

RECIBIDO:
22 julio 2022
APROBADO:
9 diciembre 2022

Terapia de REGEN COV como base de terapia inmunomoduladora mixta en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2: Serie de casos

REGEN COV Therapy as the Basis of Mixed Immunomodulatory Therapy in Patients Hospitalized for SARS- CoV-2 Pneumonia: Case Series

Natalia García
0000-0002-7717-0484
Anthony Gutiérrez
0000-0003-4567-0123
Katherine Calderón
0000-0002-9680-2192
Annette García
0000-0002-2604-7275
Osmayre Ovalle
0000-0001-8638-9405
Nicolle Peña
0000-0002-8551-5550
Henry Álvarez
0000-0002-0014-0236

Natalia García¹, Annette García², Henry Álvarez¹, Osmayre Ovalle¹,
Nicolle Peña¹, Katherine Calderón², Anthony Gutiérrez²

1. Clínica Unión Médica del Norte, Santiago de los Caballeros, República Dominicana
2. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago de los Caballeros, República Dominicana

AUTOR CORRESPONSAL:

Natalia García, NataliaSibila@hotmail.com

Resumen

Introducción: los países en desarrollo con sistema de salud de baja inversión encuentran un reto en priorizar el tratamiento de COVID-19 según su eficacia y sus costos. **Materiales y métodos:** se explora la utilidad hospitalaria de una intervención segura con eficacia ambulatoria comprobada. Se describe la administración de un tratamiento inmunomodulador combinado a base de imdevimab y casirivimab (REGEN COV). **Resultados:** los resultados individualizados apuntan a resultados prometedores en pacientes de alto riesgo a progresión y mortalidad. **Conclusión:** se ha demostrado que REGEN COV es eficiente para tratar dicha enfermedad. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para comprobar su eficacia en combinación.

Palabras clave: REGEN COV, inmunoterapia, COVID-19.

Abstract

Introduction: developing countries with low-investment health systems find it challenging to prioritize COVID-19 treatment according to its efficacy and affordability. **Materials and methods:** therefore, the in-hospital utility of a safe intervention with outpatient efficacy is explored. We describe the administration of immunomodulatory combination therapy based on imdevimab and casirivimab (REGEN COV). **Results:** individualized results point to promising outcomes in patients at high risk of progression and mortality. **Conclusion:** REGEN COV has been shown to be efficient in treating said disease. However, randomized clinical trials are needed to verify their efficacy in combination.

Keywords: REGEN COV, immunotherapy, COVID-19.

Introducción

La pandemia de COVID-19 ha causado estragos sin capacidad de cuantía en todos los sistemas de salud, en especial de aquellos países de bajos ingresos. Esto conlleva un impacto indirecto sobre los servicios sanitarios previos y una limitación para brindar soporte avanzado a pacientes de muy alta complejidad.¹ Por ello, la misión de todos los especialistas comprometidos con la atención integral del paciente hospitalizado con neumonía causada por SARS-CoV-2 fue identificar patrones de tratamiento funcionales.

La República Dominicana no estuvo exenta de los estragos causados por dicho virus. Sin embargo, con una rápida respuesta administrativa, se ha tratado de poner a disposición pública intervenciones terapéuticas que puedan marcar la diferencia, a pesar de las limitaciones del sistema. Estos esfuerzos se ilustran con REGEN COV, compuesto por dos anticuerpos monoclonales (imdevimab y casirivimab) con actividad neutralizante de SARs-CoV-2, con eficacia probada en situación de profilaxis pre-exposición y manejo ambulatorio de pacientes con alto riesgo.²⁻⁴

Por las razones expuestas, este trabajo plantea demostrar la experiencia clínica de la Clínica Universitaria Unión Médica del Norte de República Dominicana, en uso compasivo de terapia inmunomoduladora mixta con base a REGEN COV, como una opción dual para tratamiento ambulatorio y base del tratamiento hospitalario.

Materiales y métodos

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron de tratamiento REGEN COV con base en 1200 mg de cada anticuerpo para completar 2400 mg, dosis única. La característica en común que compartió todo el grupo fueron resultados alterados de LDH, VSG, PCR y un CO-RADS 5 en la interpretación de la tomografía axial computarizada de tórax.

