SARS.CoV-2, aunque su mecanismo no está claro (20).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda la administración de TCZ en la fase de la enfermedad en la que exista más probabilidad de detener o prevenir la tormenta de citocinas, de forma que se produzca un efecto positivo sobre la necesidad de oxigenoterapia (23).

2 JUSTIFICACIÓN

La motivación que me llevo a realizar el presente Trabajo Fin de Grado (TFG) es el desconocimiento que se tiene sobre el nuevo Coronavirus, que ha supuesto un grave problema de salud pública mundial. Este nuevo virus emergente ha afectado en la sociedad a nivel social, económico y sanitario por la poca información que se tiene y por la falta de recursos tanto materiales como físicos para hacer frente a la pandemia.

Actualmente no existe un tratamiento específico para resolver la enfermedad, se están investigando que medicamentos son más eficaces y desarrollando vacunas, el objetivo es vacunar a la totalidad de la población para frenar la expansión de la pandemia. A pesar de ello se han encontrado medicamentos ya existentes que tienen buenos resultados frente al virus, estos medicamentos junto con un diagnóstico adecuado ayudan a mejorar el pronóstico de muchos de los pacientes hospitalizados.

El motivo por el cual elegí este tema, es para evaluar la eficacia que presenta uno de los tratamientos que se utiliza, ya que el TCZ es un fármaco bastante caro, costoso de fabricar y su disponibilidad es bastante limitada.

Considero que es necesario conocer el cómo, cuando, porqué y para que se administran, además de conocer los efectos adversos y los beneficios que aportan los diferentes fármacos. Como futuros profesionales de la enfermería, debemos tener razonamiento crítico y conocer la posología y la forma en la que se administran los diferentes tratamientos, siendo capaces de detectar cualquier error, justificarlo y rectificarlo. El equipo de salud, es un equipo multidisciplinar, por lo tanto, es importante que todos los integrantes estén altamente cualificados, formados y tengan conocimientos actualizados, así juntos poder ofrecer una asistencia de calidad en esta pandemia.

3 OBJETIVOS

Objetivo general: Revisar críticamente la literatura existente sobre la eficacia del Tocilizumab en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2.

Objetivos específicos: Para poder lograr la consecución del objetivo general, se detallan los siguientes objetivos específicos:

- Conocer las características del fármaco, la forma de administración y la dosis empleada de Tocilizumab en pacientes COVID-19 positivo.
- Evaluar los efectos del Tocilizumab en los pacientes con infección por SARS-CoV-2.
- Analizar los resultados en base a mejora clínica, mortalidad y necesidad de oxigenoterapia, así como la mejoría de los factores proinflamatorios en pacientes tratados con Tocilizumab.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Este TFG es una revisión sistemática realizada entre los meses de diciembre y mayo de 2020-2021, sobre la eficacia del tratamiento con anticuerpos monoclonales, Tocilizumab en pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Para elaborar la estructura del presente trabajo, se siguieron las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (24) y el modelo de la pregunta PICOS para definir los criterios de inclusión: **P** (población) "pacientes adultos con COVID-19 grave o crítico hospitalizados tanto en planta como en UCI, con o sin oxigenoterapia", **I** (intervención) "tratamiento con Tocilizumab, medicamento a base de anticuerpos monoclonales", **C** (comparación) "comparación entre el grupo experimental y el grupo control", **O** (outcomes) "mejoría del paciente y reducción de la morbimortalidad", **S** (diseño del estudio) "estudios aleatorizados, controlados con grupo control".

4.1 Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda de la información en las diferentes bases de datos oficiales: Medline (PubMed), Cinhal y Scopus (Tabla 2). A la hora de seleccionar los artículos se escogieron aquellos cuya fecha de publicación fuesen inferiores a 10 años, que en este caso no fue difícil ya que es un tema de actualidad y la mayoría de las publicaciones datan del 2019 al 2021.

Para realizar la búsqueda se utilizaron Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) como palabras clave: *coronavirus infections* (COVID-19), *pneumonia viral* (neumonía viral), *antibodies*,

monoclonal (anticuerpos monoclonales), *interleukin-6* (IL-6). También utilicé, para afinar más la búsqueda, el lenguaje natural o libre, que son términos o expresiones coloquiales que no son descriptores de las bases de datos, pero aparecen en el campo del título o resumen de las referencias bibliográficas. Como palabras clave en lenguaje libre utilice: Tocilizumab (TCZ) y Anti-IL-6. Por último, se usó como operador booleano “AND”, que se usa como nexo de la búsqueda.

