



Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia
División de Planificación Sanitaria
Subsecretaría de Salud Pública

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Fecha de actualización 28/10/2020

A. Pregunta clínica

En personas con diagnóstico de COVID-19 ¿Se debe usar tocilizumab en comparación a tratamiento estándar?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con diagnóstico de COVID-19

Intervención: usar tocilizumab

Comparación: tratamiento estándar

Desenlaces (outcomes): mortalidad, necesidad de ventilación mecánica y eventos adversos

B. Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda amplia en la plataforma L-OVE (Living Overview of Evidence) (Anexo 1). Los métodos detallados de la plataforma L-OVE, incluyendo las estrategias de búsqueda, se pueden acceder aquí: <https://app.iloveevidence.com/covid19/methods>

C. Resultados

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Estudios primarios	6 ensayos clínicos (1–6).
---------------------------	---------------------------

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

¿Cuál es la evidencia seleccionada?	6 ensayos clínicos aleatorizados (1-6).
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Se evaluaron pacientes adultos, hospitalizados con diagnóstico de neumonía por COVID-19 moderados o severos confirmado por PCR.
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	<p>En todos los estudios seleccionados se comparó el uso de tocilizumab en adición al tratamiento estándar en comparación a sólo el tratamiento estándar de cada centro.</p> <p>A continuación se describen dosis y tiempo de administración según los estudios seleccionados:</p> <p>Pacientes aleatorizados al grupo intervención recibieron tocilizumab endovenoso dentro de 8 horas desde la randomización, dosis de 8 mg/kg up hasta un máximo de 800 mg, seguido de una segunda dosis 8 -24 horas después de la primera dosis.(1)</p> <p>Pacientes aleatorizados al grupo intervención recibieron dosis única de tocilizumab (8 mg por kilogramo de peso corporal administrado por vía intravenosa, sin exceder los 800 mg). La administración de tocilizumab generalmente se completó dentro de las 3 horas posteriores a la obtención del consentimiento informado.(2)</p> <p>Pacientes aleatorizados al grupo intervención recibieron tocilizumab se administró por vía intravenosa (IV) 8 mg/kg el día 1. Se recomendó la administración de una dosis fija adicional de TCZ, 400 mg (IV), el día 3 si el requerimiento de oxígeno no disminuía en más de 50%, pero se dejó a decisión del médico tratante.(3)</p> <p>Pacientes aleatorizados al grupo intervención recibieron tocilizumab 8 mg/kg (dosis máxima por infusión única: 800 mg) administración endovenosa.</p> <p>perfusión de 60 minutos según el siguiente esquema posológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primera infusión después de randomización. • segunda infusión 12 horas después de la primera infusión.(4)

	<p>Pacientes con signos clínicos o síntomas de empeoramiento o que no presentaron mejoría, podría administrarse una infusión adicional 8 a 24 horas después de la primera dosis.(5)</p> <p>Pacientes aleatorizados al grupo intervención recibieron tocilizumab fue de 400 mg, diluida en 100 ml de solución salina al 0,9% y intravenous dripped en más de 1 h. Se administraba una segunda dosis si un paciente permanecía febril durante 24 horas después de la primera dosis.(6)</p>
Fuentes de financiamiento y conflictos de interés	Los seis estudios declararon su fuente de financiamiento. 4 declararon haber recibido financiamiento del laboratorios(1,2,4, 5) y 2 declararon haber sido financiados con fondos públicos (3,6)

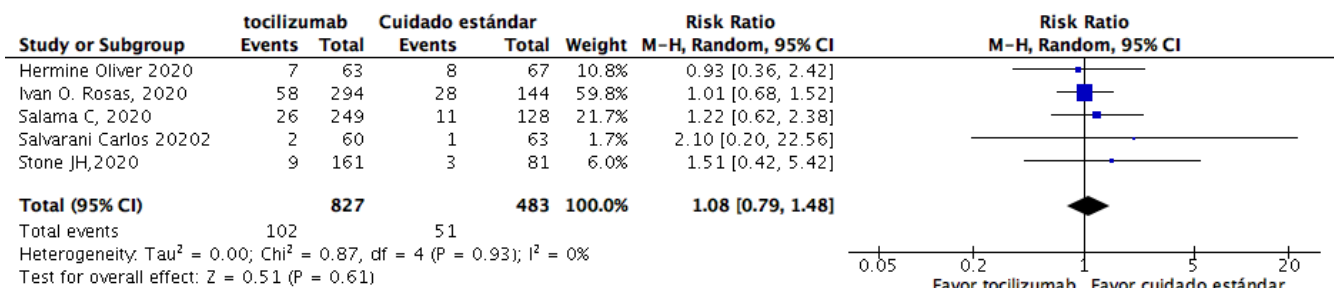
Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto relativo fue calculado mediante un meta-análisis de riesgos relativos utilizando el método de Mantel y Haenszel con un modelo de efecto fijo. El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

