



**ESCUELA DE FARMACIA**

**“Tocilizumab como agente inmunomodulador en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y síndromes hiperinflamatorios: una revisión de la evidencia clínica del 2019 al 2025”**

**Autor: Dra. Cristina Coto Fallas**

**San José Costa Rica, setiembre de 2025**

## Tabla de Contenido

<b>Introducción .....</b>	<b>5</b>
<b>Capítulo I. Planteamiento del Problema .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Problema de Investigación .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2 Objetivos .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.1 Objetivo General.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.2 Objetivo Específico .....</b>	<b>9</b>
<b>1.3 Justificación.....</b>	<b>10</b>
<b>1.4 Estado de la cuestión .....</b>	<b>11</b>
<b>Capítulo II: Marco Teórico.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Enfermedades autoinmunes: definición, clasificación y fisiopatología....</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Síndromes hiperinflamatorios: mecanismos y características clínicas....</b>	<b>14</b>
<b>2.3 Tratamiento de base en enfermedades autoinmunes y síndromes hiperinflamatorios .....</b>	<b>15</b>
<b>2.4 Fármacos inmunomoduladores: tipos y mecanismos generales de acción</b>	<b>16</b>
<b>2.5 Tocilizumab como agente inmunomodulador: farmacología, mecanismos y aplicaciones clínicas.....</b>	<b>18</b>
<b>2.5.1 Introducción y desarrollo del fármaco .....</b>	<b>18</b>
<b>2.5.2 Mecanismo de acción.....</b>	<b>18</b>
<b>2.5.3 Aplicaciones clínicas .....</b>	<b>19</b>
<b>2.5.4 Farmacocinética y consideraciones clínicas .....</b>	<b>20</b>
<b>Capítulo III: Marco Metodológico .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1. Tipo de investigación .....</b>	<b>21</b>

<b>3.2. Alcance de la investigación .....</b>	<b>21</b>
<b>3.3. Enfoque .....</b>	<b>21</b>
<b>3.4. Fuentes de información .....</b>	<b>22</b>
<b>3.5. Muestra .....</b>	<b>22</b>
<b>3.6. Población .....</b>	<b>22</b>
<b>3.7. Criterios de inclusión y exclusión .....</b>	<b>23</b>
<b>3.8. Matriz de categorías y variables.....</b>	<b>23</b>
<b>3.9. Diagrama de flujo .....</b>	<b>25</b>
<b>3.10. Operadores Booleanos Aplicados en la Investigación .....</b>	<b>26</b>
<b>Capítulo IV. Análisis de Resultados.....</b>	<b>28</b>
<b>4.1. Resultados.....</b>	<b>52</b>
<b>Capítulo V. Conclusiones y Recomendaciones.....</b>	<b>55</b>
<b>5.1. Conclusiones .....</b>	<b>55</b>
<b>5.2. Recomendaciones .....</b>	<b>55</b>
<b>Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>56</b>

## **Índice de tablas**

TABLA 1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN CON BASE EN BÚSQUEDA REALIZADA.....	23
TABLA 2.VARIABLES DE INVESTIGACIÓN.....	23
TABLA 3.OPERADORES BOOLEANOS .....	26
TABLA 4.ROL DE TOCILIZUMAB.....	28
TABLA 5. EFICACIA Y SEGURIDAD .....	34
TABLA 6. LIMITACIONES Y RIESGOS .....	42
TABLA 7.DATOS RELEVANTES .....	53

## **Índice de ilustraciones**

ILUSTRACIÓN 1.PROCESO DE SELECCIÓN. ....	25
--	----

## Introducción

Las enfermedades autoinmunes y los síndromes hiperinflamatorios constituyen un grupo complejo de patologías caracterizadas por una activación desregulada del sistema inmunológico, que provoca inflamación sistémica y daño progresivo en diversos órganos y tejidos. Estas condiciones representan un desafío significativo para la medicina contemporánea debido a su heterogeneidad clínica, la complejidad de sus mecanismos fisiopatológicos y las limitaciones de los tratamientos inmunosupresores tradicionales, los cuales en muchos casos no logran controlar adecuadamente la actividad inflamatoria ni prevenir las complicaciones asociadas.

En las últimas décadas, el desarrollo de terapias biológicas dirigidas ha transformado el abordaje terapéutico de estas enfermedades, permitiendo intervenir sobre mediadores específicos de la respuesta inmunológica. Dentro de estos avances, el tocilizumab ha adquirido un papel relevante como agente inmunomodulador, al actuar como un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de interleucina-6 (IL-6), una citoquina clave en la amplificación de la respuesta inflamatoria. Este mecanismo de acción ha demostrado eficacia en diversas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y la arteritis de células gigantes, así como en síndromes hiperinflamatorios asociados a diferentes condiciones clínicas.

El interés científico en el uso de tocilizumab se incrementó significativamente a partir de la pandemia por COVID-19, cuando se observó que la inhibición de la vía de IL-6 podía contribuir a controlar la llamada “tormenta de citocinas” presente en pacientes con enfermedad grave. Desde entonces, múltiples estudios clínicos, revisiones sistemáticas y análisis observacionales han explorado su eficacia, seguridad y posibles indicaciones terapéuticas en distintos contextos inflamatorios.

No obstante, a pesar del creciente volumen de evidencia científica, aún existen interrogantes sobre los perfiles de pacientes que pueden beneficiarse de manera más significativa con este tratamiento, así como sobre los riesgos asociados a su uso, particularmente en relación con

la aparición de infecciones oportunistas y otras complicaciones derivadas de la inmunomodulación.

En este contexto, la presente investigación tiene como objetivo analizar el papel del tocilizumab como agente inmunomodulador en enfermedades autoinmunes y síndromes hiperinflamatorios, mediante una revisión de la evidencia clínica publicada entre 2019 y 2025. A través del análisis crítico de la literatura científica disponible, se busca describir sus aplicaciones terapéuticas, comparar su eficacia y seguridad en diferentes condiciones inflamatorias, e identificar las principales limitaciones y perspectivas futuras de su uso en la práctica clínica.

# Capítulo I. Planteamiento del Problema

## 1.1. Problema de Investigación

Las enfermedades autoinmunes y los síndromes hiperinflamatorios representan un desafío terapéutico importante en medicina debido a su complejidad fisiopatológica. Estas condiciones afectan múltiples órganos y sistemas, y la respuesta a los tratamientos inmunosupresores convencionales no logran generar la respuesta esperada, lo que obliga a buscar estrategias más específicas y eficaces <sup>(1)</sup>.

En este contexto, el tocilizumab ha surgido como una herramienta terapéutica relevante. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando el receptor de interleucina-6 (IL-6R), una citoquina central en el proceso inflamatorio y autoinmune. Su mecanismo de acción ha demostrado ser eficaz en la inhibición de la cascada inflamatoria, lo cual ha permitido su aplicación en diversas patologías autoinmunes como la artritis reumatoide y la arteritis de células gigantes <sup>(2)</sup>.

Desde su aprobación inicial, el uso de tocilizumab se ha expandido hacia otras enfermedades inflamatorias fuera de sus indicaciones originales. Esto se ha basado en la evidencia emergente sobre su eficacia para controlar la inflamación sistémica persistente, incluso en condiciones clínicas complejas como la enfermedad de Still y el síndrome de activación macrofágica <sup>(3)</sup>.

La pandemia de COVID-19 generó interés por los agentes inmunomoduladores como el tocilizumab. En pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, se observó que este fármaco podía mejorar los desenlaces clínicos al reducir la inflamación asociada a la tormenta de citocinas. Esto dio lugar a numerosos ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y estudios observacionales que analizaron su uso en ese contexto <sup>(4)</sup>.

A pesar del volumen creciente de publicaciones desde 2019, aún persisten dudas acerca de los perfiles de pacientes se benefician más del tratamiento con tocilizumab, y cuáles son los riesgos asociados a su uso, especialmente el aumento en la susceptibilidad a infecciones oportunistas <sup>(5)</sup>.

La necesidad de establecer criterios claros para la indicación y monitoreo de tocilizumab sigue vigente. El uso indiscriminado o sin una evaluación individualizada podría comprometer la seguridad del paciente, por lo que es indispensable contar con evidencia actualizada que oriente la práctica clínica <sup>(6)</sup>.

Por tanto, una revisión crítica de la literatura científica reciente permitirá comprender mejor el impacto terapéutico de tocilizumab en diversas enfermedades autoinmunes e hiperinflamatorias, y contribuirá a optimizar su utilización basada en perfiles clínicos específicos y datos de seguridad consolidados <sup>(7)</sup>.

## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 Objetivo General**

- Analizar el papel de tocilizumab como agente inmunomodulador en enfermedades autoinmunes y síndromes hiperinflamatorios, mediante la revisión crítica de la evidencia clínica.

### **1.2.2 Objetivo Especifico**

- Describir el rol de tocilizumab en síndromes hiperinflamatorios, incluyendo su uso en la tormenta de citocinas asociadas a COVID-19 y el síndrome de activación macrofágica.
- Comparar la eficacia y seguridad de tocilizumab en distintas condiciones inflamatorias.
- Identificar las limitaciones, riesgos y perspectivas futuras en el uso de tocilizumab como estrategia terapéutica inmunomoduladora.

### 1.3 Justificación

En el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias graves, se ha demostrado que la vía de señalización de la IL-6 desempeña un papel clave en el proceso inflamatorio. El bloqueo de esta vía mediante tocilizumab ha permitido controlar síntomas, reducir marcadores inflamatorios y prevenir el daño estructural en múltiples patologías, especialmente en reumatología <sup>(8)</sup>.

Estudios clínicos han documentado que el tocilizumab es eficaz y seguro en enfermedades como la artritis reumatoide, la arteritis de células gigantes y la artritis idiopática juvenil <sup>(9)</sup>.

Más allá del ámbito reumatológico, el conocimiento sobre el mecanismo de acción de tocilizumab ha impulsado su aplicación en situaciones clínicas emergentes. Uno de los usos más destacados fue durante la pandemia de COVID-19, donde se utilizó para mitigar el síndrome de liberación de citocinas en pacientes críticos. Este enfoque fue respaldado por estudios que mostraron una reducción en la necesidad de ventilación mecánica y una mejora en la supervivencia <sup>(10)</sup>.

Sin embargo, la variabilidad en los resultados hacen que se deba definir los escenarios en que tocilizumab ofrece un beneficio real y cuáles son sus limitaciones <sup>(11)</sup>.

Además, las complicaciones asociadas al bloqueo de IL-6, como el mayor riesgo de infecciones oportunistas y la reactivación de enfermedades latentes, hacen necesario un seguimiento riguroso del paciente. Esto exige no solo una indicación precisa, sino también protocolos de evaluación de riesgos antes y durante el tratamiento <sup>(12)</sup>.

Por estas razones, una revisión sistemática de la literatura reciente no solo permitirá actualizar el conocimiento sobre el uso de tocilizumab, sino que también contribuirá a generar recomendaciones clínicas más seguras y personalizadas, basadas en datos de calidad y adaptadas a los diferentes contextos clínicos <sup>(13)</sup>.

## 1.4 Estado de la cuestión

Antes de la introducción de terapias dirigidas contra la interleucina-6 (IL-6), el manejo de diversas enfermedades inflamatorias autoinmunes resultaba limitado y frecuentemente insatisfactorio. Patologías como la artritis reumatoide, la arteritis de células gigantes, la artritis idiopática juvenil sistémica y el síndrome de activación macrofágica se caracterizaban por una intensa inflamación sistémica, marcada elevación de reactantes de fase aguda y un curso clínico agresivo, con deterioro progresivo de órganos blanco. En muchos casos, los tratamientos convencionales con corticoesteroides o inmunosupresores no lograban un control sostenido de la enfermedad ni impedían la progresión del daño estructural. La IL-6 fue identificada como una citoquina clave en la perpetuación de estos procesos inflamatorios crónicos, y su sobreexpresión se asoció con peor pronóstico, mayor carga inflamatoria y refractariedad terapéutica, lo que impulsó la búsqueda de estrategias dirigidas a bloquear esta vía específica <sup>(14)</sup>.

Tocilizumab ha demostrado un perfil de eficacia superior al de otros tratamientos biológicos en pacientes con AR que no responden a DMARDs convencionales. Además, ha mostrado beneficios al prevenir el daño articular radiográfico y mejorar la calidad de vida del paciente, posicionándose como una opción preferente en diversas guías terapéuticas <sup>(15)</sup>.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica caracterizada por inflamación sinovial, erosión ósea y producción de autoanticuerpos. La IL-6 se identificó como una citoquina clave en su patogenia, promoviendo la degradación articular mediante estimulación de osteoclastos (vía RANKL), producción de metaloproteinasas y alteración del equilibrio inmunológico Th17/Treg. Antes de terapias dirigidas, los tratamientos con corticosteroides y DMARDs eran insuficientes para frenar el daño articular y controlar la inflamación de forma sostenida <sup>(16)</sup>.