Otros tratamientos fueron administrados según las características individuales de cada paciente y se observaron los siguientes patrones:

- Esteroides: utilizado en todos los pacientes salvo aquellos con evidente contraindicación como resistencia insulínica de difícil manejo.
- Remdesivir: uso dependiente de progresión clínica o imagenológica posterior a la administración de REGEN COV, nunca haciendo uso concomitante.
- Tofacitinib: uso principalmente ante sospecha o confirmación de fibrosis, excepcionalmente usado ante escasez de otras intervenciones.
- Tocilizumab: uso en cualquier situación donde se sospechaba la intervención de tormenta de citoquinas.
- Anticoagulantes: uso en todo paciente grave tras evaluación riesgo-beneficio que demuestre bajo riesgo de sangrado.

A partir de instaurado el tratamiento, los criterios de seguimiento para continuación o reevaluación fueron: hipoxemia relativa por gases arterial ($\text{PaO}_2 < 80$ mmHg), patrón de vidrio esmerilado, CO-RADS 5, estigma de fibrosis según evaluación por radiólogo con experiencia en tomografía axial computarizada de tórax, dependencia de oxigenoterapia para mantener oximetría, necesidad de inmunosupresión sostenida para evitar progresión y rápida progresión clínica o imagenológica. En casos de limitación de recursos hospitalarios o humanos, la evaluación de efectividad se limitaría a gases arteriales buscando una PaO_2 mayor a 92 mmHg como positiva, ausencia de fiebre y ausencia de disnea, pudiendo prescindir de la tomografía.

Para ajuste de la intervención en grupos específicos como obesos definido por IMC mayor a 35 kg/m² se tomó en cuenta el aumento de la hepcidina, seguimiento por imagen en cortos intervalos (24-48 horas) y agresividad terapéutica. Los pacientes añosos contaron con menor seguimiento de biomarcadores por la inmunosenescencia y mayor vigilancia por cultivos debido a su morbilidad asociada a infecciones.

Resultados

Fueron admitidos 443 pacientes con COVID-19 en nuestra institución y se incluyeron 50 pacientes en esta serie, quienes compartieron un grupo de características a analizar. El periodo de observación fue desde noviembre de 2021 hasta enero de 2022. Este periodo coincidió con una ola de casos en República Dominicana donde la variante predominante fue la delta.

La edad media fue de 63 ± 19 años y una mediana de 68,5 años. El 60% de los pacientes tenía ≥ 65 años, 90% de los cuales presentaba un nivel de riesgo grave. La mitad de los pacientes fueron de sexo masculino (50%); un 58,7% tenía antecedentes de hipertensión arterial, 37% de diabetes, un 6,5% tenía obesidad definida como IMC mayor de 35 y un 6,5% reportó insuficiencia renal crónica. En cuanto a la situación inmunitaria, un 2,2% presentó inmunosupresión (ver Tabla 1).

Tabla 1.

Características sociodemográficas de los pacientes COVID-19 que recibieron tratamiento con REGEN COV, n=50.

Características sociodemográficas				
	Mayor de 65 años n = 30	Menor de 65 años n = 20	Vacunado n = 24	No vacunado N = 26
Edad media (DE)	75 ($\pm 8,8$)	44,55 ($\pm 13,1$)	63,62 ($\pm 20,1$)	63 ($\pm 17,8$)
Femenino - no. (%)	15 (50)	10 (50)	13 (54,2)	12 (46,2)
Masculino - no. (%)	15 (50)	10 (50)	11 (45,8)	14 (53,8)
Características clínicas				
Comorbilidades				
Obesidad - no. (%)	1 (3,3)	2 (10)	1 (4,2)	2 (7,7)
Enfermedad renal crónica - no. (%)	2 (6,7)	3 (15)	1 (4,2)	4 (15,4)
Enfermedad oncológica - no. (%)	2 (6,7)	3 (15)	1 (4,2)	2 (7,7)
Diabetes - no. (%)	13 (43,3)	7 (35)	7 (29,2)	13 (50)
Hipertensión arterial - no. (%)	22 (75,9)	8 (38,1)	12 (50)	18 (69,2)
>1 comorbilidad - no. (%)	20 (66,7)	6 (30)	11 (45,8)	15 (57,7)
Días de inicio de síntomas media (DE)	4,7 ($\pm 2,2$)	7,4 ($\pm 5,7$)	5,4 ($\pm 2,2$)	6,2 ($\pm 5,4$)
Días de hospitalización media (DE)	7,7 ($\pm 6,1$)	6,9 ($\pm 3,4$)	8,8 ($\pm 6,4$)	6,1 ($\pm 3,2$)
Ingreso en UCI - no. (%)	12 (40)	10 (50)	11 (45,8)	11 (42,3)
Nivel de riesgo - no. (%)				
Leve - no. (%)	0	5 (25)	4 (16,7)	1 (3,8)
Moderado - no. (%)	3 (10)	10 (50)	7 (29,2)	6 (23,1)
Grave - no. (%)	27 (90)	5 (25)	13 (54,2)	19 (73,1)

