

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°06

Fecha de realización: 21 de Mayo de 2021

Fecha de última actualización: 21 de Mayo de 2021



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Efectos en la salud	Tocilizumab se asocia a beneficios sobre desenlaces críticos en pacientes con COVID-19 severo o crítico (certeza moderada ○⊕⊕⊕).	
Implementación: barreras y costo comparativo	Se identificaron potenciales barreras para su implementación y su costo comparativo es muy elevado.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones condicionales y discordantes en cuanto a su uso en pacientes con COVID-19 severo o crítico; no hay referencias sobre uso en pacientes con enfermedad leve o moderada.	

PACIENTES CON ENFERMEDAD GRAVE O CRÍTICA

Tocilizumab se asocia con beneficios sobre desenlaces críticos en pacientes con COVID-19 severo o crítico. Se identificaron potenciales barreras para su uso y el costo comparativo es muy elevado. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones condicionales y discordantes en cuanto a su uso.	
--	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O MODERADA

No existen datos disponibles sobre el efecto de tocilizumab en este subgrupo de pacientes con enfermedad leve o moderada. Utilizarlo en una población objetivo más amplia, debido a su elevado costo comparativo, implicaría barreras adicionales. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas, no hacen referencia a este subgrupo de pacientes.	
--	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 19 mayo del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina con más de 3.000.000 casos confirmados y 71.771 muertes.^{1,2}

Al no existir un tratamiento farmacológico específico contra el virus hasta el momento, aunque los esteroides sistémicos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con complicaciones respiratorias graves y que las heparinas son efectivas en la prevención de la trombosis venosa profunda también en casos graves, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones antivirales, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan en otras indicaciones.

El presente informe pretende evaluar si el empleo de tocilizumab es eficaz, seguro y resulta conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

La evidencia actual muestra que la infección por el SARS-CoV-2 progresa en diferentes etapas. Los síndromes de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se observan en una proporción significativa de pacientes frágiles, aproximadamente después de la segunda semana, y no se relacionan sólo con la replicación viral no controlada, sino con la respuesta del huésped.³

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, que actúa a través de la inhibición de la citocina interleucina 6 (IL-6), involucrada en procesos inflamatorios y sistémicos propios del sistema inmune. La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de nuestro país, han autorizado su uso para el manejo de diversas enfermedades entre las que se incluye la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica, de células gigantes y artritis idiopática juvenil de múltiples articulaciones.⁴⁻⁵

Posteriormente (a partir del año 2018) sus indicaciones se ampliaron para su uso en pacientes con afectación grave secundaria al denominado síndrome de liberación de citoquinas (SLC) inducido por células T-CAR. Esta indicación no es el resultado de un desarrollo clínico específico, pero sí un supuesto derivado del uso empírico de tocilizumab en dichas situaciones, donde se postula un incremento de las citocinas pro-inflamatorias, en especial la IL-6.⁶ En pacientes con COVID-19 grave o crítica que presentan un estado de hiperinflamación la inmunosupresión y el bloqueo de este tipo de receptores de IL-6 se plantea como beneficiosa.⁷

Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria, basada en evidencia proveniente de revisiones sistemáticas vivas y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica para brindar parámetros actualizados y balanceados que sean de utilidad para la toma de decisiones en los diferentes niveles de gestión.

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del uso de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma Love de Epistemikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.⁸ De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos (mortalidad, ingreso en asistencia ventilatoria mecánica, duración de ventilación mecánica, duración de estadía hospitalaria, mejoría clínica al día 7-28, eventos adversos graves) y la certeza en dichos efectos. Adicionalmente se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad.