En COVID grave, la tormenta de citoquinas con aumento protagónico de IL-6 se asocia a mayor riesgo de ventilación mecánica e ingreso a unidad de cuidados intensivos. Los tratamientos estándar con antivirales y corticoides no controlaban adecuadamente esta actividad inflamatoria intensa <sup>(10)</sup>.

Un metaanálisis en COVID-19 destacó que los pacientes con niveles elevados de IL-6 tenían peor pronóstico, lo que subrayaba la necesidad de intervenciones más dirigidas <sup>(18)</sup>.

Antes del uso de inhibidores del receptor de IL-6, el riesgo de infecciones oportunistas no se asociaba directamente a IL-6, pero la ausencia de control inflamatorio aumentaba la susceptibilidad en pacientes con esteroides prolongados o inmunosupresores múltiples <sup>(22)</sup>.

Durante la pandemia de COVID-19, tocilizumab fue uno de los inmunomoduladores más estudiados para tratar la tormenta de citoquinas en pacientes con cuadros graves. En estudios como el ensayo COVACTA, su uso se asoció con una reducción en la progresión hacia ventilación mecánica y en algunos casos una tendencia a menor mortalidad, aunque los resultados no fueron consistentes en todos los ensayos <sup>(10)</sup>.

Posteriormente, investigaciones como el ensayo RECOVERY y estudios observacionales multicéntricos en varios países confirmaron que tocilizumab, en combinación con corticoesteroides, puede reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, especialmente en aquellos con marcadores inflamatorios elevados como PCR y ferritina <sup>(17)</sup>.

En un metaanálisis reciente, se confirmó que tocilizumab mejora los desenlaces clínicos en COVID-19 sin aumentar significativamente el riesgo de eventos adversos graves. Esta evidencia llevó a su inclusión en las recomendaciones de organismos como la OMS y el NIH, consolidando su uso como parte del manejo estándar en pacientes con hiperinflamación asociada a infección viral <sup>(18)</sup>.

En España, estudios observacionales mostraron que el uso temprano de tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave se asoció con menor requerimiento de intubación y una reducción de hasta tres veces en la mortalidad hospitalaria. Estos hallazgos reforzaron su valor clínico en situaciones de alta carga inflamatoria <sup>(19)</sup>.

Tocilizumab también ha sido aprobado para el manejo del síndrome de liberación de citoquinas (CRS) inducido por terapias CAR-T. Desde 2017, su uso ha demostrado eficacia en la reducción rápida de fiebre, hipoxia y otros signos de hiperinflamación sin comprometer la eficacia oncológica del tratamiento CAR-T <sup>(20)</sup>.

A pesar de su eficacia, el uso de tocilizumab no está exento de riesgos. Uno de los efectos adversos más relevantes es el aumento de la susceptibilidad a infecciones oportunistas, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o en aquellos con enfermedades latentes como tuberculosis. Por ello, se recomienda una evaluación del riesgo infeccioso antes y durante el tratamiento <sup>(21)</sup>.

## **Capítulo II: Marco Teórico**

### **2.1 Enfermedades autoinmunes: definición, clasificación y fisiopatología**

Las enfermedades autoinmunes (EA) comprenden un grupo amplio y diverso de trastornos caracterizados por una respuesta inmunológica anómala del organismo contra sus propios tejidos. Estas enfermedades surgen como consecuencia de una pérdida de la tolerancia inmunológica hacia antígenos propios, lo que desencadena un ataque del sistema inmune que puede ser mediado por linfocitos T, linfocitos B, anticuerpos o células del sistema inmune innato <sup>(22)</sup>.

Desde el punto de vista inmunológico, la aparición de autoinmunidad requiere la concurrencia de varios factores: predisposición genética, factores ambientales desencadenantes y alteraciones regulatorias inmunológicas. La susceptibilidad genética ha sido ampliamente documentada, con asociaciones frecuentes con alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), como el HLA-DR3 y HLA-DR4, y con variantes en genes relacionados con la señalización inmune, como CTLA-4, PTPN22 y STAT4 <sup>(23, 24)</sup>.

Por otro lado, agentes ambientales como infecciones virales, disbiosis intestinal, exposición a metales pesados o ciertos fármacos pueden inducir autoinmunidad a través de mecanismos como el mimetismo molecular o la activación de células presentadoras de antígenos de forma inadecuada <sup>(25)</sup>.

En condiciones fisiológicas, la tolerancia inmunológica central (en timo y médula ósea) y la tolerancia periférica (mediada por células T reguladoras, anergia, apoptosis inducida por Fas) evitan que células autorreactivas sobrevivan o se activen. Sin embargo, en las EA esta tolerancia falla, permitiendo la persistencia y expansión de clones autorreactivos que reconocen componentes propios como extraños <sup>(26)</sup>.

### **2.2 Síndromes hiperinflamatorios: mecanismos y características clínicas**

Los síndromes hiperinflamatorios (SHF) representan un grupo de condiciones caracterizadas por una activación inmunitaria masiva y desregulada, que conlleva la liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias y una respuesta inflamatoria sistémica potencialmente letal. A diferencia de las EA, donde la inflamación suele ser persistente y moderada, en los SHF la

activación inmune es abrupta, intensa y desproporcionada, comprometiendo múltiples órganos en un corto período de tiempo <sup>(27)</sup>.

El reconocimiento temprano del SHF es crítico porque, a diferencia de otras condiciones inflamatorias, el tratamiento inmediato con inmunomoduladores potentes puede revertir el curso de la enfermedad. Los inhibidores de IL-1 (anakinra), IL-6 (tocilizumab) y JAK (ruxolitinib), así como corticosteroides de alta dosis y etopósido en HLH, han mostrado eficacia en revertir estos síndromes dependiendo del contexto etiológico <sup>(28)</sup>.

### **2.3 Tratamiento de base en enfermedades autoinmunes y síndromes hiperinflamatorios**

Durante décadas, el uso de glucocorticoides como prednisona ha sido la piedra angular del tratamiento inicial, debido a su efecto rápido y potente sobre la inflamación. Estos fármacos actúan suprimiendo la expresión génica de múltiples citoquinas proinflamatorias, así como reduciendo la activación de células T, monocitos y macrófagos <sup>(29)</sup>. No obstante, su uso prolongado se asocia con efectos adversos importantes, como osteoporosis, hipertensión, hiperglucemia, infecciones y atrofia muscular <sup>(30)</sup>.

Más recientemente, el desarrollo de terapias biológicas dirigidas ha transformado el tratamiento de las EA. Estos fármacos actúan sobre blancos moleculares específicos de la cascada inflamatoria, como citoquinas, receptores, o células efectoras. Ejemplos notables incluyen:

- Inhibidores de TNF- $\alpha$  (adalimumab, infliximab)
- Bloqueadores de IL-6R (tocilizumab)
- Inhibidores de IL-1 (anakinra)
- Inhibidores de coestimulación T (abatacept)
- Depleción de células B (rituximab) <sup>(31, 32)</sup>

El uso de estas terapias ha mejorado marcadamente el pronóstico funcional y la calidad de vida en enfermedades como la AR, LES, artritis psoriásica y espondiloartritis axial. No obstante, persiste la preocupación por su costo elevado y por el riesgo de infecciones oportunistas, como tuberculosis reactivada o infecciones virales latentes <sup>(33)</sup>.

En pacientes con síndrome de liberación de citoquinas (CRS), como ocurre tras inmunoterapia CAR-T o en COVID-19 grave, se ha utilizado con éxito el bloqueo de la vía

de IL-6 con tocilizumab, que mejora parámetros clínicos y reduce marcadores inflamatorios como ferritina, PCR e IL-6 sérica <sup>(34)</sup>. Este anticuerpo monoclonal neutraliza el receptor de IL-6 (tanto soluble como de membrana), interrumpiendo el circuito de amplificación citoquínico <sup>(35)</sup>.

A pesar de los avances terapéuticos, el pronóstico de los SHF no tratados es sombrío. Por eso se han desarrollado criterios clínicos diagnósticos tempranos y escalas predictivas como el HScore, para identificar a tiempo pacientes candidatos a inmunomodulación intensiva <sup>(27)</sup>.

#### **2.4 Fármacos inmunomoduladores: tipos y mecanismos generales de acción**

El desarrollo de fármacos inmunomoduladores ha transformado el abordaje terapéutico de múltiples enfermedades inmunomediadas, incluyendo tanto enfermedades autoinmunes crónicas como síndromes hiperinflamatorios agudos. Estos agentes actúan modificando componentes clave de la respuesta inmune, ya sea suprimiendo la activación celular, bloqueando citoquinas proinflamatorias, interfiriendo con señales de costimulación o modulando la expresión de genes relacionados con la inflamación. Su eficacia clínica ha permitido reducir la morbilidad asociada a estas enfermedades y, en muchos casos, modificar su curso natural, lo que representa uno de los avances más relevantes de la inmunología aplicada en la práctica médica de las últimas décadas <sup>(36)</sup>.

En términos generales, los inmunomoduladores se dividen en dos grandes grupos: los agentes inmunosupresores tradicionales y las terapias dirigidas biológicas. Los primeros incluyen fármacos como metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato mofetilo, que suprimen de forma inespecífica la proliferación y activación de células inmunitarias, especialmente linfocitos T y B. Su mecanismo de acción suele involucrar la inhibición de la síntesis de ADN o la alteración del metabolismo de purinas y pirimidinas, lo que limita la expansión clonal de células efectoras activadas. Si bien estos fármacos han sido esenciales durante décadas en el manejo de enfermedades como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la esclerosis múltiple, presentan limitaciones en términos de especificidad y toxicidad, con un perfil de efectos adversos que incluye mielosupresión, hepatotoxicidad e infecciones severas <sup>(37)</sup>.

En contraste, las terapias dirigidas biológicas ofrecen un abordaje más preciso al actuar sobre blancos moleculares específicos que participan en la patogénesis de la inflamación. Estos

agentes incluyen anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y receptores solubles que bloquean la acción de citoquinas clave como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-17 (IL-17) o la interleucina-23 (IL-23), así como terapias que interfieren con la activación celular a través de la inhibición de puntos de costimulación como CD28 o CTLA-4, o que inducen la depleción de células inmunes, como los anticuerpos anti-CD20 dirigidos contra linfocitos B <sup>(38)</sup>.

El uso de terapias biológicas ha demostrado un impacto profundo en el tratamiento de enfermedades inmunomediadas. Por ejemplo, los inhibidores de TNF- $\alpha$ , como infliximab y adalimumab, han mostrado eficacia significativa en enfermedades inflamatorias intestinales, artritis reumatoide, psoriasis y espondiloartritis axial. De igual manera, rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, ha permitido controlar cuadros graves de vasculitis asociada a ANCA y lupus refractario, al eliminar selectivamente los linfocitos B productores de autoanticuerpos <sup>(39)</sup>.

Otro grupo importante lo constituyen los inhibidores de la señalización intracelular mediada por JAK (Janus kinasa), enzimas esenciales en la transducción de señales de múltiples citoquinas. Fármacos como tofacitinib y baricitinib han sido aprobados para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa, demostrando eficacia en la reducción de actividad clínica e inflamación sistémica. A diferencia de los anticuerpos monoclonales, estos agentes tienen la ventaja de ser administrados por vía oral, lo que facilita la adherencia terapéutica en pacientes con enfermedades crónicas <sup>(40)</sup>.

Finalmente, una de las aplicaciones emergentes más importantes de los inmunomoduladores es su uso en el manejo de síndromes hiperinflamatorios agudos, como el síndrome de activación macrófaga y el síndrome de liberación de citoquinas. En estos contextos, el empleo de inhibidores específicos de citoquinas como IL-1 o IL-6 ha demostrado eficacia en frenar rápidamente la cascada inflamatoria y prevenir el daño orgánico irreversible. De este grupo, el bloqueador del receptor de IL-6, tocilizumab, ha adquirido un papel destacado tanto en enfermedades autoinmunes refractarias como en estados hiperinflamatorios inducidos por inmunoterapia o infecciones severas <sup>(41)</sup>.

Desde la perspectiva farmacéutica, su elección debe considerar la vía de administración (intravenosa o subcutánea), la seguridad del tratamiento a largo plazo, incluyendo el riesgo

de infecciones oportunistas y reactivación de tuberculosis latente, las posibles interacciones medicamentosas derivadas de su efecto sobre el metabolismo hepático (CYP450), así como la valoración costo–beneficio individualizada, garantizando un uso racional de acuerdo con el contexto clínico del paciente.

## **2.5 Tocilizumab como agente inmunomodulador: farmacología, mecanismos y aplicaciones clínicas**

### **2.5.1 Introducción y desarrollo del fármaco**

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que actúa como antagonista del receptor de interleucina-6 (IL-6R). Fue desarrollado por primera vez en Japón por investigadores de la Universidad de Osaka en colaboración con Chugai Pharmaceuticals, y posteriormente aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, inicialmente en artritis reumatoide y posteriormente en un rango ampliado de condiciones inflamatorias e hiperinflamatorias <sup>(42)</sup>. Su capacidad para bloquear de forma específica una citoquina clave como la IL-6 lo posicionó rápidamente como uno de los fármacos biológicos más relevantes en el arsenal terapéutico inmunomodulador.

