

Comunicación Corta

Respuesta inflamatoria al Tocilizumab en pacientes con COVID-19 en Lima, Perú:

Estudio retrospectivo multicéntrico

*Inflammatory response to Tocilizumab in patients with COVID-19 in Lima,
Retrospective multicenter study*

*Sebastián Javier Balarezo-Aguilar^{1,2}, Michelle Solange de Fátima Linares-Delgado^{1,3},
Valerie Sandra Mayorga-Huallpa^{1,4}, Diego Alonso Rivas-Arana^{1,5}, Maria Grazia Espinoza-Vargas^{1,6}*

Resumen

Introducción: En el presente estudio se describe el uso del Tocilizumab en pacientes con COVID-19, con deterioro clínico y que cumplan criterios establecidos previamente por un comité de expertos (IL-6 >40, Ferritina >500, PCR >10, Linfopenia <500.). **Metodología:** Estudio descriptivo, retrospectivo, multicéntrico (3 hospitales privados de Lima, Perú) de un solo brazo con Tocilizumab (TCZ) en adultos hospitalizados con COVID-19. Los parámetros clínicos y de laboratorio se recolectaron previo a la aplicación del TCZ y 24-48 horas después del mismo. Los datos se analizaron con la media \pm desviación estándar para variables continuas y porcentajes para variables categóricas. La prueba t-student se usó para comparar las variables pre y post TCZ, usando SPSS (versión 23.0). **Resultados:** Se incluyó un total de 20 pacientes (edad 61.9 ± 12.7), con diagnóstico confirmado de Covid-19 mediante la prueba serológica o PCR. La mortalidad fue del 15% (3/20 pacientes). No se informaron de eventos adversos relacionados con TCZ. Se observó una mejoría significativa en los niveles de recuento de la proteína C reactiva y plaquetas. **Conclusiones:** El TCZ no aumenta la mortalidad con respecto a otros estudios pacientes con COVID-19 y mejora el estado inflamatorio. Podría estar asociado a un evento protrombótico por la elevación del Dímero D y las plaquetas, pero se necesitan más estudios para estas conclusiones.

Palabras clave: Tocilizumab, COVID-19, IL-6, PCR, Dímero D.

Abstract

Background: In the present study, Tocilizumab(TCZ) was used in patients with COVID-19, who had clinical deterioration and meet the inclusion criteria, previously established by an expert panel (IL-6 >40, Ferritine >500, PCR >10, Linfopenia <500). **Methods:** In a single-arm, multicenter (3 private hospital from Lima, Peru), descriptive, retrospective study adult hospitalized COVID-19 patients were included. The clinical and laboratory parameters were collected prior to the administration of TCZ and 24-48 hours after finishing it. Data was analysed as the mean \pm standard deviation for continuous variables and as an absolute value with percentages for categorical variables. The t-student test was used to compare the variables using SPSS, version 23.0. **Results:** A total of 20 patients (14 men, age 61.9 ± 12.7) with laboratory confirmation (PCR or serological test) for Covid-19 were included. The mortality rate was 15% (3/20 patients). No adverse events related to the use of TCZ were reported. A significant decrease in C reactive protein levels and an increase in platelets levels was observed. **Conclusions:** TCZ does not increase mortality in comparison to other studies and it improves the inflammatory state of patients. It could be associated with a prothrombotic events due to D-Dimer and platelets increase, but more studies are needed

¹Médico de Hospitalización, Clínica Delgado. Lima, Perú. ^{1,2}ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-5955-767X>.
^{1,3}ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-9483-9987>. ^{1,4}ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-3509-5938>. ^{1,5}ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-7686-3951>. ^{1,6}ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-6815-5442>.

Introducción

En diciembre del 2019 se reportaron los primeros casos de infección por el SARS CoV2 (coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo), en Wuhan China⁽¹⁾. Desde entonces, la infección se ha expandido por distintas regiones, siendo declarada como pandemia en marzo de 2020.

