



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 17/02/2021

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	8 ensayos clínicos (1–8).
---------------------------	---------------------------

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

¿Cuál es la evidencia seleccionada?	8 ensayos clínicos aleatorizados (1-8).
¿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> <p>Pacientes con sospecha clínica o confirmado por laboratorio con SARS-CoV-2 admitidos en el hospital.</p> <p>Los pacientes recibieron tocilizumab en una única infusión intravenosa. La dosis fue determinada según peso (800mg si el peso fue mayor a 90kg;600mg si el peso era mayor a 65 kg y menor o igual a 90kg;400mg si el peso era mayor a 40kg y menor o igual a 65kg. Una segunda dosis fue entregada 12 o 24 horas más tarde si en opinión del médico tratante el paciente no había presentado mejoría.(7)</p> <p>Pacientes con sospecha o con diagnóstico confirmado de Covid-19 de 18 años y mas en unidades de cuidados críticos y recibiendo apoyo respiratorio o cardiovascular que fueron clasificados como severos.</p> <p>Los pacienets recibieron tocilizumab en dosis de 8mg/kg/peso (hasta un máximo de 800mg) que fue administrado via intravenosa. Esta dosis podria repetirse 12 a 24 horas más tarde a discreción del medico tratante.(8)</p>
<p>Fuentes de financiamiento y conflictos de interés</p>	<p>Los ocho estudios declararon su fuente de financiamiento. 5 declararon haber recibido financiamiento del laboratorios(1,2,4,5,7) y 3 declararon haber sido financiados con fondos públicos (3,6,8)</p>

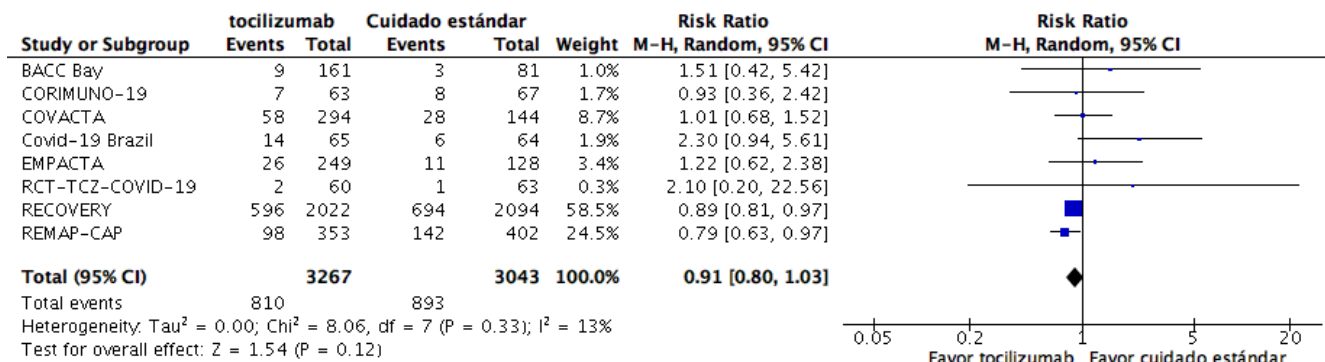
Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

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*)

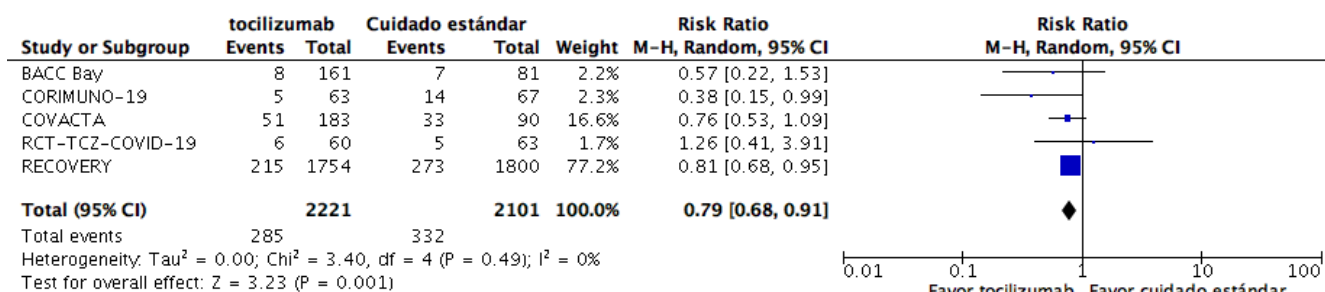
La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE(9,10) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia(11).