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores en nuestro contexto para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares. Con el objetivo de emitir un juicio de valor sobre la magnitud de dichos costos, se utilizó como comparador al tratamiento con dexametasona, que ha demostrado ser una intervención accesible y de beneficios importantes en el contexto analizado.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.⁹

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es pequeño (definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días)	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es grande (definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología
	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
	No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		

Conclusiones globales	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación 	<p>Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación • Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación 	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud • Balance incierto en los efectos en salud • Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación • Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación
-----------------------	--	--	---

ACTUALIZACIÓN CONTINUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que cumplen con los criterios de inclusión del presente informe.¹⁰⁻¹³ Dos de ellas contienen información acerca de la intervención evaluada:^{11,12}

	COVID-NMA Consortium (Grupo Cochrane París) ¹¹	PAHO ¹²	BMJ ¹⁰
AMSTAR-2	ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD	ALTA CALIDAD
Última actualización	14/05/21	07/05/2021	06/04/21
Análisis realizado	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis en red
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE	GRADE

Se identificaron 11 ECA que incluyeron 6620 participantes en los que tocilizumab se comparó con la atención estándar u otros tratamientos.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
COVACTA trial; Rosas y cols. 2020¹³	Pacientes con COVID-19 grave. N=438 N=294 asignados a tocilizumab 8 mg/kg única vez y N=144 asignados a cuidados estándar	Edad media 60,8 ± 14 años, masculino 70%, hipertensión 62,1%, diabetes 38,1%, enfermedad pulmonar crónica 16,2%, enfermedad coronaria 28%, obesidad 20,5%	Esteroides 42,2% Antivirals 31,5%	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Bajo
Wang y cols. 2020¹⁴	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. N=65 N=34 asignados a tocilizumab 400 mg una o dos veces y N=31 asignados a cuidados estándar	Edad mediana 63 ± 16 años, masculino 50,8%, hipertensión 30,8%, diabetes 15,4%	NR	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Zhao y cols. 2020¹⁶	Pacientes con COVID-19 moderado a crítico. N=20 N=13 asignados a favipiravir 3200 mg una vez seguido de	Edad media 72 ± 40 años, masculino 54%, hipertensión 42,3%, diabetes 11,5%,	NR	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA

	600 mg dos veces al día durante 7 días, N=7 asignados a tocilizumab 400 mg una o dos veces y N=5 a 800 mg dos veces día	enfermedad coronaria 23,1%		Consortium: Moderado
Salvarani y cols. 2020 ¹⁶	Pacientes con COVID-19 grave. N=126 N=60 asignados a tocilizumab 8 mg/kg única vez y N=66 asignados a estándar de cuidado	Edad mediana: 60 ± 19, masculino 61,1%, hipertensión 44,4%, diabetes 15,1%, EPOC 3,2%, obesidad 32,2%	Hidroxicloroquina 91,3%, azitromicina 20,6%, antivirales 41,3%	BMJ: Moderado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Stone y cols. 2020 ¹⁷	Pacientes con COVID-19 grave. N=242 N=161 asignados a tocilizumab 8 mg/kg una vez y N=81 asignados a cuidado estándar	Edad mediana 59,8 ± 15,1 años, hombres 58%, hipertensión 49%, diabetes 31%, EPOC 9%, asma 9%, enf. coronaria 10%, ERCI 17%, cáncer 12%	Esteroides 9,5%, remdesivir 33,9%, hidroxychloroquina 3,7%,	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado
Hermine y col 2020 ¹⁸	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. N=130 N=63 asignados a tocilizumab 8 mg/kg única vez seguido de un dosis opcional de 400 mg en el día 3 y N=67 asignados a estándar de cuidado	Edad mediana 63,6 ± 16,2 años, hombres 67,7%, diabetes 33,6%, EPOC 4,7%, asma 6,3%, enfermedad coronaria 31,2%, enfermedad renal 14%, cáncer 7%	Esteroides 43%	BMJ: Moderado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Salama y col 2021 ¹⁹	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. N=377 N=249 asignados a tocilizumab 8 mg/kg y N=128 asignados a cuidados estándar	Edad media 55,9 ± 14,4 años, masculino 59,2%, hipertensión 48,3%, obesidad 49%, diabetes 40,6%, EPOC 4,5%, asma 11,4%, obesidad 24,4%	Esteroides 59% y remdesivir 54%	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado

REMAP-CAP Gordon y col 2021 ²⁰	Pacientes con COVID-19 grave o crítico. N=353 asignados a tocilizumab 8 mg/kg única vez o dos veces, N=48 asignados a sarilumab 400 mg única vez y N=402 asignados a cuidado estándar	Edad media 61,4 ± 12,7 años, hombre 72,7%, diabetes 35,4%, EPOC 24%, enfermedad cardíaca 10,2%,	Esteroides 75,6%, remdesivir 32,8%,	BMJ: Moderado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Veiga y col 2020 ²¹	Pacientes con COVID-19 grave a crítico. N=129 N=65 asignados a tocilizumab 8 mg/kg única vez y N=64 asignados a cuidado estándar	Edad media 57,4 ± 14,6 años, hombre 68%, hipertensión 49,6%, diabetes 32,6%, EPOC 3%, cancer 7%	Esteroides 71,3%	BMJ: Alto PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Moderado
Recovery Horby y col 2021 ²²	Pacientes con COVID-19 grave a crítico N=4.116. N=2.022 asignados a tocilizumab 400-800 mg única vez o dos veces y N=2.094 asignados a cuidado estándar	Edad media 63,6 ± 13,6, hombre 67,3%, diabetes 28,5%, EPOC 23%, enfermedad coronaria 23%	Esteroides 82%, azitromicina 9%,	BMJ: Moderado PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Moderado
Soin y cols. 2021 ²³	Pacientes con COVID-19 moderada a severa. N=180 N=98 asignados a tocilizumab 6 mg/kg y N=89 asignados a cuidado estándar	Edad media 56 ± 10 años, 31% diabetes, 40% hipertensión, 32% > a 60 años	Corticoides 91%, remdesivir 43%	BMJ: NR PAHO: NR COVID-NMA Consortium: Moderado
Rutgers y cols. 2021 ²⁴	Pacientes con COVID-19 severa. N=350 N=174 asignados a tocilizumab 8 mg/kg y N=180 asignados a cuidado estándar	Edad media 66 ± 16,5 años, hombres 67%, comorbilidades 74%	Corticoides 88,4%, remdesivir 18,4%	BMJ: NR PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Moderado

Talaszian y cols. 2021 ²⁵	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. N=40 N=19 asignados a tocilizumab 8 mg/kg y N=17 asignados a cuidado estándar	Edad media 65,7 ± 14,2 años, hombres 52,7%, hipertensión 50%, enfermedad cardiovascular 44%, diabetes 36%, EPOC 8,3%	Corticoides 33%, hidroxiquina 64%	BMJ: NR PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
---	--	--	-----------------------------------	---

NR: no reporta; IFN=interferón; ATB=antibióticos

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza en dichos efectos de tocilizumab para pacientes con COVID-19, según lo reportado por las revisiones identificadas:

	BMJ	PAHO	COVID-NMA Consortium	Conclusión	
Mortalidad al día 28	1,5% menos (desde 3% menos hasta 0,6% más)	1,9% menos (desde 3,7% menos hasta 0%)	3,1% menos (desde 5,2% menos hasta 0,9 menos)	Tocilizumab probablemente reduce la mortalidad	
	Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕		
Ventilación Mecánica al día 28	3% menos (desde 4,6% menos hasta 1% menos)	3,1% menos (desde 3,7% menos hasta 1,9% menos)		Tocilizumab reduce los requerimientos de ventilación mecánica invasiva	
	Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕			
Duración de la internación	4,3 días menos (desde 8,1 días menos hasta 0,5 días menos)			Tocilizumab probablemente reduce la duración de la internación	
	Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○				
Mejoría clínica al día 7-28	0,7 días menos (desde 2,7 días menos hasta 1,7 días más)	6% más (desde 0,6% menos hasta 13,3% más)	3,1% más (desde 0% más hasta 6,7% más)	Tocilizumab podría mejorar el tiempo de resolución de síntomas	
	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○		
Eventos adversos graves	0,4% menos (desde 0,9% menos hasta 6,7% más)	1% menos (desde 2,5% menos hasta 0,5% más)	1,8% menos (desde 2,1% más hasta 4,2% menos)	Tocilizumab probablemente no aumente el riesgo de eventos adversos graves	
	Baja ? ? ○ ○	Moderada ? ? ? ○	Moderada ? ? ? ○		

Consideraciones de subgrupo

Todos los estudios incluyeron pacientes graves, sin embargo, algunos excluyeron los pacientes críticos. La proporción de pacientes críticos en aquellos estudios que sí los incluyeron, osciló entre el 16,5% y el 47,5%.