Si bien la mayor parte de pacientes desarrolla la forma leve e incluso asintomática de la enfermedad, un grupo importante cursa con neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) y falla multiorgánica⁽²⁾. Para estos últimos se ha descrito una fase inicial de replicación viral seguida de una respuesta inflamatoria⁽³⁾; esta última, caracterizada por un incremento desproporcionado de citoquinas, entre las que resalta la interleukina 6 (IL-6), con estudios que muestran un mayor nivel de concentración en pacientes críticos en comparación con aquellos con compromiso moderado^(4,5).

Actualmente, hay 3 anticuerpos monoclonales capaces de inhibir la señalización de la IL-6: tocilizumab, sarilumab y siltuximab. Tocilizumab inhibe el receptor sérico y de membrana de la IL-6, evitando así su activación⁽⁶⁾. Con base en esto, múltiples estudios han probado el uso de tocilizumab en el manejo de COVID-19; siendo el primero el conducido por Xu et al. que describió mejoría en parámetros clínicos, de imagen y laboratoriales⁽⁷⁾.

En Perú, en la red privada de clínicas que estudiamos viene usando tocilizumab en pacientes con deterioro clínico y que cumplan criterios establecidos previamente por un comité de expertos (IL-6 >40, Ferritina >500, PCR >10, Linfopenia <500.).

El objetivo del presente estudio es describir, de forma retrospectiva, las características de los pacientes que recibieron tocilizumab con y sin ventilación mecánica, su mortalidad y en segunda instancia la respuesta inflamatoria mediada por el cambio de parámetros laboratoriales previo y posterior a su administración.

Metodología

Población y Diseño

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo y multicéntrico. Se reclutó a pacientes mayores de 18 años, con síntomas y tomografía de tórax sugerentes de COVID-19, confirmado por la prueba molecular (reacción en cadena de la polimerasa) o anticuerpos IgM/IgG, que hayan recibido tocilizumab (8 mg/kg) como monodosis o multidosis, en el período marzo - junio de 2020, en 3 hospitales de una red de clínicas privadas en Lima (Clínica Delgado, Clínica Bellavista y Clínica BMT). Se establecieron como variables: edad, sexo,

índice de masa corporal (IMC), tiempo de enfermedad al ingreso, tipo de requerimiento de oxígeno/ventilación, días de hospitalización, días de estancia en UCI y alteración de perfil proinflamatorio/protrombótico: Leucocitos, linfocitos, plaquetas, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), ferritina, dímero d (DD) y lactato deshidrogenasa (LDH). Aquellos pacientes con data demográfica/clínica incompleta y/o sin controles de respuesta inflamatoria pre y post tocilizumab fueron excluidos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución.

Procedimiento

Se realizó seguimiento de los pacientes de forma retrospectiva durante toda la hospitalización. Los datos demográficos, clínicos y laboratoriales fueron resumidos en tablas usando el sistema microsoft Excel, versión 10.

Adicionalmente, se dividió a los pacientes en aquellos con y sin necesidad de ventilación mecánica, y se comparó las características entre estos. Se compararon las características de ambos subgrupos para determinar alguna diferencia significativa entre ambos grupos.

Los parámetros laboratoriales: leucocitos, linfocitos, PCR, PCT, ferritina, DD y DHL fueron medidos previo a la infusión de Tocilizumab, con controles 12-48 horas después de su administración. Las medias de estos valores fueron calculadas para su posterior comparación.

Para tomar en cuenta, la elegibilidad de un paciente candidato a tocilizumab fue decidida por un comité multidisciplinario de expertos en base a deterioro clínico, incremento progresivo de parámetros inflamatorios (IL-6 >40, Ferritina >500, PCR >10, Linfopenia <500) y la ausencia de signos de infección bacteriana, elevación de enzimas hepáticas >5 veces su valor normal, neutrófilos < 0.500×10^3 células/uL y plaquetas < 50×10^3 células/uL. Los pacientes recibieron entre 1 y 2 dosis de tocilizumab separadas por un período de 12-48 horas.

Análisis estadístico

La data fue presentada como la media \pm desviación estándar para variables continuas y como valor absoluto con porcentajes para variables categóricas. Se utilizó la prueba t-student para muestras independientes para comparar las características de los pacientes que recibieron o no ventilación mecánica. Así también se utilizó t-student pareada para comparar los resultados de laboratorio pre y post tocilizumab. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$, con un intervalo de confianza del 95%. Todo el análisis fue realizado usando SPSS, versión 23.0.