Metanálisis

1. Mortalidad



2. Uso de ventilación mecánica



3. Eventos adversos

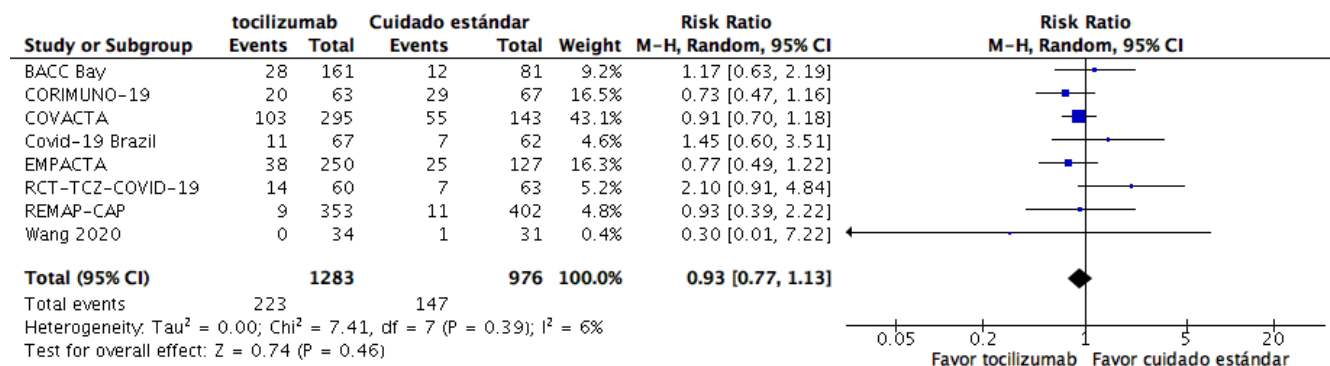


TABLA DE EVIDENCIA (Summary of Findings)

EN POBLACIÓN GENERAL ¿SE DEBE “USAR TOCILIZUMAB ” EN COMPARACIÓN A NO USAR?	
Pacientes	Personas hospitalizados con COVID-19
Intervención	Usar tocilizumab
Comparación	No usar

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Sin tocilizumab	Con tocilizumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,91 (0,80 a 1.03) 8 ensayos clínicos randomizados 6.310 personas	Pacientes hospitalizados			⊕⊕⊕○^a Moderada	El uso de tocilizumab en personas con Covid-19 probablemente reduce la mortalidad. El efecto absoluto es mayor en personas con cuadros más graves.
		50^b por 1000 ^a	46 por 1000	4 menos por 1000 (10 menos a 2 más)		
		Pacientes sin ventilación				
		220 por 1000 ^a	200 por 1000	20 menos por 1000 (44 menos a 7 más)		
		Pacientes con ventilación invasiva				
		480 por 1000 ^a	437 por 1000	43 menos por 1000 (96 menos a 14 más)		

Ventilación mecánica	RR 0.79 (0.68 a 0.91) 5 ensayos clínicos aleatorizados 4322 personas	158 Por 1000	125 Por 1000	33 menos por 1000 (51 menos a 14 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Usar tocilizumab reduce la necesidad de ventilación mecánica en personas con COVID-19
Eventos adversos	RR 0.93 (0.77 a 1.13) 8 ensayos clínicos aleatorizados 2259 personas	151 Por 1000	140 por 1000	11 menos por 1000 (35 menos a 20 más)	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	Usar tocilizumab probablemente no aumenta el riesgo de eventos adversos en personas con COVID-19
<p>aRR: Riesgo relativo ajustado</p> <p>IC: Intervalo de confianza del 95%</p> <p>EXPLICACIONES</p> <p>a. Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto probablemente cruzan los umbrales de beneficio y daño</p> <p>b. Mortalidad observada en personas hospitalizadas por COVID-19 en una revisión sistemática. Los estudios incluidos provenían de distintas partes del mundo, representando una amplia gamma de escenarios (Bull World Health Organ. E-pub: 24 April 2020.)</p>						

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.
7. Horby, P. W., Campbell, M., Staplin, N., Spata, E., Emberson, J. R., Pessoa-Amorim, G., ... & 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.
8. Gordon, A. C., Mouncey, P. R., Al-Beidh, F., Rowan, K. M., Nichol, A. D., Arabi, Y. M., ... & REMAP-CAP Investigators. (2021). Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19—Preliminary report. medRxiv, 2021-01
9. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383-394.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj. 2008;336(7650):924-926
11. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. J Clin Epidemiol. 2015;68(2):182-190.

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 17 de febrero de 2021.

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: 720