El tratamiento de estos pacientes se realizó según las recomendaciones oficiales a nivel nacional y guías internacionales ajustadas a la disponibilidad del centro. Por ello, un 84,8% recibió tratamiento con corticoides, 78,3% requirieron anticoagulación, 65,2% se trató con remdesivir, 50% con tocilizumab y 17,4% con tofacitinib. Todos los pacientes (n=49) recibieron REGEN COV como tratamiento (ver Tabla 2).

Tabla 2.

Inmunización, terapia medicamentosa y soporte respiratorio que recibieron los pacientes COVID-19 que utilizaron REGEN COV.

Inmunización, n (%)		
	Fallecidos n = 10	Vivos n = 39
Esquema de vacunas completo contra COVID-19	6 (60)	19 (48)
Terapia medicamentosa, n (%)		
REGEN COV	10 (100)	39 (100)
Esteroides	9 (90)	33 (84,6)
Remdesivir	10 (100)	22 (56,4)
Imatinib	3 (30)	1 (2,6)
Tofacitinib	6 (60)	1 (5,1)
Tocilizumab	8 (80)	18 (46,1)
Cefalosporina	5 (50)	22 (56,4)
Fluoroquinolona	10 (100)	7 (17,9)
Vancomicina	6 (60)	7 (17,9)
Carbapenémico	4 (40)	10 (25,6)
Fluconazol	3 (30)	4 (10,3)
Voriconazol	1 (10)	39 (100)
Quelantes de hierro	1 (10)	39 (100)
Anticoagulación	7 (70)	32 (82)
Plasma convaleciente	3 (30)	1 (2,6)
Soporte respiratorio, n (%)		
Cánula de oxígeno	10 (100)	34 (87,2)
Mascarilla simple	10 (100)	1 (2,6)
Mascarilla de reservorio	2 (20)	4 (10,3)
Ventilación mecánica no invasiva	3 (30)	2 (5,1)
Ventilación mecánica invasiva	7 (70)	39 (100)

Paciente de alta petición no fue incluido esta tabla, datos representados como número y frecuencia relativa.

Se analizó si los pacientes tenían o no un esquema completo de vacunas contra el COVID-19. Se consideró un esquema completo si los pacientes tenían al menos dos dosis de vacunas. Los resultados mostraron que el 52% de los participantes no presentaron un esquema completo de vacunas. De la misma forma, 40% de los pacientes fallecidos no estaban vacunados contra la enfermedad (ver Tabla 1).

Los resultados de este estudio se resumen según mortalidad, necesidad de ventilación mecánica invasiva y estancia hospitalaria. La mortalidad global fue de 10/49 (20,4%), con una única alta petición, 7/10 (70%) de los pacientes fallecidos requirieron ventilación mecánica invasiva. La principal causa de muerte de los pacientes con COVID-19 fue insuficiencia respiratoria (70%), otras causas fueron hipoxemia refractaria (10%), shock séptico (10%) y shock séptico de origen pulmonar (10%). La media de días en la unidad de cuidados intensivos fue de 3 ± 6 días y de estancia hospitalaria fue de 7 ± 5 días. El tiempo de inicio de los síntomas presentados por los pacientes en el momento del ingreso hospitalario tuvo una media de 6 ± 4 días (ver Tabla 1). Es im-

portante resaltar que la proporción de pacientes mórbidos fue mayor en el grupo no vacunado, lo que fungió como un posible factor confusor ante la mortalidad.