La interleucina-6 es una citoquina producida por múltiples células del sistema inmune innato y adaptativo, incluyendo monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T, además de células no inmunes como adipocitos, fibroblastos y células endoteliales. Participa en funciones cruciales del sistema inmune, como la activación de células T, la diferenciación de células B en células plasmáticas productoras de anticuerpos, la síntesis hepática de proteínas de fase aguda y la regulación del eje neuroendocrino. Su sobreexpresión se ha asociado a una variedad de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, así como a síndromes hiperinflamatorios graves <sup>(35)</sup>.

### **2.5.2 Mecanismo de acción**

Tocilizumab actúa uniéndose con alta afinidad tanto al receptor de IL-6 de membrana (mIL-6R) como a su forma soluble (sIL-6R), impidiendo así la interacción de IL-6 con estos receptores y bloqueando la señalización intracelular mediada por las vías JAK/STAT3 y MAPK <sup>(43)</sup>. Esta inhibición resulta en una reducción significativa de la producción de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), del reclutamiento de células

inflamatorias, y de la diferenciación de linfocitos Th17, un subtipo celular estrechamente relacionado con procesos autoinmunes.

La señalización mediada por IL-6 también regula la producción de hepcidina, una hormona clave en el metabolismo del hierro, lo que explica por qué los niveles elevados de IL-6 contribuyen a la anemia de enfermedades crónicas. La inhibición de esta citoquina mediante tocilizumab mejora no solo los marcadores inflamatorios, sino también parámetros hematológicos y funcionales en pacientes con enfermedades autoinmunes activas <sup>(44)</sup>.

### **2.5.3 Aplicaciones clínicas**

Tocilizumab fue inicialmente aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a grave en adultos que no habían respondido adecuadamente al metotrexato u otros DMARDs convencionales. Los estudios clínicos demostraron que su uso, solo o en combinación con metotrexato, mejora significativamente los puntajes de actividad de la enfermedad, disminuye el daño articular progresivo y mejora la calidad de vida del paciente <sup>(45)</sup>.

Posteriormente, se amplió su uso a otras enfermedades inflamatorias crónicas, como la arteritis de células gigantes, la artritis idiopática juvenil sistémica y poliarticular, y más recientemente, como tratamiento de elección para el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) asociado a la terapia CAR-T y otras condiciones hiperinflamatorias como el COVID-19 grave <sup>(34)</sup>. En estos contextos, su capacidad para bloquear la cascada de IL-6 ha demostrado eficacia en reducir el daño orgánico sistémico, normalizar biomarcadores como la ferritina y la PCR, y mejorar la supervivencia hospitalaria.

Durante la pandemia de COVID-19, diversos ensayos clínicos confirmaron que el uso de tocilizumab en pacientes con tormenta de citoquinas y deterioro respiratorio severo reducía la necesidad de ventilación mecánica y la mortalidad en comparación con el tratamiento estándar, especialmente en combinación con corticosteroides sistémicos <sup>(10)</sup>.

No obstante, su elevado costo limita el acceso en países de ingresos bajos, donde gran parte de la población debe cubrir los gastos médicos propios. Actemra®, presentación original de tocilizumab puede costar hasta 257% más que productos genéricos<sup>(79)</sup>.

Se enfatiza que, se requieren estrategias para mitigar la carga financiera, incluyendo subsidios gubernamentales, reducción de precios de productos innovadores y guías terapéuticas costo-efectivas adaptadas al contexto económico nacional, hasta que exista un tratamiento oficialmente aprobado y accesible a nivel mundial <sup>(79)</sup>.

#### **2.5.4 Farmacocinética y consideraciones clínicas**

Tocilizumab se administra por vía intravenosa o subcutánea. Su farmacocinética muestra una vida media dependiente de la dosis y de la saturación del receptor, con un rango que varía entre 8 y 14 días. La administración subcutánea permite mantener niveles plasmáticos sostenidos y ha facilitado su uso ambulatorio en pacientes con enfermedades crónicas. No obstante, la vía intravenosa se prefiere en situaciones agudas como el CRS o el síndrome de activación macrofágica, donde se requiere una respuesta rápida <sup>(48)</sup>.

En cuanto a la monitorización, es habitual observar una disminución marcada de la PCR, IL-6 libre y otros marcadores inflamatorios tras el inicio del tratamiento. Sin embargo, los niveles séricos de IL-6 pueden elevarse transitoriamente debido a la inhibición del receptor, sin implicar necesariamente falla terapéutica. Es importante considerar esta característica al interpretar biomarcadores en pacientes tratados con tocilizumab <sup>(47)</sup>.

## **Capítulo III: Marco Metodológico**

El presente documento describe el marco metodológico de la investigación, detallando aspectos fundamentales como el tipo de estudio, su alcance, el enfoque adoptado, las fuentes de información utilizadas, los criterios de selección y el diagrama de flujo correspondiente al proceso de búsqueda bibliográfica.

### **3.1. Tipo de investigación**

El presente trabajo titulado “Tocilizumab como agente inmunomodulador en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y síndromes hiperinflamatorios: una revisión de la evidencia clínica del 2019 al 2025” corresponde a un estudio descriptivo basado en revisión de literatura científica. Se trata de una revisión narrativa, cuyo objetivo es analizar y sintetizar la información contenida en artículos científicos publicados sobre el uso de tocilizumab, caracterizando sus propiedades, beneficios, limitaciones y aplicaciones clínicas en distintos contextos inmunológicos e inflamatorios.

### **3.2. Alcance de la investigación**

De acuerdo con los objetivos planteados, esta investigación posee un alcance descriptivo, ya que se orienta a explorar y presentar de manera narrativa las características del uso de tocilizumab en distintos contextos clínicos. Este enfoque se justifica por la heterogeneidad de los estudios disponibles, que difieren en diseño, población, dosis y criterios de evaluación, lo que impide realizar un análisis cuantitativo o un meta-análisis. Según Ramos<sup>(49)</sup>, los estudios descriptivos buscan analizar fenómenos sin intervenir directamente sobre ellos; en este caso, se ajusta al propósito de la revisión documental de sintetizar información científica sobre las propiedades, aplicaciones y limitaciones del tocilizumab en escenarios clínicos diversos.

### **3.3. Enfoque**

El presente estudio adopta un enfoque metodológico cualitativo, centrado en la exploración de datos no cuantificables con el propósito de interpretar, comprender y contextualizar las distintas indicaciones, efectos y limitaciones del tocilizumab como agente inmunomodulador en enfermedades autoinmunes y síndromes hiperinflamatorios. Este enfoque se justifica frente a la imposibilidad de un análisis cuantitativo o mixto, dado que los estudios revisados

presentan heterogeneidad en diseño, población, dosis y criterios de evaluación, lo que dificulta consolidar resultados numéricos comparables. La información cualitativa será procesada mediante análisis temático y categorización de hallazgos, permitiendo identificar mecanismo de acción, eficacia, seguridad y aplicaciones clínicas del fármaco en distintos contextos.

### **3.4. Fuentes de información**

La investigación se apoya en fuentes primarias, principalmente artículos científicos originales publicados en revistas indexadas, que reportan evidencia clínica sobre el uso de tocilizumab en enfermedades autoinmunes y síndromes hiperinflamatorios. La base de datos principal utilizada fue PubMed, seleccionada por ser un motor de búsqueda gratuito, actualizado y especializado en literatura biomédica, que permite acceder a artículos originales y revisiones sistemáticas. Otras bases como Scopus, Web of Science o Cochrane Library no se incluyeron debido a limitaciones de acceso y al enfoque en literatura disponible de manera inmediata para la revisión narrativa.

La estrategia de búsqueda incluyó el uso de operadores booleanos (AND, OR) para combinar términos como “tocilizumab”, “COVID-19”, “contraindications”, “side effects” y “hyperinflammatory syndromes”. Se aplicaron filtros por idioma (inglés y español), tipo de artículo (artículos originales y revisiones), acceso libre al texto completo y periodo de publicación entre 2019 y 2025. Los criterios de inclusión y exclusión fueron definidos previamente y se detallan más adelante.

### **3.5. Muestra**

El tamaño de la muestra quedó determinado por el número total de artículos que cumplieron con los criterios de selección establecidos. En este caso, se analizaron 31 artículos científicos que cumplían con los criterios de inclusión y que abordaban el papel del Tocilizumab como agente inmunomodulador en enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

### **3.6. Población**

La población objeto de estudio corresponde a los artículos que exploran el uso de tocilizumab en población adulta con enfermedades autoinmunes o síndromes hiperinflamatorios. Se excluyeron los estudios centrados exclusivamente en población pediátrica, dado que los

mecanismos de respuesta inmunológica y la farmacocinética del medicamento pueden diferir significativamente en niños y adolescentes, lo que limitaría la extrapolación de los resultados a la población adulta. Asimismo, los estudios con animales fueron considerados únicamente como referencia para comprensión fisiopatológica y farmacológica.

### 3.7. Criterios de inclusión y exclusión

**Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión con base en búsqueda realizada.**

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Artículos sobre Tocilizumab	Artículos sobre otros fármacos no desarrollados a la investigación.
Artículos que incluyan población entre 18-60 años de edad o estudios experimentales en animales.	Artículos con población pediátrica.
Artículos publicados entre 2019-2025	Artículos fuera del rango de estudio.
Tipo de estudio aceptado: ensayo clínico, cohorte, estudio observacional, revisión sistemática.	Artículos que no cumplan con los tipos de estudio aceptados.
Idiomas aceptados: inglés y español.	Artículos en otros idiomas.
Artículos basados en estudios científicos de revistas indexadas de acceso libre, verificados mediante bases de datos (PubMed)	Artículos que no estén disponibles en acceso libre o que requieran pago para su visualización completa.

Fuente: Elaboración propia

### 3.8. Matriz de categorías y variables

**Tabla 2. Variables de investigación**

Objetivos	Variables	Indicadores	Instrumento	Técnica de análisis

<p>Describir el rol de tocilizumab en síndromes hiperinflamatorios, incluyendo su uso en la tormenta de citocinas asociadas a COVID-19 y el síndrome de activación macrofágica.</p>	<p>Rol terapéutico del tocilizumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mecanismo de acción sobre IL-6</li> <li>- Resultados clínicos en pacientes COVID graves</li> </ul>	<p>Artículo científico</p>	<p>Análisis narrativo: extracción y síntesis temática de hallazgos en relación al papel del fármaco en la modulación de citoquinas.</p>
<p>Comparar la eficacia y seguridad de tocilizumab en distintas condiciones inflamatorias.</p>	<p>Eficacia y seguridad del tocilizumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de biomarcadores inflamatorios</li> <li>- Mejoría clínica</li> </ul>	<p>Artículo científico</p>	<p>Análisis narrativo comparativo: codificación de temas comunes (mejoría clínica, seguridad), identificación de patrones y contrastes entre enfermedades y contextos.</p>
<p>Identificar las limitaciones, riesgos y perspectivas futuras en el uso de</p>	<p>Limitaciones, riesgos y perspectivas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraindicaciones</li> </ul>	<p>Artículo científico</p>	<p>Codificación cualitativa de contenidos: categorización de</p>

tocilizumab como estrategia terapéutica inmunomoduladora.		- Tipos de efectos adversos  - Falta de respuesta en ciertos pacientes		limitaciones y riesgos, análisis temático de perspectivas futuras
---	--	--	--	---

Fuente: Elaboración propia

### 3.9. Diagrama de flujo

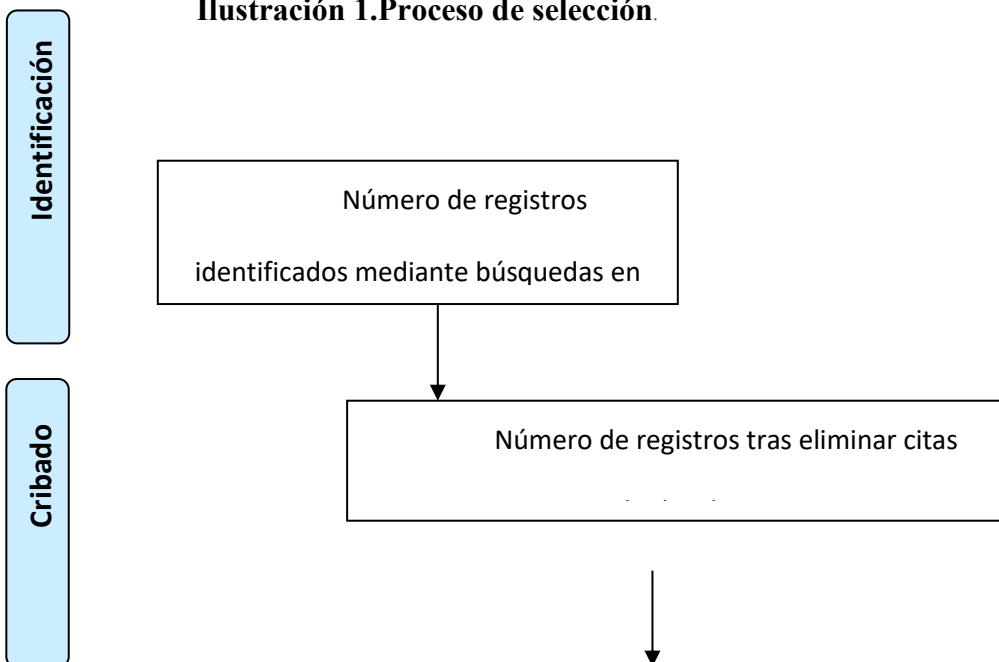
El proceso de selección de estudios se presenta en la Figura 1, siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020.

