

REPORTE BREVE N° 03

Versión 8

USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID- 19

Última actualización: 14 de agosto de 2020

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Diego Eduardo Azañedo Vilchez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
5. Yuani Miriam Román Morillo - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Uso de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Reporte Breve N° 03. Lima-Perú. 2020.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

ACTUALIZACIÓN AL 14 DE AGOSTO DE 2020

La pandemia por COVID-19 continúa generando una gran carga de morbilidad y mortalidad en la población mundial. Debido a ello existe la necesidad de contar con la información más actualizada disponible respecto a la eficacia y seguridad de los medicamentos que están siendo probados para tratar la enfermedad. En ese sentido, desde la fecha de la última publicación de este reporte breve se ha publicado nueva evidencia respecto a la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19, por ello, el IETSI ha llevado a cabo una búsqueda sistemática con el fin de identificar y evaluar las nuevas publicaciones científicas en las respectivas bases de datos en el periodo del 13 de julio al 14 de agosto de 2020.

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales publicados en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Embase (<https://www.embase.com/>). Además, se utilizó una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de publicaciones relevantes. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), la Organización Panamericana de Salud (OPS) (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>) y la U.S. Food and Drug Administration (FDA) (<https://www.fda.gov/>). Adicionalmente, se buscaron resultados de estudios aún no publicados, en los repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org). Finalmente, se buscaron ensayos clínicos en curso que hayan sido registrados en las páginas web del National Institutes of Health de los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) o del Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn>). La búsqueda se realizó el día 14 de agosto de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (tocilizumab[Supplementary Concept] OR tocilizumab[tiab] OR Actemra[tiab] OR atilizumab[tiab] OR roactemra[tiab]). La estrategia de búsqueda en Embase incluyó los términos: ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR (novel AND ('coronavirus'/exp OR coronavirus)) OR 'sars

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

cov 2' OR 'sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19') AND ('tocilizumab' OR 'tocilizumab'/exp OR tocilizumab OR 'actemra' OR 'actemra'/exp OR actemra OR 'atlizumab' OR 'atlizumab'/exp OR atlizumab OR 'roactemra' OR 'roactemra'/exp OR roactemra). Asimismo, la estrategia de búsqueda en medRxiv y bioRxiv fue: (tocilizumab) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

Para esta nueva actualización, se identificaron 14 nuevos documentos: cinco RS con o sin MA (dos de ellas publicadas en repositorios de pre-impresiones), y siete estudios observacionales (tres de ellos publicados en repositorios de pre-impresiones). Además, se ha considerado incluir el protocolo del ECA finalizado de fase III denominado COVACTA, así como parte de sus resultados recientemente publicados por la compañía ROCHE en su página web. Asimismo, se ha incluido la actualización de una GPC de la OPS orientada al manejo del paciente crítico con COVID-19. En las páginas web de registro de ECA, no se identificaron estudios adicionales a los ya reportados (24 ECA de fase 3 o 4) en versiones previas de este reporte breve sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

A continuación, se describe la evidencia seleccionada:

Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis publicadas en revistas científicas con revisión por pares:

Lan et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Publicado el 23 de julio de 2020 (Lan et al. 2020).

Brevemente, se trata de una RS con MA realizada con el objetivo de evaluar la eficacia de tocilizumab para su uso en pacientes con COVID-19 severo. Se realizó una búsqueda sistemática de información el día 24 de mayo de 2020 en las bases de datos científicas de PubMed, Cochrane Library, y Embase, así como en los repositorios de pre-impresiones medRxiv y BioRxiv. Se incluyeron a los estudios que evaluaron el uso de tocilizumab con algún comparador en pacientes con COVID-19, y que evaluaron al menos uno de los siguientes desenlaces: mortalidad por todas las causas, admisión a la UCI o necesidad de ventilación mecánica. Se excluyeron reportes de caso, estudios sin grupo de comparación con METS o placebo, estudios que no reportaron los desenlaces de interés, estudios farmacocinéticos, y estudios in vitro.