Tabla 3.

Indicadores clínicos usados en el diagnóstico y seguimiento

	Inclusión	Gravedad
Clínicos		
Presencia de comorbilidad de riesgo	Si	Si
Múltiples comorbilidades	No	Si
SatO ₂ con oxígeno ambiente	<94	<90
Radiográficos		
CO-RADS	5	5
Serológicos		
LDH	>280 U/L	>450U/L
VSG	>20 mm/h	>40 mm/h
PCR	>5 mg/dL	>10 mg/dL
Dímero D	>500 ug/dL	>750 ug/dL
Linfopenia	No	Si

Seguimiento intensivo: en caso de darse uno de estos criterios, se disminuye el tiempo entre seguimientos normalmente en 8-12 horas entre revisión. Gravedad: cumpliéndose uno de estos criterios, el paciente se calificaba como grave y se manejaba en sala clínica con seguimientos muy frecuentes o sala de cuidados intensivos dada la disponibilidad. La gravedad necesitaba evaluación individualizada tomando en cuenta la cantidad de criterios positivos y la situación global de disponibilidad de camas y ventiladores en el centro.

SatO₂, Saturación arterial de oxígeno; LDH, Lactato deshidrogenasa; VSG, velocidad de eritrosedimentación; PCR, proteína c reactiva.

Discusión

Comparación con estudios prospectivos

En un estudio clínico aleatorizado doble ciego con placebo, se observaron efectos muy positivos con el uso de REGEN COV. Dichos pacientes presentaron menor riesgo de muerte, ventilación mecánica y mayor aclaramiento del virus cuando su presentación no incluía oxigenoterapia o se limitaba a la modalidad "bajo flujo". En este caso, los pacientes tenían una mediana de edad muy parecida a la nuestra con 62 años (rango desde 20 hasta 100 años). El 54,1% fue masculino y 6 días fue la mediana de síntomas previos al ingreso. En cuanto al tratamiento, 54,9% usó remdesivir y 74,8% usó corticoides concomitantemente. La diferencia real está cuando se evalúa la necesidad de ventilación, presentada solo en 1 paciente (0,1%).⁵ Esto resalta el hecho de que esta terapia ha sido estudiada con buenos resultados, pero con un enfoque muy orientado a pacientes de bajo riesgo o riesgo moderado con intervención muy prematura. En los sistemas de salud de bajo ingreso, ocasionalmente se hace difícil una intervención temprana por factores de distancia, ruralidad, saturación del sistema, sociales y culturales.

En cuanto a la referencia global de evidencia en terapia COVID, el *Recovery Trial* reportó una evaluación a manera "open label" con 9.785 pacientes. En este caso, la mortalidad a 28 días resultó disminuida pero solo en casos donde los pacientes fueron seronegativos en la primera evaluación. Las edades medias de este estudio rondaban de 61,9 a 64,0 años, presentando un perfil de edad similar. El sexo masculino fue más numeroso, representó más del 60%. La duración de los síntomas igual se mantuvo alrededor de los 9 días. La ventilación mecánica fue más común, se presentó entre 6% de todos los pacientes y 2% del grupo seronegativo que tuvo los resultados positivos. El uso de corticoides igualmente superó el 90% en todos los grupos en congruencia con su beneficio probado. Sus resultados se demuestran por una mortalidad de 24% en el grupo REGEN COV versus 29% en el grupo control (RR 0.82, CI 0.73 - 0.92).⁶

Las poblaciones de alto riesgo como son los pacientes geriátricos, obesos o inmunocomprometidos suelen presentar manifestaciones graves y tener una evolución desfavorable. Se ha de-

mostrado, a partir de estudios clínicos aleatorizados, que el REGEN COV reduce la mortalidad y mejora la velocidad de resolución de síntomas en pacientes de alto riesgo con COVID-19.^{4,7,8} Esto también se evidenció en nuestro estudio, pues sólo un 23,3% de los pacientes con edad avanzada presentó un desenvolvimiento fatal. En cuanto a los pacientes obesos, 1 de 2 falleció. Un participante del estudio presentó inmunocompromiso; dicho paciente falleció.