Se localizaron un total de 50 registros mediante la búsqueda en la base de datos PubMed (periodo 2019–2025). No se identificaron registros adicionales por otras fuentes.

Tras la revisión de títulos y resúmenes, se evaluaron 50 registros. De ellos, 19 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión: 8 por corresponder a un tema distinto, 4 por abordar otros fármacos, 4 por centrarse en patologías diferentes, 1 en población pediátrica, y 2 por no disponer de acceso al texto completo.

Un total de 31 publicaciones fueron analizadas en texto completo y se consideraron elegibles para la revisión. Finalmente, se incluyeron 31 estudios en la síntesis cualitativa de la evidencia.

**Ilustración 1. Proceso de selección.**





Fuente: Elaboración propia.

### 3.10. Operadores Booleanos Aplicados en la Investigación

En el siguiente apartado se presenta una tabla de los operadores booleanos utilizados en la presente investigación, junto con el criterio de búsqueda y las bases de datos consultadas para las distintas fórmulas.

**Tabla 3. Operadores Booleanos**

Operador Booleano	Criterio o concepto	Base de datos
AND	Tocilizumab AND covid-19 Macrophage activation syndrome AND mechanism of action	PubMed

AND	Tocilizumab mechanism of action AND hyper inflammatory syndrome	PubMed
AND	Tocilizumab AND long-term side effects AND inflammatory conditions	PubMed
AND	Tocilizumab AND side effects long term COVID 19	PubMed
AND	"Tocilizumab" AND "Contraindications"	PubMed

Fuente: Elaboración propia.

## Capítulo IV. Análisis de Resultados

En este apartado se procederá a analizar la información recolectada de distintos estudios y resultados de estos mismos, en relación con cada uno de los objetivos específicos descritos anteriormente.

- I Objetivo. - Describir el rol de tocilizumab en síndromes hiperinflamatorios, incluyendo su uso en la tormenta de citocinas asociadas a COVID-19 y el síndrome de activación macrofágica.

En este apartado se desarrollarán los datos obtenidos por parte de revisiones bibliográficas que cumplan con los criterios establecidos para su selección.

Los estudios incluidos en esta revisión muestran de manera consistente que tocilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-6, disminuye marcadores inflamatorios como proteína C reactiva y ferritina, mejora parámetros respiratorios y puede reducir la progresión hacia formas graves de COVID-1. La evidencia apunta a que el bloqueo de IL-6 interrumpe la señalización JAK-STAT, disminuye la activación de macrófagos y linfocitos, y modula la tormenta de citocinas característica de los pacientes críticos con COVID-19.

**Tabla 4. Rol de tocilizumab**

Autor	Artículo	Factor
Li G, Ruan S, Zhao X, Liu Q, Dou Y, Mao F.	Transcriptomic signatures and repurposing drugs for COVID-19 patients: findings of bioinformatics analyses	Bloqueo IL-6
Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, Walzer T, François B, Sève P	Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions.	Bloqueo IL-6

Giamarellos-Bourboulis EJ, et al.	Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure.	Bloqueo IL-6
Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, Kronbichler A, Shin JI.	Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19.	Bloqueo IL-6
Bahrampour Juybari K, Shamsi Meymandi M, Bashiri H.	Effects of colchicine, interferon $\beta$ , IVIG, tocilizumab and corticosteroids on COVID-19 patient survival from all presently available published clinical trials: a narrative review.	Bloqueo IL-6
Coomes EA, Haghbayan H.	Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis.	Bloqueo IL-6

Fuente: Elaboración propia.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL6R que actúa bloqueando la vía de interleucina-6 (IL-6), la cual está involucrada en la tormenta de citoquinas característica de los pacientes graves con COVID-19. El estudio indica que la infección por SARS-CoV-2 provoca una activación excesiva del sistema inmune con liberación de IL-6, TNF y otras citoquinas proinflamatorias, mediada principalmente por neutrófilos y macrófagos, lo que genera daño pulmonar agudo y síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS)<sup>50</sup>.

En los análisis transcriptómicos y de reversión de firmas génicas, tocilizumab mostró capacidad de revertir la expresión de genes sobreexpresados durante COVID-19, particularmente los relacionados con la inflamación, aunque no tuvo efecto sobre los genes

subexpresados. Esto sugiere un papel potencial en la reducción de la respuesta inflamatoria exagerada y la prevención de la progresión hacia formas graves de la enfermedad<sup>50</sup>.

Tocilizumab desempeña un papel central en la fisiopatología de los síndromes hiperinflamatorios. La IL-6 es una citocina proinflamatoria clave en la activación de macrófagos, la liberación de reactantes de fase aguda como proteína C reactiva y ferritina, y en la amplificación de la respuesta inflamatoria sistémica. En el contexto de COVID-19 grave y en el síndrome de activación macrofágica (MAS), el incremento marcado de IL-6 se asocia con la tormenta de citocinas, el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y el daño multiorgánico. Al bloquear el receptor de IL-6, tocilizumab interrumpe la señalización de esta citocina, disminuyendo la activación de macrófagos y la cascada inflamatoria, con el potencial de mitigar la hiperinflamación sistémica. El artículo revisado describe que, en pacientes con COVID-19, la administración de tocilizumab se asoció con una disminución significativa de los requerimientos de oxígeno (75%), mejoría radiológica en tomografía computarizada (90,5%) y resolución clínica completa en pacientes críticos tratados, sin reportarse efectos adversos graves. Asimismo, los autores destacan que el momento de administración es crucial: su uso muy temprano podría interferir con la eliminación viral, mientras que una administración tardía podría ser insuficiente para controlar la respuesta hiperinflamatoria avanzada<sup>51</sup>.

Desde el punto de vista molecular, la interleucina-6 (IL-6) ejerce sus efectos proinflamatorios mediante la unión a su receptor específico (IL-6R), que existe en dos formas: una de membrana (mIL-6R) y otra soluble (sIL-6R). Este complejo receptor se asocia con la proteína transductora gp130, lo que activa la vía de señalización JAK-STAT, así como otras rutas proinflamatorias como MAPK y PI3K-AKT, que en conjunto inducen la producción de citocinas, quimiocinas y proteínas de fase aguda, perpetuando la inflamación sistémica. Tocilizumab actúa como un anticuerpo monoclonal bloqueante del IL-6R, uniéndose tanto a la forma soluble como a la de membrana e impidiendo la interacción de IL-6 con gp130. Al interrumpir esta señalización, se inhibe la fosforilación de STAT3 y se reduce la transcripción de genes proinflamatorios, lo que limita la activación de macrófagos y linfocitos, disminuye la liberación de proteína C reactiva, ferritina y fibrinógeno, y contribuye a la resolución del

estado hiperinflamatorio característico de la tormenta de citocinas observada en COVID-19 grave y en el síndrome de activación macrofágica<sup>51</sup>.

Los pacientes con COVID-19 que desarrollan insuficiencia respiratoria severa presentan una disfunción inmunitaria caracterizada por linfopenia de células CD4 y NK, junto con disminución marcada de la expresión de HLA-DR en monocitos CD14. Esta disfunción está impulsada principalmente por la producción excesiva de interleucina-6 (IL-6), que suprime la presentación de antígenos y favorece un estado de hiperinflamación distinto al observado en sepsis bacteriana o influenza<sup>52</sup>.

El artículo demuestra que el bloqueo de IL-6 con tocilizumab puede rescatar parcialmente esta disfunción inmune. En experimentos in vitro, el plasma de pacientes con COVID-19 inhibió la expresión de HLA-DR en monocitos, y la adición de tocilizumab restauró parcialmente esta expresión. Además, en los pacientes tratados con tocilizumab se observó un incremento en el recuento absoluto de linfocitos dentro de las primeras 24 horas, indicando un efecto modulador sobre la inmunosupresión inducida por IL-6<sup>52</sup>.

En este contexto, tocilizumab actúa como un modulador de la tormenta de citocinas, reduciendo el impacto de la hiperinflamación mediada por IL-6 y ofreciendo una vía terapéutica para pacientes con COVID-19 grave que desarrollan síndrome hiperinflamatorio o características compatibles con síndrome de activación macrofágica<sup>52</sup>.

En el contexto de los síndromes hiperinflamatorios, el artículo de Kim y colaboradores (2021) destaca el papel fundamental de la interleucina 6 (IL-6) como una de las principales citoquinas implicadas en la fisiopatología de la tormenta de citocinas, especialmente en pacientes con enfermedad grave por COVID-19. En este sentido, se describe el uso de tocilizumab, como se ha mencionado anteriormente, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-6, como una estrategia terapéutica prometedora para el tratamiento de esta condición. Este agente ya había sido aprobado por la FDA para el manejo del síndrome de liberación de citocinas (CRS) asociado a la terapia con células CAR-T, y su aplicación se ha extendido al tratamiento de pacientes con COVID-19 que desarrollan hiperinflamación sistémica<sup>53</sup>.

El artículo señala que múltiples estudios han documentado concentraciones significativamente elevadas de IL-6 en pacientes con COVID-19 severo, siendo este hallazgo comparable al observado en el CRS. Se ha evidenciado que los niveles elevados de IL-6 se asocian con una mayor mortalidad, mayor necesidad de ventilación mecánica y peores desenlaces clínicos, lo que respalda su valor como biomarcador pronóstico y como blanco terapéutico. En estudios observacionales, la administración de tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 redujo el riesgo de requerir ventilación mecánica o de fallecer, aunque los autores recalcan la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que confirmen estos beneficios<sup>53</sup>.

Además, se establece una relación entre la tormenta de citocinas en COVID-19 y síndromes hiperinflamatorios previamente conocidos, como el síndrome de activación macrofágica (MAS), una forma secundaria del síndrome hemofagocítico (HLH). El artículo describe cómo tanto el MAS como el CRS comparten mecanismos inmunopatológicos en los que IL-6 desempeña un rol central, y en los cuales el tocilizumab ha mostrado eficacia terapéutica cuando esta citoquina se identifica como mediadora clave del proceso inflamatorio<sup>53</sup>.

Un artículo consultado incluye una tabla en la que se resumen los tratamientos dirigidos contra citoquinas específicas utilizados en la tormenta de citocinas por COVID-19, destacando a tocilizumab, junto con sarilumab y siltuximab, como inhibidores de IL-6. Estos medicamentos cuentan con indicaciones previas en enfermedades como artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA), síndrome de liberación de citocinas y enfermedad de Castleman, lo que sustenta su uso extrapolado en el contexto del COVID-19<sup>53</sup>.

El estado hiperinflamatorio se caracteriza por el aumento de marcadores inflamatorios anormales, como los niveles elevados de IL-6 sérica, proteína C reactiva y ferritina. Se ha demostrado que una mayor concentración de IL-6 en suero se correlaciona con un mayor nivel de viremia. Por lo tanto, la terapia anti-IL6 podría ser una solución para limitar el síndrome hiperinflamatorio y la consiguiente insuficiencia respiratoria y multiorgánica que se produjo alrededor de la segunda semana de la infección. En pacientes con COVID-19 con niveles elevados de IL-6, tocilizumab podría inhibir la actividad proinflamatoria de IL-6 mejorando los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 grave o crítico, y también

el bloqueo del receptor con Tocilizumab podría reducir la mortalidad o la morbilidad en COVID-19 grave<sup>56</sup>.

Otro artículo de lectura obligatoria, es el de Coomes, A. et al., donde resaltan cómo la elevación de IL-6 en pacientes con COVID-19 grave está asociada a mayor mortalidad y complicaciones, sugiriendo que parte de la enfermedad grave es causada por una respuesta inflamatoria desregulada del huésped (CRS-like)<sup>63</sup>.

Tocilizumab, al bloquear el receptor de IL-6, puede atenuar esta tormenta de citoquinas, y los estudios preliminares respaldan su uso como inmunomodulador en estos pacientes. Sin embargo, se subraya que todavía faltan más estudios controlados que confirmen sus beneficios y riesgos<sup>63</sup>.

En conjunto, estos hallazgos indican que tocilizumab desempeña un papel central en la modulación de la respuesta inflamatoria mediada por IL-6 en síndromes hiperinflamatorios y COVID-19 grave. La heterogeneidad observada entre estudios resalta la importancia de criterios precisos para la administración, incluyendo el momento óptimo del tratamiento y la selección de pacientes con perfil inflamatorio elevado. Aunque los resultados preliminares son alentadores, es necesaria la realización de ensayos clínicos controlados adicionales para confirmar la eficacia y seguridad de tocilizumab en este contexto

- • II Objetivo. - Comparar la eficacia y seguridad de tocilizumab en distintas condiciones inflamatorias.