Resultados

Se incluyeron inicialmente un total de 62 pacientes. De estos, 13 pacientes no contaban con data clínica completa y 29 no tuvieron controles post tocilizumab; con lo que se tuvo una muestra final de 20 pacientes.

Las características de estos pacientes se describen en la tabla 1. La edad promedio fue 61.95 años, con 70% de población masculina. 50% presentó por lo menos una comorbilidad. Todos los pacientes recibieron soporte oxigenatorio, 7 (35% de la población) recibieron ventilación mecánica. 5 (25%) pacientes recibieron una segunda dosis de

Característica	Pacientes (n=20)
Edad	61.95 ± 9.9
Género	
Masculino	14 (70%)
Femenino	6 (30%)
IMC	28.4 ± 4.21
Tiempo de enfermedad al ingreso (días)	8.45 ± 6.15
Saturación de oxígeno al ingreso	91.5 ± 4.83
Terapia de Oxígeno, que recibieron como max:	20 / 100%
Cánula binasal	6 / 30%
Máscara de reservorio	6 / 30%
Alto Flujo	1 / 5%
Ventilación No invasiva	0 / 0%
Ventilación mecánica	7 / 35%
Días de Hospitalización	16.1 ± 9.9
Días de estancia en UCI	5.67 ± 8.15
Mortalidad	3 (15%)
Hospitalizado	1 (10%)
UCI, con ventilación mecánica	2 (5%)
IL-6	214 ± 481 (102 ± 89)
Efectos adversos al Tocilizumab	0
Otros tratamientos	
Corticoides	(60%)
Hidroxicloroquina	(35%)
Azitromicina	(75%)
Ceftriaxona o Piperacilina / Tazobactam	(90%)
Anidulafungina	(15%)
Sin Comorbilidades	(50%)
Con Comorbilidades	(5%)
Diabetes Mellitus tipo 2	(15%)
Hipertensión arterial	(25%)
Fibrilación auricular	(5%)
Insuficiencia cardiaca congestiva	(5%)
Secuela de tuberculosis	(5%)
Enfermedad de Alzheimer	(5%)
Enfermedad de Parkinson	(5%)

tocilizumab. No se informaron eventos adversos directamente relacionados con el fármaco.

Tres de los pacientes fallecieron (15%), 2 en UCI con ventilación mecánica y 1 en hospitalización, 2 de ellos con comorbilidades (hipertensión arterial y antecedente de tuberculosis). Ninguno de estos recibió una segunda dosis tocilizumab.

Las características clínicas y epidemiológicas, fueron separadas en pacientes que no tuvieron y tuvieron ventilación mecánica (VM). Todos los demás datos epidemiológicos no tuvieron diferencia significativa entre los dos grupos, como se encuentra en la tabla 2. Hubo una diferencia significativa entre las dos poblaciones. La característica clínica que se asoció de manera significativa con requerimiento de UCI y VM fue la presencia de comorbilidades, como aparece en la tabla. Todos los pacientes con antecedentes Neurológicos y antecedentes Cardiológicos no requirieron ventilación mecánica.

De los parámetros laboratoriales analizados, solo las plaquetas, el dímero D y la PCR mostraron una diferencia significativa entre los 2 valores pre y post tocilizumab (Tabla 3), con una disminución de más del 50% de su valor inicial en el caso de la PCR y un aumento considerable del dímero D (0.81 ± 0.9 vs 1.93 ± 2.04) y las plaquetas (249600 ± 108984.13 vs 347800 ± 135621). No se evidenció diferencia significativa en el caso de los leucocitos, linfocitos, PCT, Ferritina y LDH.

Las características clínicas y epidemiológicas no fueron comparadas de manera separada con los parámetros laboratoriales por contar con una muestra de población pequeña.