Tabla 2. Bases de datos y artículos seleccionados en cada una de ellas. Fuente: elaboración propia.

Términos de búsqueda	Artículos encontrados	Artículos tras aplicar filtros	Artículos leer título	Artículos seleccionados	Base de datos
Tocilizumab AND COVID-19	1032	10	7	5	Medline
Tocilizumab AND severe COVID-19	630	8	5	0	Medline
COVID-19 AND anticuerpo monoclonal	1610	20	11	2	Medline
COVID-19 AND anti-IL-6	426	5	1	0	Medline
Tocilizumab AND severe pneumonia AND COVID-19	487	8	6	0	Medline
Interleukin-6 AND tocilizumab AND COVID-19	307	8	6	0	Medline
Tocilizumab AND COVID-19	147	11	6	0	Cinhal
Interleukin-6 AND tocilizumab AND COVID-19	18	4	2	1	Cinhal
Tocilizumab AND severe COVID-19	42	6	3	0	Cinhal
COVID 19 AND tocilizumab AND pneumonia	37	9	3	0	Scopus

4.2 Criterios de inclusión/exclusión

Para seleccionar los artículos, se usaron tanto criterios de inclusión como de exclusión.

Los **criterios de inclusión** fueron: a) publicaciones donde la población a estudio fuesen humanos mayores de 18 años, independientemente del sexo, con COVID-19 positivo y hospitalizados; b) estudios donde se compara el grupo TCZ con el tratamiento estándar o placebo; c) artículos con fecha de publicación no superior a diez años; d) estudios aleatorizados controlados; e) libre acceso a texto completo y en todos los idiomas.

Los **criterios de exclusión** fueron: a) publicaciones donde se combina el TCZ con otros tratamientos que no sea el tratamiento estándar; b) publicaciones donde se estudia la eficacia del TZX sin comparación con grupo placebo o tratamiento estándar; c) artículos duplicados; d) ensayos realizados en menores de 18 años con infección por SARS-CoV-2; e) ensayos realizados en animales; f) publicaciones no relacionadas con el COVID-19 y TCZ; g) todas aquellas publicaciones que fuesen revisiones bibliográficas, narrativas o sistemáticas.

4.3 Evaluación de la calidad metodológica

Para evaluar la calidad de los artículos seleccionados utilice el Formulario de Revisión Crítica de McMaster para estudios cuantitativos (25). Este formulario consiste en 16 ítems: 1. propósito del estudio; 2. literatura relevante; 3. apropiado diseño del estudio; 4-5. descripción del tamaño de la muestra; 6. firma del Consentimiento Informado; 7-8. instrumentos de medida válidos y de confianza; 9. descripción de la intervención; 10. significado de los resultados; 11. análisis de los resultados; 12. importancia en la práctica; 13. informe de abandonos; 14. conclusiones apropiadas; 15. implicaciones prácticas; 16. limitaciones o sesgos (Tabla 3).

Para la obtención de puntos, cada una de las cuestiones se contesta con SÍ (1 punto), o NO (0 puntos). Tras la obtención de la puntuación final obtendremos 5 categorías: 1) 8 puntos o menos: calidad metodológica pobre; 2) 9-10 puntos: calidad metodológica aceptable; 3) 11-12 puntos: calidad metodológica buena; 4) 13-14 puntos: calidad metodológica muy buena; 5) 15-16 puntos: calidad metodológica excelente

Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica.

REFERENCIA	ÍTEMS																T	%	CM
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
STONE ET AL. 2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	14	87,5	MB
VEIGA ET AL.2021	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	12	75	B
ROSAS ET AL. 2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	13	81,25	MB
SALAMA ET AL. 2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	13	81,25	MB
SOIN ET AL. 2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	14	87,5	MB
TOTAL	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3	2	5	3	2			

T: total de ítems cumplidos; 1: criterio cumplido; 0; criterio no cumplido; CM: calidad metodológica (aceptable 9-10 puntos; buena 11-12 puntos; muy buena 13-14 puntos; excelente ≥15.)

Finalmente, tras la evaluación de la calidad metodológica mediante el formulario McMaster se obtuvieron puntuaciones entre 12 y 14 puntos. Con una calidad metodológica entre “buena” y “muy buena” (25).