Luego de la evaluación a texto completo se seleccionaron siete estudios observacionales retrospectivos que cumplieron los criterios de elegibilidad y que fueron incluidos en el MA. Todos estos estudios fueron incluidos en versiones previas de este reporte breve (Capra et al. 2020, Colaneri et al. 2020, Klopfenstein et al. 2020a, Quartuccio et al. 2020, Ramaswamy et al. 2020, Wadud et al. 2020), excepto por el estudio de Roumier et al. (Roumier et al. 2020), que no fue considerado por estar

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

reportado en formato de carta al editor, lo que no permite su evaluación detallada. La muestra total fue de 592 pacientes, 240 en el grupo de tocilizumab y 352 en el grupo control. El MA no reportó disminución significativa de la mortalidad asociada al uso de tocilizumab (RR: 0.61; 0.31-1.22; $I^2=68\%$; $p=0.16$), del riesgo de ingreso a la UCI (RR: 1.51; 0.33-6.78; $I^2=86\%$; $p=0.59$), ni de la necesidad de ventilación mecánica (RR: 0.82; 0.14-4.94; $I^2=91\%$; valor de p no reportado) en comparación con el grupo control.

En conclusión, este MA reportó que el uso de tocilizumab no disminuyó la mortalidad, el riesgo de ingreso a UCI, ni la necesidad de ventilación mecánica; sin embargo, se debe precisar que los estudios incluidos en el MA fueron en su totalidad observacionales. Las limitaciones de los estudios observacionales han sido discutidas ampliamente en las versiones previas de este reporte breve. Brevemente, la falta de asignación aleatoria de la intervención aumenta el riesgo de selección; es decir, en los estudios observacionales es posible que existan criterios que determinen por qué un paciente recibe una intervención, u otra. En consecuencia, existe el riesgo que sean estos criterios, y no la intervención, la verdadera causa de los resultados observados. Asimismo, los estudios observacionales también tienen un alto riesgo de sesgo de información; por ejemplo, el uso de diferentes instrumentos de medición, o tener personal con diferente grado de capacitación en el manejo de estos instrumentos puede afectar los resultados. Finalmente, los estudios incluidos en los MA presentaron altos porcentajes de heterogeneidad, y pequeño tamaño de muestra; lo que puede afectar seriamente la precisión de las estimaciones.

Cortegiani et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. Publicado el 20 de julio de 2020 (Cortegiani et al. 2020).

Brevemente, se trata de una RS, sin MA, realizada con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la información publicada hasta el 20 de junio de 2020 en las bases de datos de PubMed, MEDLINE y EMBASE, además de los repositorios de pre-impresiones medRxiv y BioRxiv. Se seleccionaron los estudios que evaluaron el uso de tocilizumab en niños o adultos con COVID-19, neumonía viral y/o sepsis, con o sin grupo de comparación. Se incluyeron estudios clínicos o pre-clínicos sin restricción de idioma, y se excluyeron reportes de casos, series de casos y artículos de revisión. Se empleó la herramienta ROBINS-I para la evaluación de riesgo de sesgo. Asimismo, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad del medicamento en los portales web del Chinese Clinical Trial Registry y ClinicaTrials.gov.

Un total de 31 estudios fueron seleccionados luego de evaluar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad (15 corresponden a estudios con grupo de comparación). Todos

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

ellos previamente reportados en versiones previas de este reporte breve (Campochiaro et al. 2020, Capra et al. 2020, Colaneri et al. 2020, Guaraldi et al. 2020, Ip et al. 2020, Kimmig et al. 2020, Moreno Garcia et al. 2020, Quartuccio et al. 2020, Ramaswamy et al. 2020, Rossi et al. 2020, Somers et al. 2020, Wadud et al. 2020), a excepción de dos estudios que fueron incluidos en la presente versión (Kewan et al. 2020b, Martinez-Sanz et al. 2020), y uno que no fue incluido debido a que fue publicado en formato carta al editor y carece de información esencial para una evaluación objetiva y reporte (Roumier et al. 2020). Cinco de los 15 estudios presentaron alto riesgo de sesgo, y 10 presentaron riesgo moderado de sesgo. Los estudios incluidos presentaron resultados contrapuestos en cuanto a los desenlaces de mortalidad y eventos adversos asociados al uso de tocilizumab. Asimismo, se identificaron 45 ECA en curso en las páginas web del Chinese Clinical Trial Registry y ClinicalTrials.gov.