Con estos resultados, no cabe duda del efecto positivo que tiene el fármaco al usarse en pacientes hospitalizados. No obstante, ambas evaluaciones citadas excluyen una evaluación donde se incluya un manejo bajo múltiples terapias inmunomoduladoras y pacientes graves. Por ello, esperamos ilustrar un subgrupo de pacientes con potencial de beneficiarse de estas intervenciones. Sin embargo, aceptamos las limitaciones que conlleva el estudio al tratarse de una experiencia de la vida real, los criterios de gravedad, tratamiento y seguimiento son los impuestos por la situación de recursos sanitarios limitados.

Este estudio sirve como base para ilustrar una experiencia positiva, en un ambiente no controlado, donde la prioridad la reciben los medicamentos disponibles y no necesariamente los que tienen mayor eficacia.

Tratamientos para COVID-19

El tratamiento contra el COVID-19 ha tenido múltiples variaciones en el transcurso de la pandemia. Se enfoca en tratar la enfermedad y prevenir o controlar las complicaciones que causa. A raíz de esto, se ha propuesto el uso de diversos fármacos y se ha estudiado cómo colaboran en la mejoría de los pacientes.

Se ha demostrado que el tratamiento para COVID-19 con anticuerpos monoclonales reduce el riesgo de progresión de la enfermedad. Particularmente, el remdesivir como antiviral reduce significativamente la posibilidad de hospitalización y la mortalidad de los pacientes infectados. Un estudio realizado en 562 personas con COVID-19 no hospitalizadas mostró que el uso de remdesivir disminuye hasta un 87% el riesgo de hospitalización y muerte a 28 días.⁹ En contraste, otra investigación realizada por Ader et al. evaluó la eficacia del remdesivir combinado con los cuidados estándares en individuos hospitalizados con COVID-19, con más de 7 días de síntomas. En sus resultados se observó que no hay beneficios significativos en el uso de remdesivir para este tipo de pacientes.¹⁰

Por otro lado, el tocilizumab, otro fármaco que ha sido utilizado contra este virus, ha sido eficaz para reducir la mortalidad, el uso de ventilación mecánica y la estancia hospitalaria. Rosas et al. estudiaron la combinación del remdesivir y el tocilizumab para tratar la infección grave de COVID-19. Los resultados mostraron que la combinación de estos medicamentos no tiene un efecto diferente a la combinación de remdesivir y placebo en los días de hospitalización, uso de ventilación mecánica y mortalidad.¹¹

Hoy sabemos que el COVID-19 puede causar coagulación intravascular diseminada y un estado protrombótico. Se ha demostrado que utilizar heparina de bajo peso molecular reduce un 48% la mortalidad a los 7 días y un 37% a los 28 días. De esta manera, se recomienda el uso de anticoagulantes en pacientes que se encuentran en etapas tempranas de la infección. Sin embargo, aumenta la mortalidad en sujetos con enfermedad avanzada, por lo que se recomienda la anticoagulación parenteral en estos pacientes.^{12,13}

La tormenta de citoquinas es otra de las complicaciones importantes provocadas por este virus. Masleenikov et al. demostraron la eficacia del tofacitinib para tratar dicha complicación. También observaron que el uso de este fármaco redujo el ingreso a la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad en pacientes con COVID-19.¹⁴ Otra investigación realizada por Guimarães et al. mostró resultados similares donde el tofacitinib redujo la mortalidad y el riesgo de falla respiratoria a los 28 días.¹⁵

La limitación de nuestro estudio es que no fue posible tener un grupo control para compararlo con el grupo intervenido, por cuanto, el Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana

puso el tratamiento a disposición y el uso de todos los centros terciarios que manejaban casos COVID moderado a grave. En otro aspecto, durante el periodo de estudio, la información disponible fue que la variante circulante dominante en República Dominicana fue la Delta. Sin embargo, en este estudio no fue posible determinar la variante de SARS-CoV-2 que afectó a cada uno de los pacientes incluidos.