5 RESULTADOS

5.1 Selección de estudios

La búsqueda proporcionó 89 artículos publicados entre 2020 y 2021. Después de la eliminación de duplicados (n=58) se seleccionaron 31 para la revisión. Finalmente, se seleccionaron 8 artículos para ser evaluado a texto completo.

Figura 2. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos. Fuente: elaboración propia.

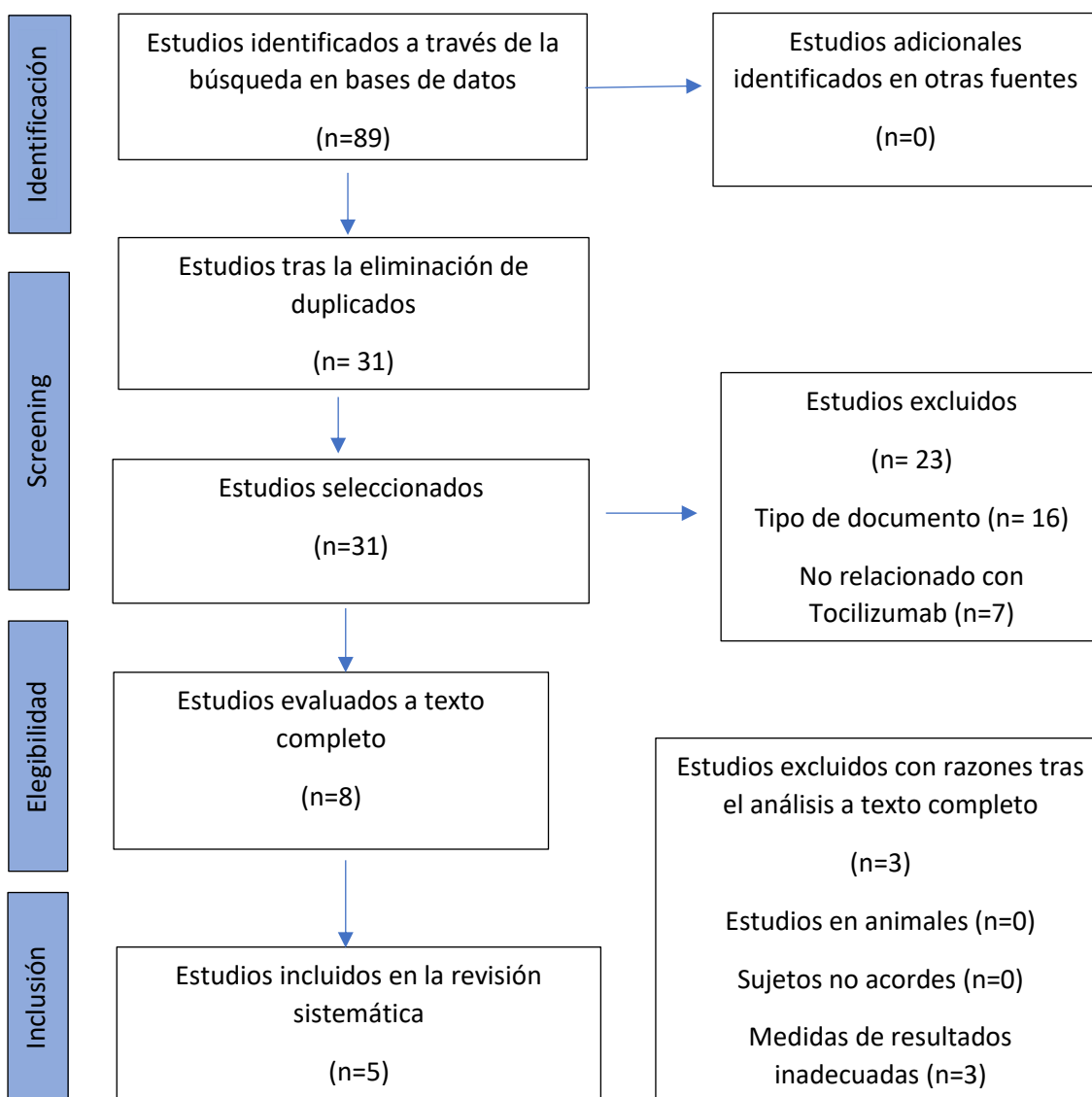


Tabla 4. Resumen de los estudios de la revisión que investiga el impacto del Tocilizumab en pacientes infectados por el SARS-CoV-2.