En conclusión, esta RS solo identificó estudios observacionales que evaluaron el uso de tocilizumab con grupo control en pacientes con la COVID-19, todos estos estudios y sus limitaciones han sido previamente discutidos en las diferentes versiones de este reporte breve. En línea con esto, todos los estudios incluidos con comparador presentaron riesgo de sesgo moderado y severo, por ello, estos estudios presentan información muy limitada en cuanto al uso de tocilizumab en pacientes con la COVID-19. De hecho, los autores de la RS señalan que no es posible concluir acerca de la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con COVID-19 con base en los estudios incluidos debido a las limitaciones que presentan. Asimismo, expresan que es preocupante que seis de los estudios incluidos reportaron tasas significativamente más altas de infecciones entre los pacientes tratados con tocilizumab en comparación con METS. Por otro lado, los autores mencionan que los ensayos clínicos registrados proveerán información más certera de la eficacia y seguridad de tocilizumab para su uso en pacientes con COVID-19. Con todo esto, esta RS expone la ausencia de ECA permitan una evaluación certera del riesgo beneficio de tocilizumab para su uso en pacientes con COVID-19, asimismo expone el alto nivel de sesgo de los estudios observacionales disponibles, por lo que, con base en estos estudios no sería posible emitir recomendaciones a favor o en contra del uso del medicamento. Por último, este estudio resalta que se debe tomar en cuenta la alta tasa de eventos adversos asociada al uso de tocilizumab reportada por varios de los estudios observacionales incluidos.

Siordia et al. Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials. Publicado el 15 de julio de 2020 (Siordia et al. 2020).

Se trata de una RS que reúne información de diferentes tratamientos para COVID-19 que han sido probados en estudios controlados, incluido tocilizumab. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de información en las bases de datos de Google Scholar y

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

PubMed. Se incluyeron los estudios realizados en humanos que contaron con un grupo control. No se realizó un MA en los estudios que evaluaron tocilizumab.

Se identificaron seis estudios que emplearon tocilizumab y que cumplieron con los criterios de selección; sin embargo, los autores reportaron que solo se pudo realizar una síntesis cualitativa de la información. Los seis estudios observacionales incluidos en la RS han sido reportados en versiones previas de este reporte breve, excepto por el estudio de Martínez-Saenz et al. que ha sido incluido en la presente versión. Tres de los estudios reportaron que no existieron beneficios en términos de mortalidad asociados al uso de tocilizumab en comparación con METS (Colaneri et al. 2020, Martínez-Sanz et al. 2020, Ip et al. 2020). Los tres estudios restantes reportaron mejoras en la estancia hospitalaria, la supervivencia y la necesidad de ventilación asociados al uso de tocilizumab (Wadud et al. 2020, Capra et al. 2020, Rossi et al. 2020). Los autores señalan que los estudios incluidos no reportaron eventos adversos asociados al uso de tocilizumab en comparación con METS.

Al igual que en versiones previas de este reporte breve, esta RS reporta resultados contrapuestos en cuanto al beneficio del uso de tocilizumab sobre el desenlace de mortalidad en pacientes con la COVID-19. Del mismo modo, es preciso agregar que todos los estudios incluidos son estudios observacionales con serias limitaciones y riesgo de sesgos que han sido discutidos en las diferentes versiones de este reporte breve, lo que puede comprometer los resultados y no permite atribuir ninguno de estos al uso de tocilizumab. Con todo esto, esta RS presenta resultados contrapuestos provenientes de estudios de baja calidad, lo que no permite formular conclusiones en cuanto a la eficacia de tocilizumab en pacientes con la COVID-19.

Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis publicadas en repositorios de pre-impresiones:

Kaye & Siegel et al. The Efficacy of IL-6 Inhibitor Tocilizumab in Reducing Severe COVID-19 Mortality: A Systematic Review. Publicado el 14 de julio de 2020 (Kaye and Siegel 2020).

Brevemente se trata de una RS con MA que tuvo por objetivo sintetizar la evidencia de estudios caso control y ensayos no controlados que evalúen la eficacia del uso de tocilizumab sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19. Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos de PubMed de la información publicada hasta el 4 de julio de 2020. Se incluyó a todos los estudios con grupo control que compararon desenlaces de mortalidad de COVID-19 severos entre pacientes tratados con tocilizumab o METS. Los criterios de exclusión fueron, documentos sin datos primarios, reportes de casos, artículos de revisión, protocolos de estudio, estudios sin medición de

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

desenlaces de mortalidad o estudios con datos potencialmente repetidos de pacientes. Se realizó además una búsqueda adicional en *SearchWorks* por estudios no identificados en PubMed.

Luego del proceso de selección de la evidencia se seleccionaron 12 documentos para la síntesis cualitativa de la información y 9 para el MA. Los 9 estudios incluidos en el MA comprendieron un total de 618 pacientes tratados con tocilizumab y 1057 con METS. Siete de los estudios meta-analizados fueron unicéntricos (Campochiaro et al. 2020, Capra et al. 2020, Colaneri et al. 2020, Klopfenstein et al. 2020b, Rojas-Marte et al. 2020, Roumier et al. 2020, Wadud et al. 2020) y dos multicéntricos (Guaraldi et al. 2020, Ip et al. 2020). Todos estos estudios han sido evaluados en versiones previas de este reporte breve a excepción del estudio de Roumier et al. que está publicado como una carta al editor y por ende carece de información completa para su evaluación. Todos los estudios, excepto el de Guaraldi et al. incluyeron a pacientes con COVID-19 severo, calificados como tales generalmente por la necesidad de suplementación de oxígeno, mientras que, Ip et al, solo analizó a pacientes en UCI. Hubo diferencias en las dosis administradas de tocilizumab así como en la definición de METS. Del mismo modo, el tiempo de seguimiento a los pacientes osciló entre 7 y 30 días luego de la administración de tratamiento hasta la muerte, alta hospitalaria o admisión a UCI (No se reportó estimaciones de heterogeneidad de estudios). El OR calculado para mortalidad asociada al uso de tocilizumab luego del MA fue de 0.482 (IC 95%: 0.326-0.713; $p < 0.001$).

Así, los resultados de este estudio sugieren una reducción del *odds* mortalidad asociada al uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 en comparación con METS. Al respecto, se debe tener en cuenta que los estudios incluidos en este MA fueron observacionales, los cuales tienen limitaciones serias que han sido discutidas ampliamente en todas las versiones de este reporte breve. Del mismo modo, la RS reporta diferentes definiciones para METS, dosis de tocilizumab, número de participantes, así como tiempos de seguimiento para los estudios incluidos, lo que nos hace pensar que el resultado observado de mortalidad puede haberse visto afectado por todas estas diferencias. Asimismo, en relación al tiempo de seguimiento (de 7 a 30 días), un periodo de seguimiento mayor de los pacientes en algunos estudios podría haber resultado en más casos de mortalidad no registrados. Con todo esto, este MA presenta evidencia muy limitada que no permite formular conclusiones acerca de la eficacia de tocilizumab en pacientes con COVID-19.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Boregowda et al. Addition of Tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID19: A systematic review and meta-analysis. Publicado el 14 de julio de 2020 (Boregowda et al. 2020).

Se trata de una RS con MA realizada con el objetivo de comparar la eficacia de tocilizumab con METS para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de información en las bases de datos de PubMed, Embase, Cochrane library, Web of Science, y el repositorio de pre-impresiones medRxiv entre diciembre 2019 y el 14 de junio de 2020. Solo se incluyeron estudios que compararon las tasas de mortalidad de pacientes con COVID-19 que recibieron tocilizumab y METS. Se excluyeron posters de congreso, cartas al editor sin resultados primarios, reportes de casos y artículos de revisión.