A partir del análisis de la literatura seleccionada, se observa que tocilizumab, se ha mostrado eficacia y un perfil de seguridad aceptable en distintas condiciones inflamatorias, tanto en COVID-19 como en enfermedades autoinmunes crónicas. En pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2, estudios como el de Sánchez-Rovira et al. (2021) evidenciaron que la administración temprana de TCZ se asoció con menores tasas de ingreso a UCI y menor mortalidad, así como mejor evolución radiológica y reducción significativa de proteína C reactiva. Estos hallazgos sugieren una modulación efectiva de la respuesta inflamatoria en estados de hiperinflamación sistémica.

De forma paralela, en patologías reumatológicas, ensayos clínicos como GiACT, PMR-SPARE y SEMAPHORE demostraron que TCZ mejora los desenlaces clínicos en

polimialgia reumática y arteritis de células gigantes, permitiendo una reducción de la dosis acumulativa de glucocorticoides y mayor tiempo hasta la recaída. En artritis reumatoide, estudios de extensión a largo plazo, como ACT-SURE, confirmaron la eficacia sostenida de TCZ y un perfil de seguridad aceptable incluso en combinaciones con csDMARDs o TNFis<sup>58</sup>.

En pacientes inmunodeprimidos, como receptores de trasplante pulmonar o renal, el uso de TCZ mostró resultados prometedores para controlar la inflamación sistémica y prevenir la progresión de COVID-19 grave, sin complicaciones graves, lo que resalta la importancia de la individualización del tratamiento y el monitoreo cuidadoso.

Si bien la eficacia de TCZ se observa de manera consistente en distintos procesos inflamatorios, existen variaciones en la magnitud del beneficio.

Además, la seguridad a largo plazo de TCZ, aunque generalmente aceptable, requiere especial atención en pacientes inmunosuprimidos y en combinaciones con otros fármacos, dado el riesgo potencial de infecciones graves. La evidencia resalta que la identificación temprana de los pacientes con inflamación sistémica significativa es crucial para optimizar la eficacia y minimizar riesgos.

La comparación de la eficacia y seguridad de TCZ en distintas condiciones inflamatorias evidencia que el fármaco ofrece beneficios clínicos significativos, tanto en la reducción de la inflamación y la necesidad de glucocorticoides en enfermedades reumatológicas, como en la prevención de progresión a estados graves en COVID-19. Sin embargo, su uso debe individualizarse, considerando factores de riesgo, contexto clínico y monitoreo cuidadoso, consolidando así la relevancia de TCZ como herramienta terapéutica versátil en el manejo de inflamaciones sistémicas.

**Tabla 5. Eficacia y seguridad**

Autor	Artículo	Factor
Sánchez-Rovira P, Pérez-Chica G, Ortega-Granados AL, Aguilar-García J, Díaz-Beltrán L, Gálvez-Montosa	Early use of tocilizumab in patients with severe pneumonia secondary to severe acute respiratory	Beneficio COVID-19

F, García-Verdejo F, Luque-Caro N, Quero-Blanco C, Fernández-Navarro M, Rodríguez-Sánchez A, Ruiz-Bailén M, Yaguez-Mateos L, Marín-Pozo JF, Sierra-Torres MI, Lacárcel-Bautista C, Duro-Ruiz GJ, Duro-Fernández MÁ, García-Alegría J, Herrero-Rodríguez C.	syndrome coronavirus 2 infection and poor prognostic criteria: Impact on mortality rate and intensive care unit admission.	
Mojtabavi H, Saghazadeh A, Rezaei N.	Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis.	Beneficio COVID-19
Bahrampour Juybari K, Shamsi Meymandi M, Bashiri H.	Effects of colchicine, interferon $\beta$ , IVIG, tocilizumab and corticosteroids on COVID-19 patient survival from all presently available published clinical trials: a narrative review.	Variabilidad de respuesta
Iorio L, Bond M, Padoan R, Dejaco C.	Advances in the treatment of polymyalgia rheumatica.	Beneficio otros procesos inflamatorios
García-Porrúa C, Heras-Recuero E, Blázquez-Sánchez T, Torres-Roselló A, Castañeda S, González-Gay MÁ.	Estrategias tradicionales y emergentes para manejar la polimialgia reumática: Perspectivas sobre nuevos tratamientos.	Beneficio otros procesos inflamatorios
Bykerk VP, Östör AJK, Alvaro-Gracia J, Pavelka K,	Long-term safety and effectiveness of tocilizumab	Seguridad a largo plazo

Román Ivorra JA, Nurmohamed MT, Luder Y, Sidiropoulos PNM, Devenport J, Sibia J.	in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to csDMARDs and/or TNF inhibitors: an open-label study close to clinical practice.	
Żegleń S, Nagajewski A, Górski D, Wojarski J, Karlsen W, Akily L, Sunesson F, Sawczuk M, Nojek R, Lipka K, Gallas M, Dukat-Mazurek A, Karolak W.	Treatment of patients after lung transplantation with COVID infection during long-term follow-up.	Beneficio COVID-19
Lauterio A, Valsecchi M, Santambrogio S, De Carlis R, Merli M, Calini A, et al.	Successful recovery from severe COVID-19 pneumonia after kidney transplantation: The interplay between immunosuppression and novel therapy including tocilizumab.	Beneficio COVID-19
Potere N, Di Nisio M, Rizzo G, La Vella M, Polilli E, Agostinone A, Spacone A, Di Carlo S, Costantini A, Abbate A, Porreca E, Parruti G.	Low-dose subcutaneous tocilizumab to prevent disease progression in patients with moderate COVID-19 pneumonia and hyperinflammation.	Beneficio COVID-19

Fuente: Elaboración propia.

El estudio de Sánchez-Rovira y colaboradores (2021) evaluó de forma retrospectiva el efecto del uso temprano de tocilizumab en pacientes con neumonía grave por COVID-19, con

criterios de mal pronóstico. Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de interleucina 6 (IL-6), ha sido propuesto como tratamiento inmunomodulador para contrarrestar la hiperinflamación que ocurre en un subgrupo de pacientes con COVID-19 severo, en quienes se ha descrito una “tormenta de citocinas”. Esta respuesta inflamatoria desregulada está asociada con peores desenlaces, como la progresión a insuficiencia respiratoria, ingreso a cuidados intensivos y muerte<sup>54</sup>.

El estudio incluyó 50 pacientes hospitalizados con neumonía grave por SARS-CoV-2 y criterios de mal pronóstico. Todos recibieron tratamiento estándar, pero 36 de ellos recibieron además tocilizumab en etapas tempranas de la evolución clínica. Se compararon entre ambos grupos las tasas de ingreso a UCI, mortalidad, evolución de la función respiratoria, parámetros bioquímicos e inflamatorios, y hallazgos radiológicos<sup>54</sup>.

Los resultados mostraron que, en comparación con el grupo control, los pacientes tratados con tocilizumab presentaron una menor tasa de ingreso a UCI y una menor mortalidad. Además, se observó una evolución radiológica más favorable en el grupo tocilizumab. Aunque los niveles de IL-6 aumentaron tras la administración del fármaco, se documentó una reducción significativa de la proteína C reactiva, lo que sugiere una modulación efectiva del proceso inflamatorio. No obstante, algunas diferencias en parámetros bioquímicos no alcanzaron significancia estadística<sup>54</sup>.

A pesar de las limitaciones del diseño observacional, los hallazgos respaldan el posible beneficio de intervenir de forma temprana con tocilizumab en pacientes con inflamación sistémica significativa, antes del desarrollo de insuficiencia respiratoria avanzada. Aunque el estudio no menciona explícitamente el síndrome de activación macrofágica (MAS) ni el síndrome hemofagocítico (HLH), el patrón hiperinflamatorio descrito guarda semejanza con estos síndromes, y el rol de IL-6 como mediador clave justifica el uso de tocilizumab como estrategia terapéutica<sup>54</sup>.

Los autores Mojtabavi, H. et al, mencionan que con base en brotes previos, los corticosteroides no se encuentran entre las pautas terapéuticas de rutina y pueden aumentar de diversas maneras la lesión pulmonar asociada a COVID-19, mientras que hay estudios que muestran el efecto beneficioso de Tocilizumab, que es un anticuerpo monoclonal (mAb)

que ayuda al bloqueo del receptor de IL-6, en pacientes con COVID-19 grave/crítico. Las pautas actuales recomiendan el uso de Tocilizumab para pacientes con COVID-19 grave que presenten signos de advertencia de hiperinflamación<sup>55</sup>.

El metaanálisis realizado por dichos autores y la metarregresión revelan una relación confiable entre IL-6 y la gravedad de COVID-19, independientemente de la edad y el sexo<sup>55</sup>.

Así mismo, tocilizumab como anticuerpo IL-6 ha mostrado resultados prometedores en pacientes con neumonía por COVID-19 con un buen perfil de seguridad, sin embargo, el resultado clínico no está bien definido. La variabilidad en la respuesta clínica del tratamiento con Tocilizumab probablemente se ha relacionado con la contribución de otros factores, incluidos la raza, el sexo y los mecanismos biológicos relacionados con la edad, la gravedad de la enfermedad, la composición genética y el momento del tratamiento<sup>56</sup>.

Los autores Iorio, L. et al. publican un artículo que hace mención a tres ensayos clínicos relevantes; el Ensayo GiACT fue diseñado para arteritis de células gigantes (GCA), incluye un análisis post-hoc que mostró que los pacientes con síntomas de polimialgia reumática (PMR) también se beneficiaron del tratamiento con tocilizumab (TCZ), de forma comparable a los que tenían solo síntomas craneales. Esto apoya su eficacia en síntomas de PMR dentro del contexto de GCA<sup>58</sup>.

Otro ensayo evaluado es el Ensayo PMR-SPARE (fase 2/3), en pacientes con PMR de nueva aparición, se comparó tocilizumab subcutáneo frente a placebo. Los resultados a favor de TCZ, remisión libre de glucocorticoides (GC) en la semana 16 fue mucho mayor con TCZ, tiempo hasta la recaída fue más largo con TCZ, dosis acumulativa de GC significativamente más baja con TCZ. Estos datos muestran que TCZ mejora los desenlaces clínicos y reduce la necesidad de corticoides, lo cual se traduce en eficacia clínica y beneficios en el manejo de los efectos adversos de los GC<sup>58</sup>.

El tercer ensayo evaluado por Iorio, L. et al. fue el Ensayo SEMAPHORE (fase 3), donde se incluye pacientes con PMR refractaria dependiente de GC, una población más difícil de tratar. La dosis media de prednisona fue menor en el grupo TCZ; mayor número de pacientes suspendieron completamente la prednisona. Esto demuestra que TCZ es eficaz en disminuir la inflamación, reducir la dosis de corticoides y lograr mejor control clínico en pacientes más difíciles de manejar<sup>58</sup>.

Artículo realizado por García, C. et al., pone en manifiesto los beneficios y seguridad de el TCZ en distintas patologías inflamatorias, menciona que se reportan mejoras rápidas y sostenidas de los síntomas de PMR en pacientes con o sin arteritis de células gigantes. Describe que los pacientes refractarios a glucocorticoides o con comorbilidades (como diabetes o síndrome metabólico) también experimentaron remisión o disminución significativa de la actividad de la enfermedad tras recibir TCZ intravenoso. Estudios retrospectivos como el de Toussirot y el de Assaraf mostraron que TCZ permite reducir la dosis de prednisona y lograr remisiones clínicas<sup>59</sup>.

Los autores Bykerk, VP. et al., mencionan un estudio donde se valora la seguridad y eficacia a largo plazo del tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide (AR). ACT-SURE fue un estudio de fase IIIb, abierto, que evaluó más a fondo la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de la TCZ en una población de AR. Se incluyeron pacientes con AR de 25 países y 264 centros que tuvieron una respuesta inadecuada a csDMARD y/o TNFis. La fase de extensión a largo plazo (LTE) de ACT-SURE evaluó la seguridad y eficacia de la TCZ como monoterapia y en combinación con csDMARD durante hasta 108 semanas adicionales en pacientes con AR que tuvieron al menos una respuesta moderada a la TCZ después de 24 semanas de tratamiento. Tocilizumab fue efectivo a largo plazo para reducir la actividad de la enfermedad en pacientes con AR. Los efectos adversos fueron frecuentes pero generalmente leves o moderados. Las infecciones graves y eventos graves fueron poco comunes. El perfil de seguridad fue aceptable, incluso en tratamientos prolongados y en diferentes combinaciones con otros fármacos<sup>61</sup>.