Un análisis de subgrupo, realizado en el estudio RECOVERY (Horby y cols.), comparó el efecto de tocilizumab en pacientes severos y críticos, no sugiriendo una modificación del efecto del subgrupo relacionado con la severidad de la enfermedad ($p=0,52$).²²

El análisis de subgrupo realizado por la revisión viva de BMJ comparó los pacientes críticamente enfermos de aquellos pacientes gravemente enfermos, y el efecto modificador de los mismos sobre la mortalidad en los pacientes tratados con tocilizumab.¹⁰ El estudio de Rosas y cols. informó los datos por separado para los pacientes no graves, graves y críticos. El OR para el análisis de subgrupo de la gravedad de la enfermedad como efecto modificador del efecto del tratamiento con tocilizumab fue de 0,99 (IC 95%: 0,76 a 1,29; $p=0,53$).

Tocilizumab probablemente reduce la mortalidad y los requerimientos de ventilación invasiva en pacientes con COVID-19 grave o crítico. (certeza moderada $\odot \oplus \oplus \oplus$).
Tocilizumab probablemente no se asocie con eventos adversos severos con (certeza moderada $\odot \oplus \oplus \oplus$).

IMPLEMENTACION

Barreras y facilitadores

Tocilizumab se encuentra disponible en Argentina y se encuentra aprobada por ANMAT para el tratamiento de enfermedades reumatológicas en adultos y niños. No se encuentra aprobado por ANMAT ni por ninguna otra agencia regulatoria del mundo para el tratamiento de neumonía asociada al COVID-19. El productor (Roche®) ha manifestado a través de una carta pública enviada a los profesionales de la salud su intención de incrementar la capacidad de fabricación y el suministro a nivel global, comprometiéndose a ampliar la red de producción y colaborando activamente con socios externos para maximizar la producción de Actemra® y satisfacer la demanda global proyectada. Ha manifestado, asimismo, su preocupación por planificar una apropiada cadena de suministro y distribución, para garantizar una asignación equitativa de este producto.

A pesar del compromiso del productor, podrían surgir barreras en un contexto de alta demanda, que comprometan el suministro y abastecimiento apropiado de tocilizumab. Del mismo modo podría verse afectado el suministro para aquellos tratados en forma crónica con este fármaco.

Costos

El precio de venta al público de un frasco ampolla de tocilizumab de 200mg/10ml es de ARS 56.930, mientras que para el de 400mg/20ml es de ARS 113.861 (31/03/2021). Con estos precios el costo del tratamiento con 600 mg sería de ARS 170.791 (USD 1.833) y para el de 800 mg sería de ARS 227.722 (USD 2.445).³²

Se identificaron potenciales barreras para su implementación y su costo comparativo es muy elevado.

RECOMENDACIONES

Se identificaron cuatro recomendaciones de las cuales tres cumplen con los criterios de inclusión del presente informe. La recomendación de la National Health institute (NIH)²⁵ fue excluida ya que el rigor metodológico fue calificado como insuficiente (<70%):

	IDSA ²³	Australian guidelines ²⁶	Ministerio de Saludde Chile ²⁷	Guía OPS/PAHO para el cuidado de pacientes críticos de las Américas ²⁸
AGREE	Alcance y propósito: 80,6% Rigor de metodológico: 79,2% Independencia editorial: 91,7%	Alcance y propósito: 83,3% Rigor de desarrollo: 74% Independencia editorial: 70,8%	Alcance y propósito: 82% Rigor de desarrollo: 78% Independencia editorial: 80%	Alcance y propósito: 80% Rigor de desarrollo: 83% Independencia editorial: 91%
Última actualización	14 de Abril de 2021	18 de Enero de 2021	17 de Febrero de 2021	6 de Mayo de 2021
Metodología	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE
El cuerpo de evidencia utilizado se encuentra actualizado	SI	SI	SI	SI