Se incluyeron 16 estudios observacionales que cumplieron los criterios de elegibilidad (Campochiaro et al. 2020, Capra et al. 2020, Colaneri et al. 2020, Guaraldi et al. 2020, Ip et al. 2020, Kewan et al. 2020b, Klopfenstein et al. 2020b, Martínez-Sanz et al. 2020, Mikulska et al. 2020, Moreno Garcia et al. 2020, Quartuccio et al. 2020, Ramaswamy et al. 2020, Rojas-Martel et al. 2020, Roumier et al. 2020, Somers et al. 2020, Wadud et al. 2020). Todos estos estudios han sido previamente incluidos y discutidos en versiones previas de este reporte breve, con excepción de los estudios de Kewan et al. y Martínez-Sanz, incluidos en el presente reporte, y los estudios de Mikulska et al. (cuyo grupo de tratamiento pudo recibir tocilizumab o corticoesteroides indistintamente) y Roumier et al. (publicado como carta al editor). Los estudios sumaron en total 3641 pacientes, de los cuales 2488 pertenecieron al grupo METS y 1153 al grupo de tocilizumab. Luego del MA se calculó un OR total de 0.57 (IC 95%: 0.36-0.92; $p=0.02$; $I^2=80\%$) para mortalidad asociada al uso de tocilizumab.

De este modo, este MA reportó una reducción del *odds* de mortalidad asociado al uso de tocilizumab en comparación con METS. No obstante, se debe tener en cuenta que los estudios incluidos en el análisis fueron observacionales, con alto porcentaje de heterogeneidad y alta probabilidad de sesgos inherentes al diseño. Sumado a ello, está el escaso tamaño de muestra de los estudios incluidos lo cual pudo afectar la precisión de las estimaciones y por ende el cálculo del *odds* combinado de mortalidad. Por otro lado, las dosis de tratamientos administrados, tiempos de seguimiento, definiciones de METS y número de participantes difirieron entre estudios, asimismo, los resultados atribuidos al uso de tocilizumab pudieron haber sido contaminados por otros medicamentos, un claro ejemplo es el estudio de Mikulska et al. cuyo grupo de tratamiento pudo haber recibido tocilizumab o corticoesteroides indistintamente, con lo cual es menos probable aún atribuir los resultados al uso de tocilizumab solamente. Con todo esto, se debe tomar con precaución los resultados de este MA, pues no es posible concluir que estos sean certeros, a la luz de las serias limitaciones y sesgos presentes en todos los estudios incluidos en el análisis.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Estudios observacionales publicados en revistas científicas con revisión por pares:

Eimer et al. Tocilizumab shortens time on mechanical ventilation and length of hospital stay in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Publicado el 3 de Agosto de 2020 (Eimer et al.)

Brevemente, se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en un hospital universitario de Suecia en pacientes con síndrome de estrés respiratorio agudo por COVID-19 (no especificaron el tipo de prueba diagnóstica) ingresados a la UCI entre el 11 de marzo y 15 de abril de 2020, y que fueron evaluados por un periodo de seguimiento de 30 días hasta el alta hospitalaria o la muerte. Se incluyeron todos los pacientes tratados con una dosis única de 8 mg/kg de tocilizumab en el periodo de estudio que cumplieron los siguientes criterios (necesidad de máscara de oxígeno con flujo mínimo de 5 L/min para mantener el nivel de saturación de oxígeno a 94%, siete o más días desde la aparición de los síntomas, marcadores de hiper-inflamación sistémica elevados y no tener contraindicaciones de uso de tocilizumab). El grupo control consistió de pacientes en UCI por síndrome de estrés respiratorio agudo debido a COVID-19 tratados con METS (sin especificar qué medicamentos se utilizaron en este grupo de tratamiento). Se aplicó tocilizumab a 29 pacientes y METS a 58 pacientes, los cuáles fueron sometidos a pareamiento por análisis por puntaje de propensión quedando 22 pares de pacientes comparables. El desenlace de interés primario fue la mortalidad por todas las causas a los 30 días de seguimiento.