Conclusión

Ante una enfermedad con pocas opciones de terapia en países en desarrollo, hay que ser eficientes al elegir cómo responder en terapéutica. REGEN COV es una opción con buenos resultados en ensayos clínicos y, sirviéndose este escrito como evidencia, eficiente en la vida real. Se recomienda su uso bajo manos expertas, supervisión estrecha y auxiliarse de otras terapéuticas siempre bajo la mejor experticia clínica. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para comprobar su eficacia en combinación.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: NG: recibe contribuciones a modo de honorario y/o beneficios como traslado y hospedaje a manos de Astrazeneca, Mayen Guerra, Pfizer, Novartis y GSK en los últimos 10 años. Ninguno de estos beneficios están relacionados con alguna actividad que sea tomada en cuenta en este manuscrito. Actualmente, como asesora del Ministerio de Salud Pública, tiene como responsabilidad crear guía y disertar ante el sistema nacional de salud sobre el uso de este y todas las demás alternativas disponibles para la terapéutica COVID. Los otros autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: NG: Diseño del estudio, redacción del manuscrito. OO: Recolección de datos, herramienta de análisis, redacción del manuscrito. NP: Recolección de datos, herramienta de análisis, redacción del manuscrito. HA: Recolección de datos, herramienta de análisis, redacción del manuscrito. AG: Herramienta de análisis, análisis estadístico, redacción del manuscrito. AG: Herramienta de análisis, análisis estadístico, redacción del manuscrito. KC: Herramienta de análisis, análisis estadístico, redacción del manuscrito.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Khetrpal S, Bhatia R. Impact of COVID-19 pandemic on health system & Sustainable Development Goal 3. *Indian J Med Res* 2020;151(5):395-399. Doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1920_20.
2. Parums DV. Editorial: Post-Exposure Prophylactic Neutralizing Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 for Individuals at High Risk for COVID-19. *Med Sci Monit* 2021;27:e934393. Doi: 10.12659/MSM.934393.
3. Copin R, Baum A, Wloga E et al. The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. *Cell* 2021;184(15):3949-61. Doi: 10.1016/j.cell.2021.06.002
4. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385(13):1184-95. Doi: 10.1056/NEJMoa2109682
5. Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP et al. REGEN-COV® for Treatment of Hospitalized Patients with Covid-19. *medRxiv* 2021. Doi: 10.1101/2021.11.05.21265656
6. Abani O, Abbas A, Abbas F et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2022;399(10325):665-76. Doi: 10.1016/S0140-6736(22)00163-5
7. Águila-Gordo D, Martínez-del Río J, Mazoterías-Muñoz V, Negreira-Caamaño M, Piqueras-Flores J. Mortalidad y factores pronósticos asociados en pacientes ancianos y muy ancianos hospitalizados con infección respiratoria COVID-19. *Revista Española de Geriátría y Gerontología* 2021;56(5):259-67. Doi: 10.1016/j.regg.2020.09.006
8. Hayek S, Ben-Shlomo Y, Dagan N et al. Effectiveness of REGEN-COV antibody combination in preventing severe COVID-19 outcomes. *Nature Communications* 2022;13(1):1-5. Doi: 10.1038/s41467-022-32253-9
9. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med* 2022;386(4):305-15. Doi: 10.1056/NEJMoa2116846
10. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2022;22(2):209-21. Doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0
11. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2021;47(11):1258-70. Doi: 10.1007/s00134-021-06507-x

12. Bermúdez AA, Zambrano LA, Illescas DI, Almeida JF. Anticoagulación vs profilaxis en COVID-19. RECIMUNDO 2021;5(2):140-8. Doi: 10.26820/recimundo/5.(2).abril.2021.140-148
13. Gómez-Mesa JE, Montenegro AC, Gálvez KM et al. Tromboprofilaxis, anticoagulación y coagulopatía en tiempos de pandemia: recomendación de la ACATA, ACMI, SCC CCV y ACMV. Rev Colomb Cardiol 2021;28(6):539-47. Doi: 10.24875/rccar.m21000095
14. Maslennikov R, Ivashkin V, Vasilieva E et al. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. Pulm Pharmacol 2021;69:102039. Doi: 10.1016/j.pupt.2021.102039
15. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2021;385(5):406-15. Doi: 10.1056/NEJMoa2101643