AUTORES	DISEÑO DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Stone J. H et al. Octubre 2020 (26)	Ensayo aleatorizado 2:1, doble ciego y controlado. Con placebo	Adultos ≥ 18 años con N=243 ♂ ♀ Mediana de Edad:59,8 GTCZ: n=161(60% ♂ y 40% ♀) GC: n=81(55% ♂ y 45% ♀) Hispanos o latinos 45%	14-28 días de seguimiento Se administra a todos tratamiento estándar de fondo. Administración de única dosis de 8mg/kg, con un máximo de 800mg, de TCZ IV. Administración del mismo volumen de placebo en el GC.	<p>Medidas de empeoramiento</p> <p>Muerte o ventilación mecánica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GTCZ: n= 17 (10,6%) - GC: n= 10 (12,5%) <p>Empeoramiento clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GTCZ: n=31 (19,3%) - GC: n= 14 (17,4%) <p>Ventilación mecánica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GTCZ: n= 11 (6,8%) - GC: n= 8 (10%) <p>Muerte o ingreso en UCI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GTCZ: 15,9% - GC: 15.8% <p>Medidas de mejora:</p> <p>Interrupción O2 suplementario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GTCZ: n= 114 (82,6%) - GC: n= 56 (84,9%) <p>Mejora clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GTCZ: n= 147 (91,3%) - GC: n= 72 (88,9%) 	TCZ no demostró ser más eficaz, ni obtuvo mejores resultados, en comparación con el grupo placebo, para prevenir la intubación o la muerte de los pacientes hospitalizados enfermos por COVID-19.

Tabla 4. (continuación) Resumen de los estudios de la revisión que investiga el impacto del Tocilizumab en pacientes infectados por el SARS-CoV-2.

AUTORES	DISEÑO DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Veiga V. et al. Enero 2021 (27)	Ensayo aleatorizado 1:1, controlado, multicéntrico, abierto.	Adultos \geq 18 años N=129 ♂ ♀ Edad media: 57 años GTCZ: n= 65 (68% ♂ y 32% ♀) GC: n=64 (69% ♂ y 31% ♀)	15 y 28 días de seguimiento. Se administra a todos el Tto estándar de fondo. Administración de única dosis de 8mg/kg, con un máximo de 800mg, de TCZ IV. Administración solamente de Tto estándar en el GC.	A los 15 días, recibió ventilación mecánica o murieron: - GTCZ: n= 18 (28%) - GC: n= 13 (20%) Mortalidad a los 28 días: - GTCZ: n= 14 (21%) - GC: n= 6 (9%)	El estudio se suspendió precozmente por los comités de seguimiento, dado el elevado número de incidencias en el grupo TCZ. El TCZ no demostró ser mejor que el Tto estándar.
Rosas I.O et al. Febrero 2021 (28)	Ensayo en fase 3 aleatorizado 2:1, controlado y multicéntrico, con placebo	Adultos \geq 18 años N=438 ♂ ♀ Edad media: 60 años GTCZ: n= 294 (69,7% ♂ y 30,3% ♀) GC: n=144 (70,1% ♂ y 29,9% ♀) Raza blanca n= 252 Raza negra n= 66	28 días de seguimiento Administración de única dosis de 8mg/kg, con un máximo de 800mg, de TCZ IV. ¼ del grupo TCZ recibió una 2ª dosis 8-24h después de la primera perfusión, dado que había empeorado el estado clínico.	Mortalidad a los 28 días: - GTCZ: n= 58 (19,7%) - GC: n= 28 (19,4%) Mediana de días en UCI - GTCZ: n= 9,8 (7-15,7) - GC: n= 15,5 (8,7-25,5) Mediana de días sin ventilador a los 28 días: - GTCZ: n= 22 (18-28) - GC: n= 16,5 (11-26) Mediana de días hasta recibir el alta hospitalaria: - GTCZ: n= 20 (17-27) - GC: n= 28 (20-NE)	TCZ no demostró mejorar el estado clínico del paciente, ni mejoro los resultados de mortalidad frente al grupo placebo. Los datos obtenidos sugieren un posible beneficio respecto a la estancia en UCI y en el tiempo transcurrido hasta el alta hospitalaria del paciente.

Tabla 4. (continuación) Resumen de los estudios de la revisión que investiga el impacto del Tocilizumab en pacientes infectados por el SARS-CoV-2.