Luego del análisis por puntaje de propensión no se identificaron diferencias significativas en características basales de la muestra. Asimismo, no se reportaron diferencias significativas en la mortalidad a los 30 días (22.7% vs. 31.8%; $p=0.73$) ni en las tasas de infecciones (8.2% vs. 27.3%; $p=0.72$) entre los grupos tratados con tocilizumab y METS.

En conclusión, este estudio observacional no reportó diferencias significativas en la mortalidad a los 30 días y tasa de infecciones entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS. Se debe tener en cuenta que este estudio presenta serias limitaciones inherentes a su diseño observacional, como la falta de aleatorización a los grupos de tratamiento y ausencia de cegamiento, por lo que potencialmente se pueden introducir sesgos de selección, información y performance afectando seriamente sus resultados. Asimismo, pese a que se aplicó un análisis por puntaje de propensión para mejorar la comparabilidad de sub-grupos se debe mencionar que esta técnica de ninguna manera puede asegurar que se han controlado todas las variables confusoras; por lo tanto, existe el riesgo de confusión residual. De igual manera, el tamaño de muestra pequeño puede conllevar al cálculo de estimaciones poco precisas. Con todo

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

esto, no es posible concluir que los resultados observados puedan atribuirse al uso de tocilizumab.

Canziani et al. Interleukin-6 receptor blocking with intravenous tocilizumab in COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: A retrospective case-control survival analysis of 128 patients. Publicado el 8 de julio de 2020 (Canziani et al. 2020).

Brevemente, se trata de un estudio observacional retrospectivo multicéntrico (dos hospitales de la región de Lombardía al norte de Italia) que incluyó pacientes adultos con COVID-19 (sin mencionar la prueba diagnóstica empleada) atendidos entre el 15 de marzo y 22 de abril de 2020. Se administró tocilizumab (vía intravenosa a una dosis de 8 mg/kg, seguida de una segunda dosis si no ocurría empeoramiento clínico luego de la primera infusión) adicionalmente a la mejor terapia de soporte (METS) en pacientes con necesidad de soporte respiratorio y proteína C reactiva (PCR). Se consideró como grupo de control a aquellos que solo recibieron METS (hidroxicloroquina, enoxaparina, y lopinavir/ritonavir o darunavir/cobicistat cuando estos últimos no estaban disponibles), debido a ausencia de tocilizumab, en el mismo periodo de estudio quienes fueron pareados por sexo, edad y necesidad soporte respiratorio con los pacientes tratados con tocilizumab en un ratio caso control de 1:1. El desenlace de interés primario fue la supervivencia a los 30 días post-tratamiento, y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, trombosis, hemorragias, e infecciones como desenlaces secundarios a los 30 días post-tratamiento. Se consideró a 64 pacientes que fueron tratados con tocilizumab y METS, y 64 pacientes tratados con METS solamente. Los criterios a cumplir para recibir tocilizumab fueron: i) empeoramiento clínico en las 24 horas previas a la evaluación con necesidad de soporte de oxígeno o ventilatorio, ii) ausencia de signos clínicos o bioquímicos de infección bacteriana activa, iii) proteína C reactiva elevada, y iv) alto riesgo de mortalidad basado en marcadores sanguíneo, incluyendo conteo de linfocitos, ferritina, creatinina cinasa, alanina aminotransferasa (ALT) y dímero D. La intubación del paciente dentro de las 24 horas de admisión fue considerada como criterio de exclusión.