Discusión

La pandemia actual del COVID-19, es un problema de salud pública a nivel mundial. Si bien la mayoría de casos son leves, un porcentaje importante de casos severos o críticos obligan la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas. Hay mucha literatura que propone el tocilizumab como tratamiento de la fase inflamatoria de la enfermedad⁽⁸⁾.

Como características principales de nuestra población, seguimos con la línea de otros estudios en lo cual demuestra que la mayoría de pacientes son de sexo masculino (70% de la población total)⁽¹⁾. El índice de masa corporal fue elevado (28.4 ± 4.21) lo que va acorde otros estudios⁽⁹⁾ y la asociación del sobrepeso con esta enfermedad. La selección de los mejores candidatos para someterse a la terapia TCZ y el mejor momento para el tratamiento anti-IL-6 aún no se han abordado⁽¹⁰⁾.

Todos los pacientes en este estudio requirieron oxígeno, 35% de ellos requirieron ventilación mecánica. Se

realizó diferencia entre los pacientes que recibieron y no recibieron ventilación mecánica, para poder ver el grado de severidad de ambos grupos. Esto debido a la importancia de la ventilación mecánica y la asociación a la mortalidad y mal pronóstico que esta conlleva. Entre ambas poblaciones la única diferencia significativa fueron las comorbilidades.

No hubo diferencia significativa en la edad, sexo, peso, IMC, saturación de oxígeno al ingreso, el tiempo de enfermedad, la diferencia entre uso de corticoides y antibióticos. Hubo una diferencia significativa en las comorbilidades que presentaban estos pacientes. Los pacientes con al menos 1 comorbilidad pertenecían al grupo que no requirió ventilación mecánica. En comparación a otros estudios en donde la mayoría de pacientes con comorbilidades tienen un peor pronóstico⁽¹¹⁾, en nuestro estudio esto se asoció a no uso de ventilador mecánica.

Así también como la mortalidad que alcanzó casi el punto de corte ($p=0.0552$) para diferencia significativa, no podemos concluir que el uso de ventilador mecánico se asoció a mayor mortalidad en este estudio⁽¹²⁾. En cuanto a los días hospitalizados, los pacientes con ventilación mecánica (10.34 ± 3.72) tuvieron una mayor estancia hospitalaria con respecto a los que no la requirieron (25.29 ± 11.79), con una diferencia significativa.

Tuvimos 3 pacientes fallecidos (15% de mortalidad) en el estudio. De estos pacientes 2 en UCI con ventilación mecánica y 1 en hospitalización, 2 de ellos con comorbilidades (HTA y antecedente de TBC), ninguno de los mismos recibió una segunda dosis tocilizumab.

De los parámetros laboratoriales analizados, solo las plaquetas, el dímero D y la PCR mostraron una diferencia significativa entre los 2 valores pre y post tocilizumab (Tabla 3), con una disminución de más del 50% de su valor inicial en el caso de la PCR y un aumento considerable del dímero D (0.81 ± 0.9 vs 1.93 ± 2.04) y las plaquetas (249600 ± 108984.13 vs 347800 ± 135621). No se evidenció diferencia significativa en el caso de los leucocitos, linfocitos, PCT, Ferritina, LDH.

El valor promedio de IL-6 previo al uso de tocilizumab fue de 214 ± 481 , esto debido a que un paciente salió con 2222 de IL-6 según laboratorios (resultado validado). Sin este valor el promedio sería 102 ± 89 . Estudios previos ya han demostrado que las concentraciones de IL-6 eran mayores en pacientes críticos en comparación con pacientes con cuadro moderado⁽³⁾. Por lo mismo, otros estudios evaluaron el impacto del tocilizumab en la variación de la IL-6. 2 de estos demostraron que paradójicamente se observa un incremento inicial de sus niveles séricos, seguido de una caída progresiva en los siguientes 3-5 días^(7,13,14). La IL-6 utiliza su receptor sérico para su clearance y al estar bloqueado por el tocilizumab,