AUTORES	DISEÑO DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Salama. C et al. diciembre 2020 (29)	Ensayo en fase 3 aleatorizado 2:1 controlado de doble ciego	Adultos ≥ 18 años, N=377 ♂ ♀ Mediana de Edad:55,9 ± 14,4 GTCZ: n=294(60,2% ♂ y 39,8% ♀) GC: n=128(57% ♂ y 43% ♀) Hispanos o latinos 56% Raza negra 14,9% Indios americanos 12,7%, Blancos no hispanos 12,7%	28 días de seguimiento. Se administra a todos el Tto estándar de fondo. Administración de única dosis de 8mg/kg, con un máximo de 800mg, de TCZ IV. Dependiendo de los resultados, se administró una segunda dosis de TCZ IV igual a la primera. Administración del placebo en el GC.	Ventilación mecánica o muerte: - GTCZ: 12% - GC: 19,3% Mediana de tiempo hasta el alta: - GTCZ: n= 6 días - GC: n= 7,5 días Mediana de tiempo hasta la mejoría clínica: - GTCZ: n= 6 días - GC: n= 7 días Muerte: - GTCZ: n= 26 (10,4%) - GC: n= 11 (8,6%)	Tocilizumab resulto eficaz para frenar la progresión de la enfermedad a VM o muerte, en aquellos que no recibían oxigenoterapia, pero no mejoro la supervivencia.

Tabla 4. (continuación) Resumen de los estudios de la revisión que investiga el impacto del Tocilizumab en pacientes infectados por el SARS-CoV-2.

AUTORES	DISEÑO DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Soin. A. et al. Marzo 2021 (30)	Ensayo en fase 3, aleatorizado 1:1, controlado, abierto y multicéntrico.	Adultos ≥ 18 años, N=179 ♂ ♀ Mediana de Edad: GTCZ: n=91(84% ♂ y 16% ♀) GC: n=88 (76% ♂ y 12% ♀)	28 días de seguimiento. Se administra a todos el Tto estándar de fondo. Administración de única dosis de 6mg/kg, con un máximo de 480mg, de TCZ IV. Dependiendo de los resultados, se administró una segunda dosis de TCZ IV igual a la primera a las 12h hasta los 7 días después. Administración del Tto estándar en el GC.	Pacientes con mejoría en la liberación de citoquinas: - GTCZ: n= 58 (64%) - GC: n= 59 (67%) Incidencia de VM: - GTCZ: n= 14 (15%) - GC: n= 13 (15%) Incidencia del ingreso en UCI: - GTCZ: n= 71 (78%) - GC: n= 64 (73%) Mortalidad a los 28 días: - GTCZ: n= 11 (12%) - GC: n= 15 (17%)	Los datos indican que TCZ no fue significativamente mejor que el tratamiento estándar. El estudio no apoya el uso rutinario del fármaco.
Abreviaturas: GC: grupo control; GTCZ: grupo Tocilizumab; TCZ: Tocilizumab; ♂: hombre; ♀: mujer; IV: intravenoso; N: número; VM: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos; mg/kg: miligramos por kilogramo; NE:					

Tabla 5. Resumen de la dosis y administración del Tocilizumab en los estudios de la revisión.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Intravenosa	5 (26,27,28,29,30)
DOSIS ADMINISTRADA	8mg/kg (máximo 800mg)	4 (26,27,28,29)
	6mg/kg (máximo 480 mg)	1 (30)
MODO DE ADMINISTRACIÓN	Única dosis	2 (26,27)
	Dos dosis, la segunda igual a la primera	3 (28,29,30)
SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD	moderado	3 (26,29,30)
	Grave/crítico	2 (27,28)

6 DISCUSIÓN

El presente TFG tiene como objetivo revisar de forma sistemática los ensayos clínicos realizados para evaluar la efectividad del Tocilizumab frente a un grupo control en pacientes con COVID-19 (26-30). Tras la búsqueda bibliográfica se han obtenido 5 ensayos clínicos de los cuales pueden esclarecer algunas de las dudas a los profesionales sanitarios que día a día se enfrentan al virus. También puede ser de gran interés para la comunidad científica que se ha enfocado en encontrar una terapia efectiva que nos ayude a controlar el virus. Para comprender mejor los resultados de esta revisión, se va a dividir en los siguientes apartados:

6.1 Población diana:

Los pacientes que participaron en ellos ensayos elegidos para la realización de esta revisión padecían la infección por SARS-CoV-2 confirmado y se encontraban en el momento del estudio hospitalizados. En los 5 estudios (26-30) hay hombres y mujeres de distintas etnias, los cuales pertenecen al grupo que comprende edades ≥ 18 , sin limitación de edad. De los distintos estudios se ha extraído que la media de edad de los pacientes más afectados por la enfermedad es entre 60-65 años.