Se identificaron diferencias significativas en la medición basal de tiempo desde la aparición de los síntomas (13 ± 5 vs. 9 ± 5 ; $p < 0.0001$), porcentaje de pacientes tratados con hidroxicloroquina (98% vs. 81%; $p < 0.0001$), y nivel de hemoglobina (12.4 ± 1.2 vs 13 ± 1.7 ; $p = 0.022$) entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS respectivamente. No hubo diferencias significativas en las tasas de mortalidad (27% vs. 38%; $p = 0.185$), ni eventos adversos evaluados como trombosis (19% vs. 17%; $p = 0.82$), sangrado (17% vs. 13%; $p = 0.46$), e infecciones (31% vs. 39%; $p = 0.26$) entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS. Se identificó una menor necesidad de ventilación invasiva en los pacientes tratados con tocilizumab en comparación con

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

METS (17% vs. 48%; $p < 0.001$). El uso de tocilizumab no se asoció con un menor *hazard* de mortalidad en el análisis multivariado¹ en comparación con METS (HR: 0.82; IC 95% 0.42–1.58; $p = 0.55$).

Así, este estudio observacional no reportó una reducción de la tasa de mortalidad ni el *hazard* ajustado de mortalidad a los 30 días, pero sí de la tasa de necesidad de ventilación invasiva asociada al uso de tocilizumab en el mismo periodo. Tampoco se identificaron diferencias significativas en las tasas de trombosis, sangrado, e infecciones a los 30 días post-tratamiento. Es preciso mencionar que este estudio no está exento de limitaciones propias de su diseño observacional, como la no aleatorización a los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS, y ausencia cegamiento de los médicos tratantes ni pacientes incluidos en el estudio. Todo ello, puede introducir sesgos de información, selección y performance; así como falta de control de variables confusoras, lo cual puede comprometer los resultados obtenidos. Del mismo modo se debe prestar atención al escaso tamaño de muestra, lo que puede afectar la precisión de las estimaciones. Con todas estas limitaciones es difícil atribuir cualquier relación de causa-efecto entre tratamiento con tocilizumab y los desenlaces evaluados.

Rossotti et al. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis. Publicado el 8 de julio de 2020 (Rossotti et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo que incluyó a pacientes con COVID-19 severo o crítico admitidos en un hospital de Milán (diagnosticados mediante reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa o RT-PCR, por sus siglas en inglés) y que empezaron tratamiento con tocilizumab entre el 13 de marzo y el 3 de abril del 2020. Se realizó un pareamiento (proporción 1:2) de los pacientes tratados con tocilizumab con pacientes tratados con METS (hidroxicloroquina, o lopinavir/ritonavir o remdesivir), por edad, sexo, severidad de la enfermedad, presión parcial de oxígeno en sangre arterial/fracción de oxígeno inspirado (P/F), índice de comorbilidad de Charlson y tiempo de duración entre la aparición de los síntomas y la admisión hospitalaria. Se incluyó en el análisis a 74 pacientes tratados con tocilizumab y 148 tratados con la METS. Se administró tocilizumab en pacientes con estado severo o crítico por COVID-19. Se definió como caso severo a pacientes con: tasa respiratoria ≥ 30 rpm, saturación de oxígeno $\leq 93\%$ o $P/F \leq 300$ mmHg; mientras que, se definió como críticos a aquellos pacientes con: necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no), shock séptico o cualquier otra disfunción orgánica que requiere monitoreo y tratamiento en una unidad

¹ Ajustado por edad, temperatura en °C, índice de comorbilidades de Charlson, presencia de enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ventilación mecánica no invasiva, ventilación invasiva, saturación de oxígeno basal, uso de hidroxicloroquina, nivel de aspartato aminotransferasa (AST), nivel de proteína C reactiva (PCR), nivel de creatinina, nivel de dímero D, nivel de fibrinógeno, nivel de linfocitos y nivel de plaquetas.

REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

de cuidados intensivos (UCI). Se aplicó infusión de tocilizumab en una dosis de 8 mg/kg por hora, con una dosis máxima de 800 mg, se consideró aplicar una segunda dosis luego de 12 horas en caso de fiebre persistente.