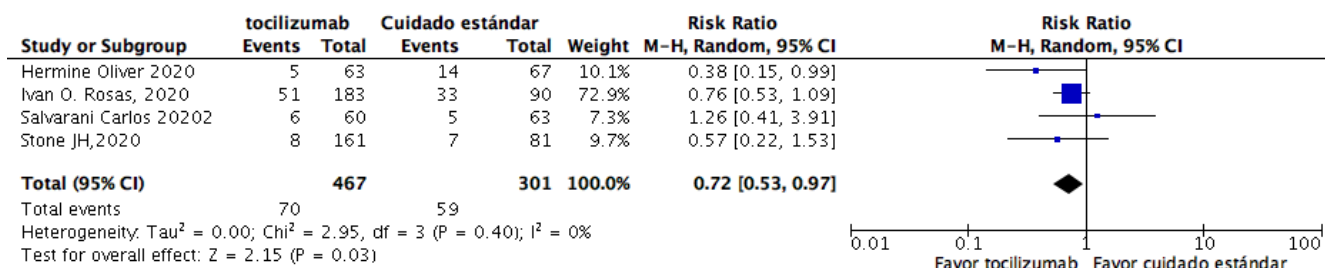
La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE(6,7) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia(8).

Metanálisis

1. Mortalidad



2. Uso de ventilación mecánica



3. Eventos adversos

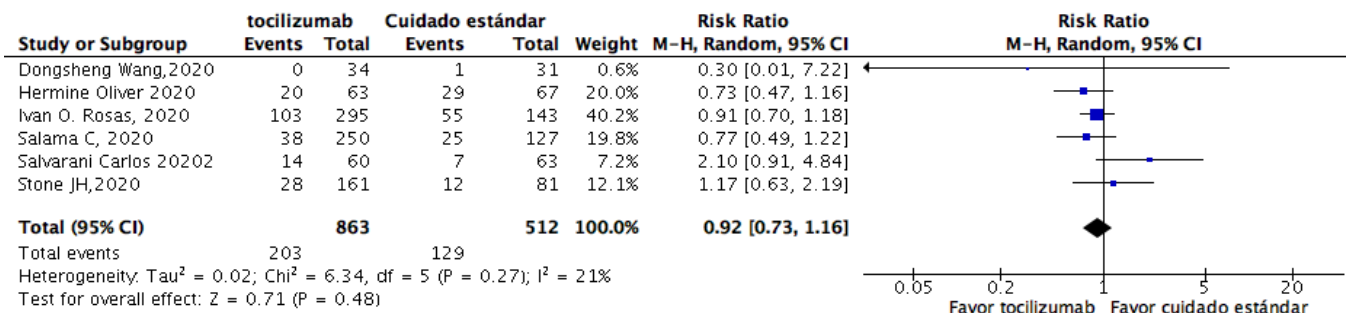


TABLA DE EVIDENCIA (Summary of Findings)

EN PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 ¿SE DEBE “USAR TOCILIZUMAB” EN COMPARACIÓN A “NO USAR”?	
Pacientes	Personas con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Usar tocilizumab más tratamiento estándar
Comparación	Usar tratamiento estándar

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Tocilizumab	SIN Tocilizumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad Seguimiento 28 días	RR 1,08 (0,79 a 1,48) 5 estudios ^(1,2,3,4,5) 1310 personas	114 Por cada 1000	106 Por cada 1000	8 más Por cada 1000	⊕⊕○○ ^{a,b} Baja	El uso de tocilizumab podría no impactar en la mortalidad
Uso de ventilación mecánica	RR 0,72 (0,53 a 0,97) 4 estudio ^(1,2,3,4) 768 personas	141 Por cada 1000	196 Por cada 1000	55 menos Por cada 1000	⊕⊕○○ ^{a,b,c} Baja	El uso de tocilizumab podría reducir la necesidad de ventilación
Eventos adversos^d Seguimiento 28 días	RR 0,92 (0,70 a 1,17) 6 estudios ^(1,2,3,4,5,6) 1375 personas	232 Por cada 1000	252 por cada 1000	20 menos Por cada 1000	⊕⊕○○ ^{a,b} Baja	El uso de tocilizumab podría no aumentar el riesgo de efectos adversos serios.

RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza del 95%

EXPLICACIONES

- Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el número de eventos es pequeño (no alcanza el tamaño óptimo de información) y los intervalos de confianza alrededor del efecto absoluto probablemente atraviesan los umbrales de beneficio y daño.
- Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, dado que en el estudio de Rosas et. al la adjudicación de desenlaces no fue ciega y no se reportan los desenlaces del total de personas aleatorizadas. Además los estudios de Salvarani et al. y Hermine et al. no fueron ciegos
- Si bien el intervalo de confianza no atraviesa el no-efecto, el número de eventos y de participantes estudiados es bajo. Por lo cual no es descartable que estos resultados se deban al azar. Por esta razón se mantuvo el juicio de imprecisión en este desenlace.
- Eventos adversos: Infecciones, hipersensibilidad, sangramiento, eventos gastrointestinales y neutropenia.