Individualizando cada caso, se cuenta con los pacientes que han recibido un trasplante de pulmón requieren un tratamiento inmunosupresor de por vida para evitar el rechazo del

órgano trasplantado, lo cual los hace especialmente vulnerables a infecciones. En este contexto, el manejo de receptores de trasplante pulmonar (LTR) que contraen COVID-19 presenta importantes desafíos clínicos. Un estudio realizado en un hospital temporal dedicado al tratamiento de COVID-19 analizó una serie de 15 pacientes trasplantados pulmonares que desarrollaron infección por SARS-CoV-2 en la fase tardía posterior al trasplante, es decir, en una etapa alejada de la cirugía, y donde la infección fue adquirida en el entorno domiciliario. Estos pacientes recibieron diferentes tratamientos no estándar, entre los cuales se incluyeron anticuerpos monoclonales específicos contra el virus, agentes antivirales y bloqueadores de interleucina-6, como tocilizumab, con el fin de controlar la inflamación sistémica y mejorar la evolución clínica. En la cohorte estudiada, a uno de los pacientes se le administró tocilizumab, mientras que a otros se les dio terapia con casirivimab e imdevimab o regdanvimab, y en algunos casos se utilizó remdesivir como antiviral. Los estudios de imágenes pulmonares evidenciaron que más de la mitad de estos pacientes presentaron alteraciones compatibles con daño pulmonar asociado a COVID-19, y clínicamente se observaron síntomas característicos como disnea, fiebre y fatiga. Además de los tratamientos específicos, se emplearon de manera selectiva corticosteroides y anticoagulantes para manejar la inflamación y prevenir complicaciones trombóticas. Todos los pacientes lograron superar la infección sin presentar complicaciones graves, lo que indica que los esquemas terapéuticos aplicados, incluido el uso de tocilizumab como bloqueador de la IL-6, fueron efectivos y seguros en este grupo de alto riesgo. Estos hallazgos aportan evidencia relevante sobre el uso de tocilizumab y otros agentes inmunomoduladores en pacientes inmunosuprimidos tras un trasplante pulmonar que desarrollan COVID-19, resaltando la importancia de un manejo individualizado y monitoreo cuidadoso para optimizar los resultados clínicos<sup>67</sup>.

Los pacientes inmunodeprimidos, como aquellos que han recibido un trasplante de órgano sólido, presentan una mayor susceptibilidad a contraer infecciones virales como el SARS-CoV-2, y además pueden manifestar síntomas atípicos que dificultan el diagnóstico temprano de la COVID-19. Sin embargo, se ha planteado la hipótesis de que la inmunosupresión farmacológica crónica a la que están sometidos estos pacientes podría ofrecer una cierta protección contra las formas más graves de la enfermedad. A pesar de esta observación, la interacción entre los tratamientos inmunosupresores de mantenimiento y los agentes

antivirales utilizados para tratar la COVID-19 en pacientes trasplantados todavía no ha sido completamente investigada<sup>(69)</sup>.

Así mismo, la evidencia científica en este grupo de pacientes sigue siendo escasa y los protocolos de tratamiento óptimo aún no están definidos. En este contexto, Lauterio, A. y colaboradores reportaron un caso clínico de un paciente con trasplante renal que desarrolló una forma grave de COVID-19 y que logró una recuperación favorable bajo un esquema terapéutico que incluyó hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, esteroides y tocilizumab. Este último, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6), habría desempeñado un papel central en la modulación de la respuesta inflamatoria sistémica del paciente. La recuperación exitosa del caso descrito aporta evidencia clínica preliminar sobre la potencial utilidad de tocilizumab como parte del manejo de la COVID-19 grave en pacientes inmunosuprimidos, aunque se requieren estudios más amplios y controlados para establecer su eficacia y seguridad en esta población particular<sup>69</sup>.

Se realizó el análisis de un estudio, el cual, tuvo como objetivo evaluar si administrar TCZ en dosis bajas por vía subcutánea es seguro y eficaz para prevenir el empeoramiento de la enfermedad en pacientes con neumonía moderada causada por COVID-19, que además presentan hiperinflamación. Para ello, se analizaron retrospectivamente los datos de pacientes con neumonía bilateral confirmada por laboratorio, que tenían un nivel alto de proteína C reactiva pero sin hipoxemia y que no presentaban contraindicaciones para recibir TCZ. Estos pacientes recibieron una dosis de 324 mg de TCZ por vía subcutánea dentro de las primeras 48 horas tras su ingreso hospitalario, junto con la atención estándar habitual. Se compararon con un grupo control emparejado que solo recibió la atención estándar antes de que TCZ estuviera disponible en esa institución. Se contó con datos clínicos hasta la muerte o hasta 35 días después para quienes fueron dados de alta<sup>78</sup>.

En cuanto a los resultados, los pacientes tratados con TCZ mostraron una disminución rápida y significativa en los niveles de PCR. En contraste, el grupo que recibió solo la atención estándar no tuvo cambios significativos en la PCR. Paralelamente, la oxigenación mejoró en el grupo TCZ, medida por el índice P/F (relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno); mientras que no hubo mejoría en el grupo control. Importante,

ninguno de los pacientes tratados con TCZ experimentó progresión de la enfermedad que requiriera oxígeno suplementario o ventilación mecánica, en contraste con el 50% de los pacientes del grupo control que sí empeoraron<sup>78</sup>.

- III Objetivo. - Identificar las limitaciones, riesgos y perspectivas futuras en el uso de tocilizumab como estrategia terapéutica inmunomoduladora.

El análisis de la literatura evidencia que, si bien el tocilizumab ha demostrado utilidad como estrategia inmunomoduladora en la COVID-19 grave, su eficacia y seguridad dependen de múltiples factores clínicos y biológicos. Un hallazgo clave es la heterogeneidad en la respuesta: no todos los pacientes se benefician del bloqueo de IL-6, lo que sugiere la necesidad de identificar subpoblaciones específicas mediante biomarcadores, como el miR-146a-5p, que podrían anticipar la eficacia del tratamiento. Este aspecto abre la puerta a una medicina más personalizada, aunque aún requiere validación.

En cuanto a la seguridad, la evidencia refleja un balance complejo. Por un lado, el perfil de efectos adversos se considera comparable al de otros agentes biológicos, con predominio de eventos leves a moderados. No obstante, se han documentado complicaciones graves como infecciones oportunistas, alteraciones hepáticas, eventos hematológicos e incluso casos aislados de neurotoxicidad, lo que obliga a mantener una farmacovigilancia estrecha. Estos riesgos adquieren mayor relevancia en pacientes con comorbilidades, estados de inmunosupresión prolongada o en poblaciones especiales como trasplantados, embarazadas y pacientes con antecedentes de hepatitis B.

Otro aspecto controversial es el impacto de la inhibición de IL-6 sobre procesos fisiológicos esenciales, como la respuesta inmune antimicrobiana y la homeostasis muscular. Mientras algunos estudios sugieren un beneficio en la preservación de masa muscular, otros alertan sobre el riesgo de sarcopenia, lo que resalta la necesidad de estudios longitudinales y con mayor poder estadístico para esclarecer estos efectos.

**Tabla 6. Limitaciones y riesgos**

Autor	Artículo	Factor
-------	----------	--------

Bahrapour Juybari K, Shamsi Meymandi M, Bashiri H.	Effects of colchicine, interferon $\beta$ , IVIG, tocilizumab and corticosteroids on COVID-19 patient survival from all presently available published clinical trials: a narrative review.	Limitación: Sin respuesta terapéutica
Sabbatinelli J, Giuliani A, Matachione G, Latini S, Laprovitera N, Pomponio G, Ferrarini A, Svegliati Baroni S, Pavani M, Moretti M, Gabrielli A, Procopio AD, Ferracin M, Bonafè M, Olivieri F.	Decreased serum levels of the inflammamiR-146a are associated with clinical non-response to tocilizumab in COVID-19 patients.	Limitación: Sin respuesta terapéutica
Ramasamy C, Narayan G, Mishra AK, John KJ, Lal A.	Nosocomial infections in COVID-19 patients treated with immunomodulators: a narrative review.	Riesgo: infecciones
Parisi S, Ditto MC, Ghellere F, Panaro S, Piccione F, Borrelli R, Fusaro E.	Update on tocilizumab in rheumatoid arthritis: a narrative review.	Riesgo: nfecciones
Wang Y, Tan S, Yan Q, Gao Y.	Sarcopenia and COVID-19 outcomes.	Sarcopenia
Ayvat P, Kayhan Omeroglu S.	Tocilizumab treatment in COVID-19 patients: therapy's side effects and effect on mortality.	Limitación: No cambia mortalidad Riesgo: efectos cardiovasculares.

Cai S, Sun W, Li M, Dong L.	A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab.	Riesgo: infecciones
Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, McInnes IB, Ravelli A, Sattar N, Stamm TA, Takeuchi T, Trauner M, van der Heijde D, Voshaar MJH, Winthrop K, Smolen JS, Kerschbaumer A.	A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases.	Perspectiva terapéutica
Htet H, Kyung HY, Burud IAS, Jaiprakash H, Subramaniam T, Iezhitsa I, Agarwal R.	Adverse events associated with monoclonal antibodies used for treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis.	Riesgo: Alteraciones hepáticas y disminución de células sanguíneas
Kuo MH, Tseng CW, Lu MC, Tung CH, Tseng KC, Huang KY, Lee CH, Lai NS.	Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing tocilizumab-containing treatment.	Riesgo: Reactivación del virus de la hepatitis B
Sasaki R, Hishikawa N, Nomura E, Omote Y, Takemoto M, Yamashita T, Hatanaka N, Higashi Y, Abe K.	Tocilizumab-induced leukoencephalopathy with a reversible clinical course.	Riesgo: Leucoencefalopatía
Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, Maffei C,	A single center observational study of the clinical characteristics and	Perspectiva terapéutica

Possenti S, Zambetti N, Moscato M, Venturini M, Affatato S, Gaggiotti M, Bossini N, Scolari F.	short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia.	
D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, Zipursky J, Clarfield L, Maxwell C, Arzola C, Lapinsky S, Paquette K, Murthy S, Cheng MP, Malhamé I.	Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations.	Limitación: Embarazo y lactancia
AlOmeir O, Alhowail AH, Rabbani SI, Asdaq SMB, Gilkaramenthi R, Khan A, Imran M, Dzinamarira T.	Safety and efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic evaluation of adverse effects and therapeutic outcomes.	Riesgo: disfunción hepatobiliar, reacciones de hipersensibilidad e incluso casos aislados de insuficiencia hepática aguda
Makowska J, Lewandowska-Polak A.	Desensitization to biological agents used in rheumatology.	Limitación: Hipersensibilidad
Forns X, Navasa M.	Liver transplant immunosuppression during the covid-19 pandemic	Riesgo: observación en trasplante por riesgo infección

Fuente: Elaboración propia.

En un artículo publicado por Juybari, B. et al., mencionan que un subconjunto de pacientes que sufren de COVID-19 grave exhiben niveles disminuidos de IL-6 en su torrente sanguíneo. Es probable que estos pacientes se beneficien más de la inhibición de IL-1 o TNF- $\alpha$  en lugar de la administración de tocilizumab. En aquellos pacientes que desarrollaron síndrome de hiperinflamación que conduce a insuficiencia respiratoria y no muestran mejoría con antagonista de IL-6 como tocilizumab, los agentes biológicos dirigidos a componentes alternativos de la cascada inflamatoria podrían ser la solución. Dicha referencia destaca la importancia de individualizar cada caso, debido a que pueden estar implicadas otras proteínas inflamatorias en el desarrollo de la patología<sup>56</sup>.

Un estudio publicado por Sabbatinelli J, et al. sugiere que la gravedad de la COVID-19 está ligada a un exceso de inflamación, y que el medicamento tocilizumab, que bloquea la IL-6, puede ayudar a algunos pacientes. Sin embargo, no todos responden igual al tratamiento. Analizando ciertos microARNs en sangre, en especial miR-146a-5p, se podría predecir quién va a responder mejor a tocilizumab. Si un paciente tiene niveles bajos de ese microARN, podría tener peor evolución clínica, lo que lo convierte en un potencial biomarcador pronóstico<sup>57</sup>.

Según las directrices de tratamiento de los NIH COVID-19, los inhibidores de IL-6 (Tocilizumab y Sarilumab), los inhibidores de Janus Kinase (Tofacitinib y Baricitinib) y los esteroides (Dexametasona) están actualmente aprobados, agentes inmunomoduladores. Este enfoque ha sido útil para reducir la inflamación pulmonar en pacientes que sufren de COVID-19, pero la evidencia histórica del aumento de la infección entre los pacientes que reciben inmunomoduladores para condiciones autoinmunes, planteó preocupaciones con respecto a la administración concomitante de inmunomoduladores y corticosteroides en pacientes con COVID-19<sup>60</sup>.

Tocilizumab y sarilumab son los anticuerpos monoclonales que evitan que IL-6 se una a sus receptores (tanto receptores unidos a membrana como solubles) e inhiben su interacción con gp130, dificultando así la activación posterior de la cascada inflamatoria. Por otro lado, la supresión de IL-6 también puede perjudicar la proliferación de células B, la diferenciación de células T y la citotoxicidad, que son esenciales para la eliminación inmune de patógenos bacterianos y fúngicos. Esto está respaldado por la capacidad reducida de los ratones con deficiencia de interleucina-6 para eliminar la infección sistémica por *Candida* en comparación con los controles positivos de IL-6<sup>60</sup>.