A continuación, se describen las recomendaciones identificadas que cumplen con los criterios de inclusión de presente informe:

	Recomendación	Fuerza	
IDSA ²³	Entre los adultos hospitalizados con COVID-19 progresivo grave o crítico que tienen marcadores elevados de inflamación sistémica, sugiere tocilizumab además de la atención estándar (es decir, esteroides) en lugar de la atención estándar solo.	Condiciona	
Guías Australianas ²⁶	Sugiere el uso de tocilizumab para el tratamiento de COVID-19 en adultos que requieren oxígeno suplementario, particularmente cuando hay evidencia de inflamación sistémica.	Condiciona	
Ministerio de Salud de Chile ²⁷	Para NO indicar tocilizumab en forma rutinaria en adultos con COVID-19 fuera del contexto de ensayos clínicos. El uso de tocilizumab podría ser una alternativa de tratamiento para pacientes seleccionados con COVID-19 grave, con un perfil de alto riesgo de mortalidad. Dado el costo de la intervención y su disponibilidad limitada, idealmente la decisión de uso debiera ser tomada por un comité multidisciplinario.	Condiciona	
Guía OPS/PAHO para el cuidado de pacientes críticos de las Américas ²⁸	Se sugiere el uso de tocilizumab en pacientes críticos que ingresaron en la unidad de cuidados intensivo debido a una descompensación respiratoria rápida. *Debe administrarse una dosis intravenosa única de tocilizumab (8 mg/kg de peso hasta 800 mg) en combinación con corticoesteroides (por ejemplo, dexametasona 6 mg/día por 10 días) en las primeras 72 horas de hospitalización o ingreso a UCI, según la presencia de marcadores de inflamación. Esta recomendación no aplica a los pacientes que recibieron tocilizumab en estadio severo.	Condiciona	

El resultado de todas las guías seleccionadas sugiere un uso condicional de esta alternativa terapéutica. A su vez, el sentido de las recomendaciones es discordante, motivo por el cual se considera que las mismas no tienen una dirección clara. La consideración de las barreras previamente analizadas en el contexto de nuestro país podría ser una referencia de validez externa adicional para la toma de decisión.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones condicionales y discordantes en cuanto a su uso en pacientes con COVID-19 severo o crítico; no hay referencias sobre uso en pacientes con enfermedad leve o moderada.

CONCLUSIONES

El cuerpo de evidencia disponible muestra que tocilizumab probablemente se asocia con beneficios en desenlaces críticos como mortalidad e ingreso en asistencia ventilatoria mecánica, sin un incremento sustancial en el riesgo de eventos adversos severos. La certeza global en los efectos de tocilizumab sobre la salud de pacientes con COVID-19 es moderada por imprecisión.

Tocilizumab se encuentra disponible en Argentina para el tratamiento de enfermedades reumatológicas, pero no se encuentra aprobado por ANMAT para su uso en pacientes con COVID-19. Se identificaron barreras mayores para su implementación en el contexto de nuestro país, que implicarían tanto la dificultad en la provisión y distribución en un contexto de alta demanda, como así también un costo comparativo muy elevado.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones condicionales y discordantes en cuanto a su uso en pacientes con COVID-19 severo o crítico. Sin embargo, las potenciales barreras relacionadas con dificultades en el suministro apropiado y costos muy elevados podrían afectar su distribución equitativa. Ninguno de los documentos aborda el uso de tocilizumab en pacientes ambulatorios o con enfermedad no severa.