Tabla 2					
Datos epidemiológicos					
Variable	S/Ventilacion Mecánica	SD	Ventilacion Mecánica	SD	Valor P
Total de pacientes	13(65%)	-	7(35%)	-	
Edad, promedio en años	61,92	14,39	61,14	8,97	0,8991
Masculino	66,67%	-	71,43%	-	0,8271
Peso	82,67	25,70	74,29	11,00	0,4256
Índice de Masa Corporal	28,36	4,69	27,12	2,81	0,5316
Saturación O2 ingreso	92,42	3,81	89,14	5,59	0,1365
Soporte oxigenatorio	100,00%	-	100,00%	-	-
CPAP	7,69%	-	0,00%	-	0,001
Ventilador Mecánico	0,00%	-	100,00%	-	-
Cánula de alto flujo	8,33%	-	28,57%	-	0,2199
Mascara de reservorio	50,00%	-	85,71%	-	0,1109
Cánula binasal	84,62%	-	71,43%	-	0,2199
Mortalidad	8,33%	-	42,86%	-	0,0552
Antecedentes	-	-	-	-	-
TBC	0,00%	-	14,29%	-	0,001
HTA	38,46%	-	0,00%	-	0,0173
DM2	23,08%	-	0,00%	-	0,1373
FA	7,69%	-	0,00%	-	0,001
ICC	7,69%	-	0,00%	-	0,001
Alzheimer	7,69%	-	0,00%	-	0,001
Parkinson	7,69%	-	0,00%	-	0,001
Días Hospitalizados	10,34	3,72	25,29	11,17	0,0005
Días UCI	0	0,00	16	0,00	-
Tiempo de enfermedad previo al ingreso	7,17	3,96	10,86	8,37	0,1926
Dosis de TCZ	1,43	0,36	1,17	0,49	0,1902
Corticoides	66,67%	-	57,14%	-	0,6829
HCL	25,00%	-	42,86%	-	0,4311
Azitromicina	75,00%	-	71,43%	-	0,8619
Antifúngicos (Anidulafungina)	0,00%	-	28,57%	-	0,0312
Ceftriaxona o Piperacilina/Tazbactam	91,67%	-	100,00%	-	0,5538

Tabla 3

Parámetros laboratoriales pre y post tocilizumab

	Pre -tocilizumab	Post -tocilizumab (dentro de las 12 -horas)	p
Leucocitos	10499.5 ± 5169.86	8987.4 ± 5347	0,249
Linfocitos	1180.2 ± 737.27	1126.45 ± 559.33	0.757
Plaquetas	249600 ± 108984.13	347800 ± 135621	0.00009
PCR	18.41 ± 11.71	6.32 ± 6.65	0.00004
PCT	0.42 ± 0.73	0.27 ± 0.5	0.493
Ferritina	1377 ± 800.8	1384 ± 809.1	0.971
DD	0.81 ± 0.9	1.93 ± 2.04	0.016
LDH	380 ± 133.12	413 ± 152.98	0.268

permanece unos días en la circulación⁽¹⁵⁾. Por lo mismo, en nuestro estudio no se controló IL-6 post tocilizumab de forma rutinaria.

Es importante mencionar el análisis de Monneret et al., en el que cuestiona si estamos enfrentando una “tormenta de citoquinas” real y muestra que los niveles de IL-6 en COVID-19 son muchos menores a los descritos en contextos que usualmente se asocian a la llamada tormenta de citoquinas (ej: síndrome de liberación de citoquinas, shock séptico)⁽¹⁶⁾.

Por otra parte, se ha descrito también la aparición de infecciones severas posteriores a la administración de TCZ⁽¹²⁾ a pesar de esto aún no se podría determinar si estas se encuentran relacionadas directamente con dicho medicamento o se presentan como complicación propia de la enfermedad de fondo, si bien es cierto no es un parámetro evaluado en el presente estudio, se podría tener en consideración para siguientes investigaciones. En nuestro estudio no se reportaron eventos adversos directamente relacionados con el fármaco.

Debido a su carácter observacional y el pequeño número de muestra, los hallazgos de este estudio deben ser tomados con prudencia. Así mismo, es importante mencionar que ya hay estudios randomizados en curso, cuyos resultados finales serán importantes para valorar con mayor certeza el impacto del tocilizumab en el manejo de la segunda fase del COVID-19.