Sin embargo, después de analizar diversos estudios clínicos, se menciona que las tasas de infecciones nosocomiales fueron similares en pacientes tratados con tocilizumab en comparación con los que no lo recibieron, sin embargo, dado que tocilizumab reduce los signos típicos de inflamación, como fiebre o PCR elevada, se recomienda mantener alta sospecha clínica para detectar infecciones. Así mismo, se deben aplicar medidas estrictas de control de infecciones para prevenir la transmisión hospitalaria<sup>60</sup>.

El tocilizumab puede alterar los niveles de lípidos en sangre. Sin embargo, un estudio citado por Parisi, S. et al. encontró que, a largo plazo, no se observaron cambios estadísticamente significativos en los lípidos. Esto quiere decir que, si bien inicialmente puede haber un aumento de los lípidos, este efecto no necesariamente se mantiene o progresa de forma peligrosa en el tiempo, al menos en los pacientes estudiados <sup>62</sup>.

Así mismo, los autores mencionados anteriormente también hacen referencia al perfil de seguridad con base a un efecto inmunosupresor. El artículo consultado menciona el estudio STREAM, una extensión de 5 años. Este estudio mostró que el tocilizumab mantiene su eficacia a largo plazo. A pesar del efecto inmunosupresor, el perfil de seguridad fue considerado favorable. Sin embargo, se reportó una tasa de infecciones graves en el 17,5 % de los pacientes <sup>62</sup>.

La administración de bloqueadores de los receptores de IL-6 es prometedora para pacientes con COVID-19 grave. Sin embargo, los informes sobre los efectos de los bloqueadores del receptor de IL-6 en el músculo esquelético son controvertidos, y no se sabe si apuntar a IL-6 será una estrategia terapéutica útil para tratar la sarcopenia en pacientes con COVID-19 grave. La exposición prolongada a IL-6 contribuye a la pérdida muscular, porque inhibe el anabolismo muscular y altera la homeostasis energética. Sin embargo, dicho artículo consultado menciona que, un estudio en pacientes con artritis reumatoide y sarcopenia tratados con tocilizumab mostró aumento en la masa muscular magra después de 1 año, pero no reportó datos de fuerza ni funcionalidad muscular, por lo tanto, la evidencia sigue siendo controversial y no concluyente<sup>64</sup>.

Un estudio valora pacientes de cuidados intensivos los cuales cursan con COVID-19. El objetivo principal fue evaluar si el uso de tocilizumab influía en la mortalidad de pacientes con COVID-19, así como identificar los posibles efectos adversos del tratamiento. Aunque el medicamento bajó la inflamación, no mejoró la supervivencia, y además provocó efectos secundarios como alteraciones hepáticas, metabólicas y de la coagulación. También se vio que los pacientes con otras enfermedades o infecciones tenían más riesgo de morir si se les daba tocilizumab. En conclusión, no se demostró un beneficio claro en mortalidad<sup>65</sup>.

En un caso clínico documentado, se observaron recurrencias de COVID-19 en una paciente con antecedentes de 30 años de artritis reumatoide (AR), quien había recibido tratamiento inmunosupresor prolongado con hidroxiclороquina, leflunomida y glucocorticoides. Ante esta situación, se administró tocilizumab con el objetivo de actuar tanto sobre la infección por SARS-CoV-2 como sobre la AR. Sin embargo, tras el uso de este agente biológico, la condición de la paciente se agravó. Un equipo multidisciplinario (MDT), que incluyó reumatólogos, evaluó el caso y decidió iniciar tratamiento antimicrobiano dirigido a posibles infecciones oportunistas, específicamente *Pneumocystis jirovecii* y *Aspergillus fumigatus*, las cuales fueron confirmadas días después mediante secuenciación de alto rendimiento. Este caso pone en evidencia que la interleucina 6 (IL-6), como citocina clave en la respuesta inmune, puede actuar como un arma de doble filo: si bien la inhibición de su señalización a través del bloqueo del receptor IL-6 puede ser útil para controlar la tormenta de citoquinas en COVID-19, también puede comprometer la inmunidad frente a patógenos oportunistas, especialmente en pacientes reumáticos con tratamiento inmunosupresor prolongado. Por esta razón, los autores sugieren una evaluación cuidadosa antes de iniciar tocilizumab y un seguimiento estrecho en pacientes con enfermedades reumáticas que desarrollan COVID-19. Además, señalan que existen otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) que también han sido explorados en el contexto del tratamiento del COVID-19, lo cual justifica su revisión y discusión en este tipo de pacientes<sup>66</sup>.

En el contexto de los avances en terapias inmunomoduladoras para enfermedades inflamatorias inmunomediadas, un grupo internacional de expertos llevó a cabo una actualización de la declaración de consenso sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (bDMARD) que actúan selectivamente sobre la vía de la interleucina-6 (IL-6)<sup>68</sup>.

Un hallazgo relevante de esta revisión fue el papel terapéutico del tocilizumab en el contexto de la COVID-19. En pacientes con enfermedad avanzada, este inhibidor de la IL-6 mostró eficacia al reducir la progresión inflamatoria severa, consolidando así su utilidad más allá de las enfermedades reumatológicas. En relación con la seguridad, los datos disponibles indicaron que los eventos adversos asociados a los inhibidores de IL-6 eran comparables a los observados con otros bDMARD. Sin embargo, se identificaron ciertos riesgos

específicos, como una mayor incidencia de diverticulitis y una menor frecuencia de perforaciones gastrointestinales. Los resultados respecto al riesgo de infecciones fueron inconsistentes entre los estudios que compararon tocilizumab con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), lo cual sugiere la necesidad de más investigación en este aspecto. Por lo anterior, la evidencia recopilada respalda que la inhibición de la IL-6 constituye una estrategia terapéutica eficaz en un conjunto importante de enfermedades inflamatorias inmunomediadas, presentando un perfil de seguridad que en términos generales es comparable al de otros tratamientos biológicos actualmente en uso. Esta actualización proporciona una base sólida para la toma de decisiones clínicas en el manejo de estas patologías, en particular cuando se considera el uso de tocilizumab como agente inmunomodulador clave en escenarios inflamatorios complejos y refractarios a otros tratamientos convencionales<sup>68</sup>.

Una revisión analizó la incidencia de efectos adversos asociados al uso de anticuerpos monoclonales, incluyendo tocilizumab, en pacientes con COVID-19. Se identificaron evidencias que muestran un aumento significativo en el riesgo de hepatotoxicidad y neutropenia en pacientes tratados con estos medicamentos en comparación con el tratamiento estándar o placebo. Aunque se observó una reducción en el riesgo de eventos adversos graves, esta no fue estadísticamente significativa. En particular, para tocilizumab, estos hallazgos sugieren la necesidad de un monitoreo cuidadoso debido a su potencial para causar alteraciones hepáticas y disminución de células sanguíneas. Por lo que dicha revisión recomendó realizar estudios a largo plazo para evaluar mejor la seguridad del uso de tocilizumab en COVID-19<sup>70</sup>.

Estudio analizado valoró el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tratamiento prolongado con tocilizumab, un medicamento inmunomodulador. Se incluyeron 97 pacientes en total, entre enero de 2011 y agosto de 2019, y se recopilaron datos clínicos, las medicaciones que recibían y si hubo reactivación del VHB durante el seguimiento. Aunque tocilizumab es un medicamento útil para artritis reumatoide y también se usa en COVID-19 severo, existe un riesgo importante de reactivación del VHB, especialmente en pacientes con infección activa (HBsAg+), riesgo

que puede evitarse con profilaxis antiviral. En pacientes con infección pasada, el riesgo es bajo, pero se recomienda monitoreo estricto para detectar cualquier reactivación<sup>71</sup>.

Se reporta el caso de una paciente con artritis reumatoide controlada que desarrolló deterioro cognitivo progresivo tras 34 meses de tratamiento con tocilizumab. Estudios de imagen cerebral mostraron leucoencefalopatía, con alteraciones en la resonancia magnética, espectroscopía y otras técnicas de imagen funcional. Se sospechó que la leucoencefalopatía fue inducida por el medicamento, por lo que se suspendió el tratamiento. Tres meses después se observaron mejoras clínicas y radiológicas. Tocilizumab, al inhibir la interleucina-6, afecta no solo la respuesta inflamatoria, sino también funciones neuroprotectoras, lo que podría hacer al sistema nervioso vulnerable a daños como la leucoencefalopatía. Aunque este efecto es raro, se recomienda vigilancia y la interrupción temprana del tratamiento si aparecen síntomas neurológicos. Este caso es el primero en reportar recuperación tras la suspensión de tocilizumab, subrayando la importancia de considerar este efecto adverso en tratamientos prolongados<sup>72</sup>.

En un estudio con 20 pacientes trasplantados de riñón hospitalizados por COVID-19, a 6 se les administró tocilizumab como tratamiento antiinflamatorio. De estos, el 50% presentó reducción en la necesidad de oxígeno y el 33% mejoró en las imágenes radiológicas pulmonares. Sin embargo, dos pacientes tratados con tocilizumab fallecieron. Aunque los resultados sugieren un posible beneficio de tocilizumab en la reducción de la inflamación y mejoría clínica, la muestra es pequeña y no permite conclusiones definitivas. Se requiere mayor investigación para confirmar su eficacia y seguridad en pacientes trasplantados con COVID-19<sup>73</sup>.

Una revisión reciente aborda el uso de diversas intervenciones farmacológicas, tanto rutinarias como experimentales, en mujeres embarazadas y lactantes con COVID-19. Se señala que algunos tratamientos habituales como corticosteroides prenatales, sulfato de magnesio y aspirina en dosis bajas pueden utilizarse en este contexto, con ciertas precauciones según la gravedad de la enfermedad o comorbilidades. Además, se discuten medidas para analgesia del parto y posparto, tromboprofilaxis y manejo de pacientes embarazadas con ventilación mecánica. Respecto al tocilizumab, al igual que otros agentes

inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales, se señala que su uso durante el embarazo y la lactancia aún requiere mayor evaluación para determinar su seguridad y eficacia<sup>74</sup>.

Aunque la COVID-19 ha evolucionado desde su fase pandémica hacia un estado endémico, el manejo de sus complicaciones continúa representando un desafío clínico relevante. Tocilizumab, permanece como una herramienta terapéutica crucial. En una evaluación sistemática reciente se analizó su perfil de seguridad y eficacia mediante la revisión de estudios disponibles en bases de datos. El análisis de nueve estudios reveló que el tocilizumab presenta un perfil de seguridad aceptable, mostrando asociación significativa con efectos adversos leves como náuseas, diarrea, cefalea y fatiga, así como con efectos moderados como temblores, trastornos urinarios y alteraciones del estado de ánimo. Sin embargo, se reportaron efectos adversos graves menos frecuentes pero clínicamente relevantes, incluyendo disfunción hepatobiliar, reacciones de hipersensibilidad e incluso casos aislados de insuficiencia hepática aguda. A pesar de estos riesgos, el fármaco demostró una eficacia significativa en la mejoría de los síntomas de la COVID-19, especialmente en pacientes con tormenta de citoquinas. Estos hallazgos respaldan su uso terapéutico, pero subrayan la importancia de una cuidadosa selección de los pacientes, una evaluación previa al tratamiento y una estricta farmacovigilancia para optimizar la relación entre beneficio y riesgo<sup>75</sup>.

En pacientes con hipersensibilidad a agentes biológicos como el tocilizumab, la estrategia estándar consiste en evitar el fármaco causante y optar por un tratamiento alternativo sin reactividad cruzada. Sin embargo, cuando el fármaco implicado representa la mejor o única opción terapéutica se considera la desensibilización farmacológica como una alternativa segura y efectiva. La desensibilización está contraindicada en reacciones graves como: Síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de hipersensibilidad a fármacos, vasculitis, hepatitis, nefritis o neumonitis inducidas por fármacos. Es importante señalar que la tolerancia es transitoria, por lo que debe repetirse el protocolo antes de cada nueva dosis del biológico<sup>76</sup>.

Durante la pandemia de COVID-19, el manejo inmunosupresor en pacientes receptores de trasplante hepático representó un desafío importante para la comunidad médica, dado el riesgo aumentado de complicaciones graves en estos pacientes y la escasa evidencia

científica disponible en las etapas iniciales de la emergencia sanitaria. Un aspecto crucial del manejo en estos pacientes fue la consideración de agentes inmunomoduladores como parte del tratamiento de la tormenta de citoquinas inducida por el SARS-CoV-2. No obstante, su administración en receptores de trasplante debe realizarse con cautela, considerando el riesgo de sobreinmunosupresión, infecciones oportunistas y posible interferencia con el control del rechazo del injerto. Por esta razón, en estos pacientes se recomienda una evaluación individualizada, balanceando el estado inflamatorio frente al riesgo infeccioso. En este sentido, tocilizumab se consideró una herramienta terapéutica útil en pacientes trasplantados con COVID-19 severo, particularmente en aquellos con disfunción multiorgánica secundaria a hiperactivación inmunológica, siempre y cuando se mantuviera una estrecha monitorización de parámetros clínicos, infecciosos y de función del injerto<sup>77</sup>.