Efectos en la salud	Tocilizumab se asocia a beneficios sobre desenlaces críticos en pacientes con COVID-19 severo o crítico (certeza moderada ⊕⊕⊕○).	
Implementación: barreras y costo comparativo	Se identificaron potenciales barreras para su implementación y su costo comparativo es muy elevado.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones condicionales y discordantes en cuanto a su uso en pacientes con COVID-19 severo o crítico; no hay referencias sobre uso en pacientes con enfermedad leve o moderada.	

PACIENTES CON ENFERMEDAD GRAVE O CRÍTICA

Tocilizumab se asocia con beneficios sobre desenlaces críticos en pacientes con COVID-19 severo o crítico. Se identificaron potenciales barreras para su uso y el costo comparativo es muy elevado. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones condicionales y discordantes en cuanto a su uso.	
--	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O MODERADA

No existen datos disponibles sobre el efecto de tocilizumab en este subgrupo de pacientes con enfermedad leve o moderada. Utilizarlo en una población objetivo más amplia, debido a su elevado costo comparativo, implicaría barreras adicionales. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas, no hacen referencia a este subgrupo de pacientes.	
--	--

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.
3. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, y col. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1141-7.
4. EMA - CHMP "Public assessment report for RoActemra. EMEA/H/C/000955/II/0086/G" 14 noviembre 2019: 166 páginas. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemraepar-product-information_en.pdf. Published 2019. Accessed: May 19, 2021.
5. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Actemra: Tocilizumab. Disposición 2011-17, de <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=tocilizumab>. Published 2017. Accessed: May 19, 2021.
6. Borchmann P, Tam C, Jäger U, McGuirk J, Holte H, Waller E, et al. An Updated Analysis of JULIET, a Global Pivotal Phase 2 Trial of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 2018
7. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England), 395(10229), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
8. Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
9. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352. doi:10.1136/bmj.i1152
10. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, y col. Drug treatments for covid-19: living systematicreview and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370. doi:10.1136/bmj.m2980
11. Thu Van Nguyen, Gabriel Ferrand, Sarah Cohen-Boulakia, Ruben Martinez, Philipp Kapp, Emmanuel Coquery, y col for the COVID-NMA consortium. (2020). RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19 [Data set]. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4266528>
12. Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>. Published 2021. Accessed May 19, 2021.
13. Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R. C., Hunter, B. D., Bhagani, S., Skiest, D., Aziz, M. S., Cooper, N., Douglas, I. S., Savic, S., Youngstein, T., Del Sorbo, L., Cubillo Gracian, A., De La Zerda, D. J., Ustianowski, A., Bao, M., Dimonaco, S., Graham, E., Malhotra, A. (2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1503-1516.
14. Wang, D., Fu, B., Peng, Z., Yang, D., Han, M., Li, M., Yang, Y., Yang, T., Sun, L., Li, W., Shi,

