



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: 21/05/2021

Fecha elaboración primer informe: 28/10/2020

### A. Pregunta clínica

En personas hospitalizadas 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 hospitalizadas 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**

<b>Estudios primarios</b>	11 ensayos clínicos (1–11).
---------------------------	-----------------------------

**Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada**

<b>¿Cuál es la evidencia seleccionada?</b>	11 ensayos clínicos aleatorizados (1-11).
<b>¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?</b>	Se evaluaron personas adultas, hospitalizadas con diagnóstico de neumonía por COVID-19 moderados o severos confirmado por PCR.
<b>¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?</b>	<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>En la mayoría de los estudios las personas aleatorizados al grupo intervención recibieron tocilizumab endovenoso dentro de 8 horas desde la randomización, dosis de 8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg, seguido de una segunda dosis 8 -24 horas después de la primera dosis. (2-10).</p> <p>En otro estudio las personas recibieron la primera dosis de tocilizumab fue de 400 mg, diluida en 100 ml de solución salina al 0,9% y administrada por vía intravenosa durante más de 1 h. Se administró una segunda dosis si la persona mantenía el estado febril durante 24 h después de la primera dosis (11)</p> <p>En el estudio Recovery las personas 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(1)</p>

<b>Fuentes de financiamiento y conflictos de interés</b>	7 declararon haber recibido financiamiento del laboratorio(1,2,4-8) y 4 declararon haber sido financiados con fondos públicos (3,9-11)
--	--

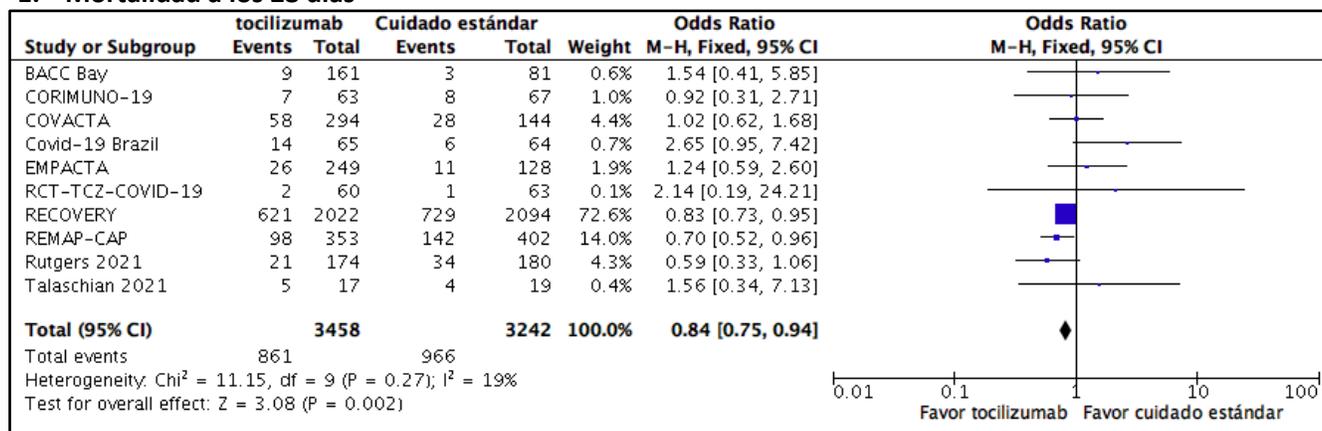
## Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

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*)