#### **4.1. Resultados**

El presente análisis de la literatura entre 2019 y 2025 evidencia que tocilizumab se ha consolidado como un agente inmunomodulador clave en el abordaje de enfermedades autoinmunes y síndromes hiperinflamatorios, especialmente en el contexto de la tormenta de citocinas asociada a COVID-19 y en patologías reumatológicas. Su mecanismo de acción, basado en el bloqueo del receptor de interleucina-6 (IL-6), interrumpe la señalización proinflamatoria JAK-STAT y atenúa la activación excesiva de macrófagos y linfocitos, reduciendo marcadores inflamatorios y mejorando parámetros clínicos en múltiples escenarios.

En términos de eficacia, los estudios revisados muestran beneficios consistentes en la reducción de la progresión hacia falla respiratoria grave en COVID-19, la disminución de la necesidad de glucocorticoides en enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide, polimialgia reumática y arteritis de células gigantes, así como un perfil de seguridad aceptable incluso en pacientes inmunodeprimidos o trasplantados.

No obstante, persisten limitaciones y retos importantes. La heterogeneidad en la respuesta clínica subraya la necesidad de identificar biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes que más se beneficien del tratamiento. Además, los riesgos asociados, infecciones

oportunistas, alteraciones hepáticas, eventos hematológicos y el potencial impacto sobre procesos fisiológicos como la sarcopenia, obligan a un monitoreo estrecho y a la individualización de la terapia.

En conjunto, la evidencia disponible respalda a tocilizumab como una herramienta terapéutica versátil y prometedora, cuya utilidad trasciende el contexto de la pandemia de COVID-19 y se proyecta hacia un papel relevante en el manejo de múltiples condiciones inflamatorias crónicas y agudas. Sin embargo, la consolidación de su lugar en la práctica clínica requiere ensayos clínicos controlados adicionales, estudios de farmacovigilancia a largo plazo y la integración de medicina personalizada para optimizar su eficacia y seguridad.

**Tabla 7. Datos relevantes**

Variable	Hallazgos principales (2019-2025)
Mecanismo de acción	Anticuerpo monoclonal contra IL-6R (membrana y soluble); bloquea señalización JAK-STAT, MAPK y PI3K-AKT; reduce activación de macrófagos y linfocitos; disminuye CRP, ferritina y fibrinógeno.
Uso en síndromes hiperinflamatorios	COVID-19 grave: mejora parámetros respiratorios, reduce necesidad de ventilación mecánica, disminuye mortalidad en algunos estudios. MAS/HLH: modulación de hiperinflamación con beneficio clínico reportado.
Uso en enfermedades autoinmunes	- Artritis reumatoide: eficacia sostenida y perfil de seguridad aceptable (ACT-SURE).  - Polimialgia reumática y arteritis de células gigantes: reducción de dosis de glucocorticoides, mayor tiempo hasta

	recaída (GiACT, PMR-SPARE, SEMAPHORE).
Seguridad	Generalmente aceptable; predominan efectos leves a moderados. Riesgos: infecciones oportunistas, alteraciones hepáticas, eventos hematológicos, neurotoxicidad aislada. Mayor precaución en inmunosuprimidos, embarazadas y portadores de hepatitis B.
Limitaciones	Respuesta heterogénea entre pacientes; necesidad de definir momento óptimo de administración; riesgo de inhibir la eliminación viral en fases tempranas de COVID-19; evidencia aún insuficiente en trasplantados y poblaciones especiales.
Perspectivas futuras	Identificación de biomarcadores predictivos (ej. miR-146a-5p); desarrollo de estrategias personalizadas; estudios de seguridad a largo plazo; potencial ampliación de indicaciones más allá de COVID-19 y enfermedades reumatológicas.

Fuente: Elaboración propia.

En conclusión, la evidencia disponible demuestra que el tocilizumab constituye una herramienta terapéutica valiosa en contextos específicos, gracias a su mecanismo de acción dirigido contra la interleucina-6, lo que se traduce en beneficios clínicos importantes. No obstante, su uso conlleva riesgos que deben ser cuidadosamente ponderados frente a los beneficios esperados, destacando la necesidad de una adecuada selección de pacientes, monitoreo estrecho y consideración de las condiciones clínicas individuales. De esta manera, el tocilizumab representa una opción eficaz, pero cuyo impacto positivo depende de un abordaje clínico responsable y basado en la evidencia.

## **Capítulo V. Conclusiones y Recomendaciones**

### **5.1. Conclusiones**

El análisis de la literatura entre 2019 y 2025 confirma que el tocilizumab se ha consolidado como un fármaco de gran relevancia en el tratamiento de síndromes hiperinflamatorios y enfermedades autoinmunes. Su acción dirigida contra el receptor de interleucina-6 permite atenuar la cascada inflamatoria y mejorar parámetros clínicos en escenarios tan diversos como la artritis reumatoide, la arteritis de células gigantes, la polimialgia reumática y la tormenta de citocinas asociada a COVID-19. Si bien su perfil de seguridad es generalmente aceptable, persisten riesgos clínicos y una marcada heterogeneidad en la respuesta, lo cual subraya la necesidad de una selección adecuada de pacientes y de un monitoreo constante. En este sentido, el tocilizumab representa una herramienta terapéutica eficaz y versátil, pero cuyo beneficio real depende de un uso individualizado y sustentado en la evidencia científica.

### **5.2. Recomendaciones**

Se recomienda una adecuada selección de pacientes, empleando criterios clínicos y, en la medida de lo posible, biomarcadores que permitan identificar a quienes más probablemente se beneficien del tratamiento. Es fundamental mantener un monitoreo estrecho de parámetros hematológicos, hepáticos e infecciosos de manera periódica, con el fin de reducir el riesgo de complicaciones asociadas al uso de tocilizumab. En poblaciones especiales como pacientes inmunosuprimidos, trasplantados, embarazadas o portadores de hepatitis B, su utilización debe realizarse con especial prudencia y bajo estricta supervisión médica. Asimismo, resulta necesario fomentar la investigación futura mediante ensayos clínicos controlados y estudios de farmacovigilancia a largo plazo, que permitan consolidar la evidencia disponible en cuanto a su seguridad y eficacia. En paralelo, la integración de un enfoque de medicina personalizada que contemple la variabilidad genética, molecular y clínica de cada paciente representa una vía prometedora para optimizar el impacto terapéutico. Finalmente, es esencial fortalecer la educación médica continua para que los profesionales de la salud cuenten con la capacitación adecuada respecto a los riesgos, beneficios y limitaciones del tocilizumab, asegurando así un uso racional y responsable de este fármaco.

## Referencias Bibliográficas

Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, Maffei C, Possenti S, Zambetti N, Moscato M, Venturini M, Affatato S, Gaggiotti M, Bossini N, Scolari F. (2020). A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney International*, 97(6), 1083-1088.

AlOmeir O, Alhowail AH, Rabbani SI, Asdaq SMB, Gilkaramenthi R, Khan A, Imran M, Dzinamarira T. (2025). Safety and efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic evaluation of adverse effects and therapeutic outcomes. *Journal of Infection and Public Health*, 18(10), 102873.

Ayvay P, Kayhan Omeroglu S. (2024). Tocilizumab treatment in COVID-19 patients: therapy's side effects and effect on mortality. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 28(5), 2107-2116.

Bahrapour Juybari K, Shamsi Meymandi M, Bashiri H. (2025). Effects of colchicine, interferon  $\beta$ , IVIG, tocilizumab and corticosteroids on COVID-19 patient survival from all presently available published clinical trials: a narrative review. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 16(2), 198-214.

Banchereau R, Hong S, Cantarel B, et al. (2016). Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell*, 165(3), 551–565.

Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. (2005). Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet*, 365(9461), 801–803.

Bykerk VP, Östör AJK, Alvaro-Gracia J, et al. (2019). Long-term safety and effectiveness of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to csDMARDs and/or TNF inhibitors. *Clinical Rheumatology*, 38(9), 2411-2421.

Cai S, Sun W, Li M, Dong L. (2020). A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Clinical Rheumatology*, 39(9), 2797-2802.

Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. (2020). Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(6), 335-345.

Choy EH, Panayi GS. (2001). Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 344(12), 907-916.

Coomes EA, Haghbayan H. (2020). Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, 30(6), e2141.

Davidson A, Diamond B. (2001). Autoimmune diseases. *New England Journal of Medicine*, 345(5), 340-350.

Dörner T, Kinnman N, Tak PP. (2023). Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 19(4), 214-231.

D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, et al. (2021). Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 57(2), 195-203.

Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. (2008). IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologicals. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(11), 1516-1523.

Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. (2014). Development and validation of the HScore. *Arthritis & Rheumatology*, 66(9), 2613-2620.

Firestein GS, McInnes IB. (2017). Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*, 46(2), 183-196.

Forns X, Navasa M. (2020). Liver transplant immunosuppression during the COVID-19 pandemic. *Gastroenterología y Hepatología*, 43(8), 457-463.

Gabay C. (2006). Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, 8(Suppl 2), S3.

García-Porrúa C, Heras-Recuero E, Blázquez-Sánchez T, et al. (2024). Estrategias tradicionales y emergentes para manejar la polimialgia reumática. *Journal of Clinical Medicine*, 13(21), 6492.

Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. (2008). Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 58(10), 2968-2980.

Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. (2020). Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host & Microbe*, 27(6), 992-1000.

Gregersen PK, Olsson LM. (2009). Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annual Review of Immunology*, 27, 363-391.

Hasan MJ. (2020). Tocilizumab en el tratamiento de la COVID-19. *Journal of Health Reports and Technology*, 6(2), e104480.

Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. (2006). *Metodología de la investigación* (4.<sup>a</sup> ed.). México: McGraw-Hill.

Htet H, Kyung HY, Burud IAS, et al. (2025). Adverse events associated with monoclonal antibodies used for treatment of COVID-19. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 91(5), 1306-1321.

Iorio L, Bond M, Padoan R, Dejaco C. (2025). Advances in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology*, 64(Suppl 1), i48-i54.

Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. (2020). Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? *Autoimmunity Reviews*, 19(7), 102567.

Jones G, Sebba A, Gu J, et al. (2010). Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(1), 88-96.

Kang Y, Liu Y, Luo Y, et al. (2023). Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis. *Frontiers in Immunology*, 14, 1084558.

Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, et al. (2022). Efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition. *RMD Open*, 8(2), e002359.

Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. (2021). Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*, 11(1), 316-329.

Kishimoto T. (2010). IL-6: from its discovery to clinical applications. *International Immunology*, 22(5), 347-352.

Kishimoto T, Kang S. (2022). IL-6 revisited: From rheumatoid arthritis to CAR-T therapy and COVID-19. *Annual Review of Immunology*, 40, 323-348.

Kuo MH, Tseng CW, Lu MC, et al. (2021). Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing tocilizumab treatment. *Digestive Diseases and Sciences*, 66(11), 4026-4034.

Lang VR, Englbrecht M, Rech J, et al. (2012). Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology*, 51(5), 852-857.

Lauterio A, Valsecchi M, Santambrogio S, et al. (2020). Successful recovery from severe COVID-19 pneumonia after kidney transplantation. *Transplant Infectious Disease*, 22(5), e13334.

Le RQ, Li L, Yuan W, et al. (2018). FDA approval summary: Tocilizumab for treatment of CAR-T-induced cytokine release syndrome. *The Oncologist*, 23(8), 943-947.

Li G, Ruan S, Zhao X, et al. (2021). Transcriptomic signatures and repurposing drugs for COVID-19 patients. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 1-15.

Makowska J, Lewandowska-Polak A. (2020). Desensitization to biological agents used in rheumatology. *Reumatologia*, 58(1), 25-33.

Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, et al. (2021). Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), 238-243.

Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, et al. (2005). Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by IL-6 receptors. *International Immunopharmacology*, 5(12), 1731-1740.

Mojtabavi H, Saghadzadeh A, Rezaei N. (2020). Interleukin-6 and severe COVID-19. *European Cytokine Network*, 31(2), 44-49.

Nishimoto N, Kishimoto T. (2006). Interleukin-6: from bench to bedside. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2(11), 619-626.

Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. (2008). Mechanisms and pathologic significances in increase in serum IL-6 after tocilizumab. *Blood*, 112(10), 3959-3964.

O'Shea JJ, Paul WE. (2010). Mechanisms underlying lineage commitment of helper CD4+ T cells. *Science*, 327(5969), 1098-1102.

Parisi S, Ditto MC, Ghellere F, et al. (2025). Update on tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*, 16, 1470488.

Peng J, Fu M, Mei H, et al. (2022). Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients. *Reviews in Medical Virology*, 32(3), e2295.

Potere N, Di Nisio M, Rizzo G, et al. (2020). Low-dose subcutaneous tocilizumab to prevent disease progression in COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 421-424.

Ramos PS, Shedlock AM, Langefeld CD. (2015). Genetics of autoimmune diseases. *Journal of Human Genetics*, 60(11), 657-664.

Recovery Collaborative Group. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY trial). *Lancet*, 397(10285), 1637-1645.