Conclusión

El TCZ es un medicamento seguro para utilizar en los pacientes con COVID-19, no aumenta la mortalidad con respecto a otros estudios y mejora el estado inflamatorio de los pacientes. Podría estar asociado a un evento protrombótico por la elevación del Dímero D y las plaquetas, pero se necesitan más estudios y ensayos randomizados para estas conclusiones.

Referencias bibliográficas

- Guan, W.Ni, Z. Hu Y, y cols.** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720.
- Yuefei Jin, Haiyan Yang, Wangquan Ji, y cols.** Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* vol. 12,4 372. 27 Mar. 2020; 10.3390/v12040372
- Siddiqi HK, Mehra MR.** COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407.doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
- Chen, Xiaohua. Zhao, Binghong. Qu, Yueming, y cols.** Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. medRxiv 2020.02.29.20029520;https://doi.org/10.1101/2020.02.29.20029520
- Coperchini F, Chiovato L, Crocea L.** The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* Volume 53, June 2020, Pages 25-32:10.1016/j.cytogfr.2020.05.003
- Chastain DB, Stitt, Tia M. Ly, Phong T. y cols.** Countermeasures to Coronavirus Disease 2019: Are Immunomodulators Rational Treatment Options-A Critical

- Review of the Evidence. Open forum infectious diseases;7(7):ofaa219-ofaa219, 2020.
7. **Xu Xiaoling, y cols.** Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America vol. 117,20 (2020): 10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117
 8. **Alzghari SK, Acuña VS.** Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. J Clin Virol. 2020;127:104380. doi:10.1016/j.jcv.2020.104380
 9. **Petrova, D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco, M. y cols.** La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. Aten Primaria. 2020;52(7):496-500. doi:10.1016/j.aprim.2020.05.003
 10. **Luo P, Liu Y, Qiu L, y cols.** Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. J Med Virol 2020 Apr 6
 11. **Martos Pérez F, Luque Del Pino J, Jiménez García N, y cols.** Comorbilidad y factores pronósticos al ingreso en una cohorte COVID-19 de un hospital general. Rev Clin Esp. 2020;S0014-2565(20)30179-X. doi:10.1016/j.rce.2020.05.017
 12. **Campochiaro Corrado, y cols.** Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. European Journal Internal Medicine vol. 76 (2020): 43-49. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.021
 13. **Tomasiewicz K, Piekarska A, Stempkowska-Rejek J, y cols.** Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-center study, Expert Review of Anti-infective Therapy, DOI: 10.1080/14787210.2020.1800453
 14. **Luo Pan, y cols.** Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Medl Virology vol. 92,7 (2020): 814-818. doi:10.1002/jmv.25801
 15. **Nishimoto N, Terao Kimio, Mima T.** Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Blood. 2008;112(10):3959-3964.
 16. **Monneret G, Benlyamani I, Gossez M, y cols.** COVID-19: What type of cytokine storm are we dealing with? J Med Virol. 2020;1-2: :10.1002/jmv.26317

Contribución de autoría: Sebastián Javier Balarezo-Aguilar, Mitchelle Solange de Fátima Linares-Delgado, Valerie Sandra Mayorga-Huallpa, Diego Alonso Rivas-Arana, Maria Grazia Espinoza-Vargas han sido los autores del estudio, contribuyendo con concepción, búsqueda electrónica, revisión inicial, el diseño de estudio, redacción, y revisión final.

Conflicto de interés: Los autores no tienen conflictos de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Balarezo-Aguilar SJ. Respuesta inflamatoria al Tocilizumab en pacientes con COVID-19 en Lima, Perú. Estudio retrospectivo multicéntrico. Diagnóstico (Lima). 2020;59(1):38-44.

DOI: <http://doi.org/10.33734/diagnostico.v59i1.206>

Correspondencia: Sebastián Javier Balarezo Aguilar. **Correo electrónico:** sbalarezo@auna.pe



ALAFARPE

**ASOCIACIÓN NACIONAL DE
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS**

CORREO ELECTRÓNICO:

alafarpe@alafarpe.org.pe

WEB:

www.alafarpe.org.pe