6.2 Diseño de los estudios:

Los estudios incluidos en el presente TFG han sido elegidos siguiendo los siguientes criterios: estudios controlados y aleatorizados, que a los pacientes se les haya suministrados Tocilizumab con grupo control y que el rango de edad sea de los 18 años en adelante, sin limitación de edad. El total de los estudios incluidos fue 5 (26-30), tres de los cuales son ensayos en fase 3 (28-30). En el estudio de Soin et al. (30), quedan excluidos aquellos pacientes, que, por criterio de los investigadores, con reacciones adversas frente a los anticuerpos monoclonales u otras alergias graves, infecciones de carácter bacteriano, fúngico o vírico, además de aquellos en los que la muerte era inevitable en 24 horas.

Todos los pacientes incluidos en los ensayos recibían el mismo tratamiento de fondo, o tratamiento estándar que se basa en la administración concomitante de hidroxicloroquina, azitromicina, corticoides y otros antibióticos.

Cuatro de los estudios incluidos en esta revisión se basan en la administración de una única dosis IV de TCZ a dosis de 8 mg/kg, con un máximo de 800 mg por dosis. Solo en los casos en los que se pudo determinar un empeoramiento del estado clínico del paciente se administra una segunda dosis igual a la primera del fármaco (26-29).

En el estudio realizado por Soin et al. (30) Se administran 6 mg/kg, con un máximo de 480 mg, y dependiendo de los resultados, se administró una dosis igual a la primera entre las 12 horas siguientes a la primera infusión y los 7 días posteriores.

6.3 Resultados:

Debido a la situación de emergencia sanitaria que sufrió la sociedad mundial se realizaron diversos estudios en el transcurso de la pandemia para evaluar la eficacia de diversos tratamientos y fármacos. En esta revisión se ha evaluado la eficacia del TCZ, inhibidor de la IL-6. Las conclusiones extraídas de la revisión de distintos artículos ha sido que no se observa una clara eficacia frente a la enfermedad COVID-19, dado que no ha alcanzado datos de mejora significativos frente al grupo control.

Mortalidad:

Se midieron las tasas de mortalidad en todos los estudios (26-30). Ninguno de los ensayos analizados en esta revisión sistemática ha demostrado que el tratamiento a base de anticuerpos monoclonales produjera una disminución de la mortalidad significativa, en comparación con los grupos control. En el estudio realizado por Veiga et al. (27), los comités de seguimiento decidieron suspender el estudio antes de tiempo, ya que se produjo un elevado número de muertes entre los pacientes del grupo TCZ. En el caso del estudio realizado por Salama et al. (29) en el grupo TCZ, para el día 28, la progresión de la enfermedad hacia ventilación mecánica o muerte fue significativamente inferior que en el grupo placebo, pero evaluando la mortalidad por otras causas, el TCZ no mejoro la supervivencia de los pacientes.

Estado clínico:

La valoración del estado clínico se refiere a la mejoría en la escala ordinal de 7 niveles mediante la cual se clasifica el estado de cada paciente al comienzo del estudio bajo el criterio de cada investigador. En el caso de Rosas et al. (28), la distribución del estado clínico para el día 28, es el único caso donde se muestra una leve mejoría del estado clínico en los pacientes del grupo TCZ en comparación con el grupo placebo, pero la diferencia entre ambos grupos es mínima, por lo que no se observó un patrón consistente ni se consideraron diferencias significativamente estadísticas. Sin embargo, en el resto de estudios no se asocia el uso del TCZ con un resultado de mejoría clínica significativa en comparación con el grupo control.

Tiempo de recuperación:

Tiempo en el que los pacientes alcanzan una mejoría clínica significativa, y dejan de necesitar atención continuada. También se define en algunos de los estudios como tiempo hasta el alta del paciente o preparación para el alta hospitalaria.