Referencias

1. Rosas, Ivan, Bräu, Norbert, Waters, Michael, Go, Ronaldo C., Hunter, Bradley D., Bhagani, Sanjay, Skiest, Daniel, Aziz, Mariam S., Cooper, Nichola, Douglas, Ivor S., Savic, Sinisa, Youngstein, Taryn, Del Sorbo, Lorenzo, Cubillo Gracian, Antonio, De La Zerda, David J., Ustianowski, Andrew, Bao, Min, Dimonaco, Sophie, Graham, Emily, Matharu, Balpreet, Spotswood, Helen, Tsai, Larry, Malhotra, Atul. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. medRxiv; 2020.
2. J.H. Stone, M.J. Frigault, N.J. Serling-Boyd, A.D. Fernandes, L. Harvey, A.S. Foulkes, N.K. Horick, B.C. Healy, R. Shah, A.M. Bensaci, A.E. Woolley. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. 2020.
3. Hermine, Olivier, Mariette, Xavier, Tharaux, Pierre-Louis, Resche-Rigon, Matthieu, Porcher, Raphaël, Ravaud, Philippe, Group, CORIMUNO-19, Collaborative. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial.. JAMA internal medicine; 2020.
4. Salvarani, Carlo, Dolci, Giovanni, Massari, Marco, Merlo, Domenico Franco, Cavuto, Silvio, Savoldi, Luisa, Bruzzi, Paolo, Boni, Fabrizio, Braglia, Luca, Turrà, Caterina, Ballerini, Pier Ferruccio, Sciascia, Roberto, Zammarchi, Lorenzo, Para, Ombretta, Scotton, Pier Giorgio, Inojosa, Walter Omar, Ravagnani, Viviana, Salerno, Nicola Duccio, Sainaghi, Pier Paolo, Brignone, Alessandro, Codeluppi, Mauro, Teopompi, Elisabetta, Milesi, Maurizio, Bertomoro, Perla, Claudio, Norbiato, Salio, Mario, Falcone, Marco, Cenderello, Giovanni, Donghi, Lorenzo, Del Bono, Valerio, Colombelli, Paolo Luigi, Angheben, Andrea, Passaro, Angelina, Secondo, Giovanni, Pascale, Renato, Piazza, Ilaria, Facciolongo, Nicola, Costantini, Massimo, Group, RCT-TCZ-COVID-19, Study. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial.. JAMA internal medicine; 2020.
5. Salama, Carlos, Han, Jian, Yau, Linda, Reiss, William G, Kramer, Benjamin, Neidhart, Jeffrey D, Criner, Gerard J, Kaplan-lewis, Emma, Baden, Rachel, Pandit, Lavannya, Cameron, Miriam L, Garcia-diaz, Julia. Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20210203>; 2020.
6. Donsheng, Wang, Binqing, Fu, Dongliang, Yang, Mingfeng, Han, , et.al.. Tocilizumab Ameliorates the Hypoxia in COVID-19 Moderate Patients with Bilateral Pulmonary Lesions: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Trial. Pre-print. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3667681>; 2020

ANEXO 1: Estrategia de búsqueda

La plataforma COVID-19-LOVE es un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado y mantenido por la fundación Epistemonikos, mediante el cribado de diferentes fuentes relevantes a COVID-19. Al momento de elaborar esta síntesis de evidencia, el repositorio incluía más de 10.000 artículos relevantes para enfermedades por Coronavirus, provenientes de las siguientes bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints y sitios web relevantes para COVID-19: Epistemonikos database, Pubmed, EMBASE, ICTRP Search Portal, Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, Chinese Clinical Trial Registry, IRCT

- Iranian Registry of Clinical Trials, EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19, NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, JRCT, UMIN CTR), UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry, JRCT - Japan Registry of Clinical Trials, JAPIC Clinical Trials Information, Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea, ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry, CTRI - Clinical Trials Registry - India, DRKS - German Clinical Trials Register, LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry, TCTR - Thai Clinical Trials Registry, NTR - The Netherlands National Trial Register, PACTR - Pan African Clinical Trial Registry, REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry, SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry, medRxiv Preprints, bioRxiv Preprints, SSRN Preprints, WHO COVID-19 database.

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta el 28 de Octubre de 2020.

No se aplicó ninguna restricción por fecha o idioma.

La siguiente estrategia se utilizó para recuperar la evidencia pertinente a esta pregunta desde el repositorio descrito más arriba:

Estrategia de búsqueda	
(((("anti-IL-6" OR "anti-interleukin-6" OR ((IL6 OR "IL-6" OR "IL 6" OR interleukin-6 OR "interleukin 6")) AND (inhib* OR block* OR antag*))) AND ((monoclonal AND antibod*) OR mabs OR moab OR moabs)) OR (tocilizumab* OR atlizumab* OR tcz* OR Actemra OR RoActemra)) AND (coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR covid* OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* and (virus OR viruses OR viral)) OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related")	Hits: 392