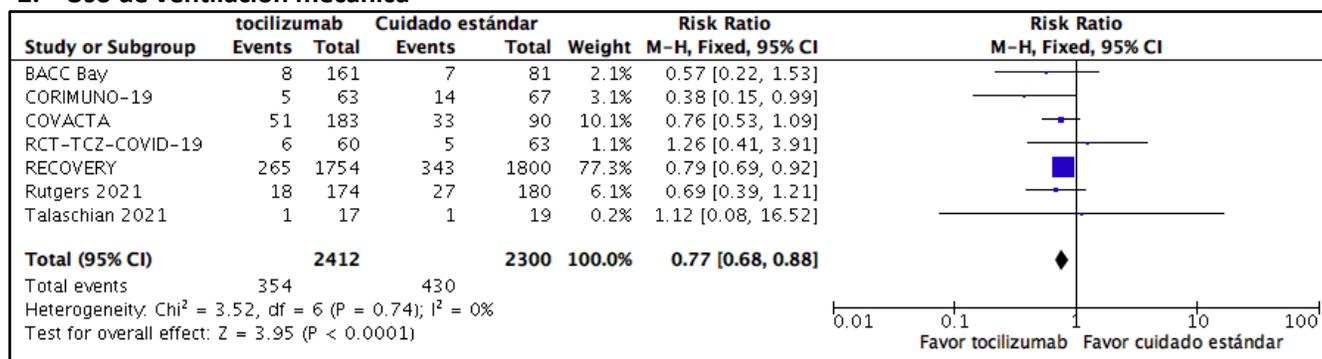
La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE(12,13) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar.

## Metanálisis

### 1. Mortalidad a los 28 días



### 2. Uso de ventilación mecánica



### 3. Eventos adversos

Study or Subgroup	tocilizumab		Cuidado estándar		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
BACC Bay	28	161	12	81	7.2%	1.17 [0.63, 2.19]		
CORIMUNO-19	20	63	29	67	12.9%	0.73 [0.47, 1.16]		
COVACTA	103	295	55	143	33.4%	0.91 [0.70, 1.18]		
Covid-19 Brazil	11	67	7	62	3.6%	1.45 [0.60, 3.51]		
EMPACTA	38	250	25	127	12.7%	0.77 [0.49, 1.22]		
RCT-TCZ-COVID-19	14	60	7	63	4.1%	2.10 [0.91, 4.84]		
REMAP-CAP	9	353	11	402	3.8%	0.93 [0.39, 2.22]		
Rutgers 2021	45	174	53	180	21.7%	0.88 [0.63, 1.23]		
Talaszian 2021	3	17	0	19	0.3%	7.78 [0.43, 140.50]		
Wang 2021	0	34	1	31	0.3%	0.30 [0.01, 7.22]		
<b>Total (95% CI)</b>	<b>1474</b>		<b>1175</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.93 [0.78, 1.10]</b>		
Total events	271		200					
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.01; Chi <sup>2</sup> = 9.62, df = 9 (P = 0.38); I <sup>2</sup> = 6%								
Test for overall effect: Z = 0.88 (P = 0.38)								

### TABLA DE EVIDENCIA (Summary of Findings)

Personas hospitalizadas con COVID-19¿SE DEBE “USAR TOCILIZUMAB” EN COMPARACIÓN A NO USAR?	
Población	Personas hospitalizadas con COVID-19
Intervención	Usar tocilizumab
Comparación	No usar

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)
		Sin tocilizumab	Con tocilizumab	Diferencia (IC 95%)	
Mortalidad	<b>RR 0,84</b> (0,75 a 0,94) 11 ensayos clínicos randomizados (1-10) 6.700 personas	Personas hospitalizadas			⊕⊕⊕⊕ <b>Alta</b>
		50 <sup>a</sup> por 1000 <sup>a</sup>	42 por 1000	8 menos por 1000 (13 a 3 menos)	
		Personas sin ventilación			
		230 <sup>b</sup> por	193 por	37 menos por 1000 (58 menos a 14 menos)	