Al igual que en el apartado anterior, el TCZ no ha demostrado ser mejor, ni ha aportado datos significativos frente al grupo control. En el estudio realizado por Rosas et al. (28), el tiempo hasta el alta hospitalaria fue de 20 días en el grupo TCZ y de 28 días para el grupo placebo.

Oxigenoterapia:

La necesidad de oxígeno suplementario es valorada en todos los estudios seleccionados. En los estudios realizados por Stone et al. (26), Veiga et al. (27) y Soin et al. (30) no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento respecto a la progresión a ventilación mecánica, días sin ventilador ni en el tiempo hasta la independencia de oxígeno

suplementario. Mientras que en el estudio de Salama et al. (29) el porcentaje de pacientes que recibió ventilación mecánica fue significativamente inferior en el grupo TCZ en comparación con el grupo placebo. En este estudio, los pacientes que recibieron TCZ y necesitaron ventilación mecánica pueden formar parte de un subgrupo de pacientes que padecen la enfermedad de forma más grave, lo que aumenta el riesgo de mortalidad. Esta situación requiere recabar más información y realizar más estudios para poder abordar la cuestión. Según el estudio de Salama et al. (29) el tratamiento a base de TCZ puede aportar mayores beneficios en aquellos pacientes que padecen enfermedad grave por coronavirus, pero que no están recibiendo ventilación mecánica.

6.4 Efectos adversos:

Todos los estudios evalúan los efectos adversos de los pacientes que reciben Tocilizumab y de los pacientes del grupo Placebo o tratamiento estándar (26-27).

Los resultados de los estudios Veiga et al. (27), Salama et al. (29) y Soin et al. (30) arrojan un porcentaje similar de eventos adversos y de eventos adversos graves en ambos grupos de tratamiento. En el estudio realizado por Rosas et al. (28) los eventos adversos y los eventos adversos graves (hepáticos, hemorrágicos o cardíacos) los porcentajes fueron similares y equilibrados en ambos grupos de estudio, mientras que la presencia de infecciones fue inferior en el grupo que recibió TCZ. En el estudio realizado por Stone et al. (26), la incidencia de infecciones o infecciones graves fue significativamente inferior en el grupo TCZ.

6.5 Marcadores inflamatorios:

El TCZ es un anticuerpo monoclonal humanizado, su mecanismo de acción se basa en la unión al receptor de IL-6, de forma que inhibe la señalización de dicha interleucina. La aparición de la tormenta de citocinas suele acompañarse de un aumento de los marcadores inflamatorios, dando lugar a un empeoramiento y progresión de la enfermedad causada tras la infección por el SARS-CoV-2 (12). Por lo que se pensó que el uso del TCZ, como anti-IL-6, pudiese disminuir la respuesta inflamatoria y evitar el deterioro del paciente (28).

En el estudio de Veiga et al. (27), los niveles de IL-6 aumentaron en aquellos pacientes que fueron tratados con TCZ, mientras que los niveles de la PCR fueron inferiores. Esta disminución de la PCR plantea la posibilidad de que el TTCZ tenga efectos antiinflamatorios, pero la falta de datos significativos sobre los niveles séricos de IL-2 e IL-4, en los pacientes tratados con TCZ, indica que el uso del fármaco no fue concluyente en el tratamiento de pacientes COVID-19. En el estudio realizado por Stone et al. (26), no se encontraron resultados significativos que determinen que el uso del TCZ sea capaz de prevenir la progresión de la enfermedad y así evitar los eventos adversos más graves como la muerte o la intubación. El ensayo de Soin et al.(30), los resultados muestran una elevación significativa de la IL-6 en aquellos pacientes que fueron tratados con TCZ, mientras que los niveles de PCR disminuyeron tanto en ambos grupos de tratamiento, análisis realizados a posteriori, indican que los pacientes con COVID-19 grave, tratados con TCZ más atención estándar y que no recibían ventilación mecánica podrían presentar menor riesgo de progresión de la enfermedad, pero los biomarcadores o parámetros

clínicos para identificar el tipo de pacientes y el momento de administración del tratamiento siguen siendo una incógnita.

7 PAPEL DE ENFERMERÍA

Tras la revisión crítica de la bibliografía del presente TFG, considero de gran importancia realizar investigaciones como esta para poder valorar la eficacia de los diferentes medicamentos que se están empleando para hacer frente a la pandemia. Desde que comenzó a finales de 2019, el SARS-CoV-2 no ha dejado de mutar y dar lugar a nuevas cepas, por lo que la creciente evolución de la pandemia pone en el punto de mira constantemente a los sanitarios.