- W., Yao, X., Ma, Y., Wang, X. jing, Chen, J., Xia, D., Sun, Y., Dong, L., Wang, J., ... Xu, X. (2020). Tocilizumab Ameliorates the Hypoxia in COVID-19 Moderate Patients with Bilateral Pulmonary Lesions: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Trial (SSRN Scholarly Paper ID 3667681). Social Science Research Network. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3667681>
15. Zhao, H., Zhu, Q., Zhang, C., Li, J., Wei, M., Qin, Y., Chen, G., Wang, K., Yu, J., Wu, Z., Chen, X., & Wang, G. (2021). Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110825. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110825>
 16. Salvarani, C., Dolci, G., Massari, M., Merlo, D. F., Cavuto, S., Savoldi, L., Bruzzi, P., Boni, F., Braglia, L., Turrà, C., Ballerini, P. F., Sciascia, R., Zammarchi, L., Para, O., Scotton, P. G., Inojosa, W. O., Ravagnani, V., Salerno, N. D., Sainaghi, P. P., ... RCT-TOCILIZUMAB-COVID-19 Study Group. (2021). Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 24-31.
 17. Stone, J. H., Frigault, M. J., Serling-Boyd, N. J., Fernandes, A. D., Harvey, L., Foulkes, A. S., Horick, N. K., Healy, B. C., Shah, R., Bensaci, A. M., Woolley, A. E., Nikiforow, S., Lin, N., Sagar, M., Schrager, H., Huckins, D. S., Axelrod, M., Pincus, M. D., Fleisher, J., ... BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. (2020). Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(24), 2333-2344. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
 18. Hermine, O., Mariette, X., Tharaux, P.-L., Resche-Rigon, M., Porcher, R., Ravaud, P., & CORIMUNO-19 Collaborative Group. (2021). Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 32-40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
 19. Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W. G., Kramer, B., Neidhart, J. D., Criner, G. J., Kaplan-Lewis, E., Baden, R., Pandit, L., Cameron, M. L., Garcia-Diaz, J., Chávez, V., Mekebebe-Reuter, M., Lima de Menezes, F., Shah, R., González-Lara, M. F., Assman, B., Freedman, J., & Mohan, S. V. (2021). Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 384(1), 20-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
 20. REMAP-CAP Investigators, Gordon, A. C., Mouncey, P. R., Al-Beidh, F., Rowan, K. M., Nichol, A. D., Arabi, Y. M., Annane, D., Beane, A., van Bentum-Puijk, W., Berry, L. R., Bhimani, Z., Bonten, M. J. M., Bradbury, C. A., Brunkhorst, F. M., Buzgau, A., Cheng, A. C., Detry, M. A., Duffy, E. J., ... Derde, L. P. G. (2021). Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(16), 1491-1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>
 21. Veiga V C, Prats J A G G, Farias D L C, Rosa R G, Dourado L K, Zampieri F G et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial *BMJ* 2021; 372 :n84 doi:10.1136/bmj.n84
 22. Horby, P. W., Pessoa-Amorim, G., Peto, L., Brightling, C. E., Sarkar, R., Thomas, K., Jeebun, V., Ashish, A., Tully, R., Chadwick, D., Sharafat, M., Stewart, R., Rudran, B., Baillie, J. K., Buch, M. H., Chappell, L. C., Day, J. N., Furst, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): Preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv, 2021.02.11.21249258. <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>
 23. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(5):511-521. doi:10.1016/S2213-2600(21)00081-3
 24. Abraham Rutgers, Peter E. Westerweel, Bronno van der Holt, Simone Postma, Marit G.A. van Vonderen, Djura P. Piersma, Douwe Postma, Maarten van den Berge, Eefje Jong, Marten de Vries, Leonie van der Burg, Dennis Huugen, Marjolein van der Poel, Linda M.

- Kampschreur, Marcel Nijland, Jaap H. Strijbos, Menno Tamminga, Pim G. N. J. Mutsaers, Suzanne Schol-Gelok, Margriet Dijkstra-Tiekstra, Grigory Sidorenkov, Julien Vincenten, Wouter H. van Geffen, Marjolein Knoester, Jos Kosterink, Reinold Gans, Coen Stegeman, Gerwin Huls, Tom van Meerten. Timely Administration of Tocilizumab Improves Survival of Hospitalized COVID-19 Patients. SSRN. 2021;
25. Talaschian M, Akhtari M, Mahmoudi M, Mostafaei S, Jafary M, Hussein A, Sadeghi K, Moghadam K, Tadi H, Jamshidi A. Tocilizumab Failed to Reduce Mortality in Severe COVID-19 Patients: Results From a Randomized Controlled Clinical Trial. ResearchSquare. 2021;
 26. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, y col. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478
 27. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.
 28. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.
 29. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. <https://covid19evidence.net.au/>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
 30. Ministerio de Salud de Chile. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. Coronavirus/ COVID-19. Uso Tocilizumab como parte del tratamiento estándar. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/uso-Tocilizumab-como-parte-del-tratamiento-estandar/>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.
 31. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Resumen, versión 3 OPS/IMS/EIH/COVID-19/21-010 © Organización Panamericana de la Salud, 2021. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53894> Published 2021. Accessed: May 19, 2021.
 32. Alfabeta. ACTEMRA (tocilizumab). Disponible en: <https://www.alfabeta.net/precio/actemra.html>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.

argentina.gob.ar/salud