		1000 <sup>a</sup>	1000		
		<b>Personas con ventilación invasiva</b>			
		<b>510<sup>b</sup></b> por 1000 <sup>a</sup>	<b>428</b> por 1000	<b>82 menos por 1000</b> (128 a 31 menos)	
<b>Ventilación mecánica</b>	<b>RR 0.77</b> (0.68 a 0.88)  7 ensayos clínicos aleatorizados (1-3,6-8,10) 4712 personas	<b>Estudio más representativo</b>			⊕⊕⊕⊕ <b>Alta</b>
		<b>190<sup>b</sup></b> Por 1000	<b>146</b> Por 1000	<b>44 menos por 1000</b> (61 a 23 menos )	
<b>Eventos adversos serios</b>	<b>RR 0.93</b> (0.78 a 1.10)  10 ensayos clínicos aleatorizados (2-9,11,12) 2649 personas	<b>170<sup>c</sup></b> Por 1000	<b>158</b> por 1000	<b>12 menos por 1000</b> (37 menos a 17 más)	⊕⊕⊕○ <sup>d</sup> <b>Moderada</b>

aRR: Riesgo relativo ajustado

IC: Intervalo de confianza del 95%

#### EXPLICACIONES

- 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.)
- Para el desenlace mortalidad, el riesgo basal del grupo sin ventilación y con ventilación invasiva, fue estimado a partir de los grupos controles de las personas en esta condición reportada por el estudio RECOVERY y para el desenlace ventilación mecánica el riesgo basal fue estimado a partir del grupo control del mismo estudio.
- El riesgo basal fue estimado a partir del riesgo de los grupos controles
- 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.

## Referencias

1. Abani, Obbina, Abbas, Ali, Abbas, Fatima, Abbas, Mustafa, Abbasi, Sadia, Abbass, Hakam, al, et. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*; 2021.
2. Stone, J.H., Frigault, M.J., Serling-Boyd, N.J., Fernandes, A.D., Bensaci, A.M., Woolley, A.E.. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *The New England journal of medicine*; 2020.
3. Talaschian, Mona. Tocilizumab Failed to Reduce Mortality in Severe COVID-19 Patients : Results From a Randomized Controlled Clinical Trial. *Research Square - Preprint*; 2021.
4. Veiga, V, Prats, A, Farias, D, Rosa, R, Dourado, L, Zampieri, F. Effect of Tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*; 2021.
5. Salama, C, Han, J, Yau, L, Reiss, W, Kramer, B, Neidhart, J, al, et. Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia. *The New England journal of medicine*; 2021.
6. Salvarani, C, Dolci, G, Massari, M, Franco Merlo, D, Cavuto, S, Savoldi, L, al, et. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on CLinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. *JAMA Internal Medicine*; 2021.
7. Rosas, I.O., Bräu, N, Waters, M, Go, R.C., Hunter, B.D., Bhagani, S.. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *The New England journal of medicine*; 2021.
8. Rutgers, A, Westerweel, P, van der Holt, B, Postma, S, van Vonderen, M, Piersma, D, Postma, D. Timely administration of tocilizumab improves survival of hospitalized COVID-19 patients. *SSRN*; 2021.
9. Investigators, The,REMAP-CAP. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with COVID-19. *The New England journal of medicine*; 2021.
10. Hermine, Oliver, Mariette, Xavier, Tharaux, Pierre-Louis, Resche-Rigon, Matthieu, Porcher, Raphaël, Ravaud, Phillipe, Group, CORIMUNO-19 Collaborative. Effect of TOcilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. *JAMA Internal Medicine*; 2021.
11. Wang, Dongsheng, Fu, Binqing, Peng, Zhen, Yang, Dongliang, Han, Mingfeng, Li, Min, Yang, Yun, Yang, Tianjun, Sun, Liangye, Li, Wei, Shi, Wei, Yao, Xin, Ma, Yan, Xu, Fei, Wang, Xiaojing, Chen, Jun, Xia, Daqing, Sun, Yubei, Dong, Lin, Wang, Jumei, Zhu, Xiaoyu, Zhang, Min, Zhou, Yonggang, Pan, Aijun, Hu, Xiaowen, Mei, Xiaodong, Wei, Haiming, Xu, Xiaoling. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Frontiers of Medicine*; 2021.
12. 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.
13. 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

## 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 mayo 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