Las funciones básicas de la enfermería son: administrativa, asistencial, docente e investigadora. Es cierto que la función más visible de la enfermería en la sociedad es la asistencial. Como futura profesional de la enfermería, considero de gran importancia visibilizar en la sociedad nuestra función investigadora, ya que esto nos permite adquirir conocimientos y estar preparados para enfrentarnos y adaptarnos a las adversidades. Investigar también nos permite mejorar la valoración del paciente, pudiendo así ofrecer cuidados de calidad y en consecuencia mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. Nosotros, los enfermeros, estamos a pie de cama, administramos los tratamientos y somos capaces de valorar el estado de nuestros pacientes antes, durante y tras la administración de los distintos fármacos.

A la espera de que la población sea vacunada, evaluar la eficacia de los tratamientos empleados es vital, ya que es la única forma de frenar la expansión de la pandemia y evitar o intentar reducir el número de muertes. Debemos trabajar en conjunto con otros profesionales de la salud cualificados, creando un equipo interdisciplinar para la consecución de los objetivos, frenar la pandemia y evitar más muertes.

8 CONCLUSIONES

- Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal capaz de inhibir el receptor de la Interleucina 6, con el objetivo de frenar la respuesta inflamatoria.
- Tocilizumab no se muestra eficaz en el tratamiento de los pacientes hospitalizados por la enfermedad COVID-19.
- La administración de Tocilizumab disminuye el tiempo de la hospitalización hasta el alta hospitalaria.
- El tratamiento a base de Tocilizumab no disminuye la necesidad de oxigenoterapia en los pacientes con COVID-19 grave.
- La administración de Tocilizumab no mejora la supervivencia de los pacientes hospitalizados con COVID-19.
- La dosis recomendada es una única infusión intravenosa de 8 mg/kg con un máximo de 800 mg. Una segunda infusión solo se recomienda en caso de empeoramiento del cuadro clínico del paciente.
- El uso de Tocilizumab no se asocia con efectos adversos graves. Los pacientes que reciben Tocilizumab presentan menos infecciones.
- La administración de Tocilizumab debe realizarse en aquellas fases de la enfermedad en las que es más probable evitar el síndrome de liberación de citocinas.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Liu YC, Kuo RL, Shih S-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* 2020; 43(4):328–33.
2. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:587269.
3. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141–54.
4. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100–15.
5. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of Coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
6. Situación actual [Internet]. Gob.es. [citado el 1 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
7. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021;23(2): e3303.
8. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology.* 2020; 551:1–9.
9. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 538:226–30.
10. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312–20.
11. de Almeida SMV, Santos Soares JC, Dos Santos KL, Alves JEF, Ribeiro AG, Jacob ÍTT, et al. COVID-19 therapy: ¿What weapons do we bring into battle? *Bioorg Med Chem.* 2020;28(23):115757.
12. Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). *Med Intensiva.* 2021;45(2):104–21.
13. Bartoli A, Gabrielli F, Alicandro T, Nascimbeni F, Andreone P. COVID-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs. *Intern Emerg Med.* 2021;16(2):281–308.
14. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, Jimenez D, Burton JR, Der Nigoghossian C, et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: Review and implications for future research. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1004–24.
15. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1642–53.
16. Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *Fmc.* 2021;28(1):40-56
17. Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020;129(110337):110337.
18. Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *J Infect Public Health.* 2020;13(11):1619–29.
19. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (actemra). *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(9):1972–88.
20. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational use of tocilizumab in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig.* 2020;40(6):511–8.

21. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun* 2020;111(102452):102452.
22. Callejas Rubio JL, Luna Del Castillo J de D, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Eficacia de los pulsos de corticoides en pacientes con síndrome de liberación de citocinas inducido por infección por SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(4):159–61.
23. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. Gob.es. 2020 [citado el 20 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
24. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc)*. 2016; 147 (6): 262-66.
25. Law M, Stewart D, Pollock N, Letts L, Bosch J, Westmorland M. McMaster Critical Review Form-Quantitative Studies. Hamilton, Ontario: McMaster University Occupational Therapy Evidence-Based Practice Research Group. 1988.
26. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333–44.
27. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;372: n84.
28. 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;384(16):1503–16
29. 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.
30. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):511–21.