No se identificaron diferencias en características basales de la muestra, excepto para la media de P/F (229; [RIC: 183-276] vs. 295; [RIC: 222-375]; $p=0.009$) en el subgrupo de pacientes clasificados como COVID-19 severos. El uso de tocilizumab estuvo asociado con una reducción del *hazard* de mortalidad (HR: 0.499; IC 95%: 0.262–0.952; $p=0.035$), y con una mayor estancia hospitalaria (HR: 1.658; IC 95%: 1.088–2.524; $p=0.019$) en comparación con METS. Se reportaron tasas de infecciones y eventos adversos severos de 32.4% y 14.9% (11 casos)² respectivamente en el grupo tratado con tocilizumab. No obstante, no se reportó la ausencia, o el número o proporción de casos de infecciones o eventos adversos en el grupo tratado con la METS.

Este estudio sugiere una reducción del *hazard* de morbilidad y una mayor estancia hospitalaria en pacientes tratados con tocilizumab en comparación con aquellos tratados con METS. Una de las principales limitaciones de este estudio observacional es su carácter unicéntrico, lo que limita la generalizabilidad de resultados a otras poblaciones, asimismo posee un escaso tamaño de muestra, lo que limita la precisión de las estimaciones. De igual manera, como todo estudio observacional carece de aleatorización a los grupos de tratamiento y control; así como de aplicación de técnicas de cegamiento a los médicos tratantes o participantes del estudio lo que potencialmente puede introducir sesgos que comprometen los resultados obtenidos. Con todo esto, no es posible atribuir causalmente cualquier resultado evaluado en este estudio al uso de tocilizumab.

Kewan et al. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID–19: A retrospective cohort study. Publicado el 01 de julio de 2020 (Kewan et al. 2020a).

Es un estudio observacional retrospectivo realizado a partir del análisis de datos de pacientes mayores de 18 años con COVID-19 (diagnosticados mediante RT-PCR) en estado hipóxico (definido como saturación de oxígeno $\leq 94\%$), atendidos consecutivamente en un hospital de Cleveland, Estados Unidos, entre el 13 de marzo y 19 de abril de 2020. Se administró tocilizumab (una sola dosis de 400 mg por infusión intravenosa en una hora), además de METS a 28 pacientes con infiltración pulmonar evidente en radiografía de tórax y marcadores inflamatorios sistémicos elevados (PCR

² 6 casos de sepsis debido a bacterias Gram-negativas; 2 casos de sepsis debido a bacterias Gram-positivas; 1 candidemia; 1 absceso pulmonar and 1 absceso epidural.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

> 3 g/dL o ferritina > 400 ng/mL), y a aquellos sin contraindicaciones³ para la administración del medicamento. A 23 pacientes solo se les administró METS (esteroides, hidroxiclороquina y/o azitromicina). Los desenlaces de interés fueron: tiempo hasta la mejoría clínica (se definió mejoría clínica como alta hospitalaria sin empeoramiento del soporte de oxígeno⁴ o disminución de al menos dos puntos al valor basal de una escala ordinal de seis categorías⁵ sobre el estado clínico del paciente), duración de la ventilación invasiva y duración del choque circulatorio que requiere apoyo de vasopresores.

No se reportaron valores de pruebas de hipótesis para identificar las diferencias entre las características sociodemográficas y laboratoriales basales de la muestra, ni para los desenlaces evaluados. Se reportaron las tasas de altas hospitalarias (39% vs. 57%), mortalidad (11% vs. 9%), e infecciones (18% vs. 22%) obtenidas en los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS. El equipo evaluador del IETSI utilizó la prueba chi-cuadrado para comparar los porcentajes de los desenlaces evaluados. Para todos los casos, las diferencias observadas resultaron ser no estadísticamente significativas ($p=0.22$, 0.8 y 0.73 para los desenlaces de altas hospitalarias, mortalidad e infecciones respectivamente).

Así, los resultados de este estudio sugieren que no existe beneficio en términos de mortalidad o altas hospitalarias asociados al uso de tocilizumab en comparación con la METS. Tampoco se reportaron diferencias en las tasas de infecciones adquiridas en ambos de tratamientos. Es menester tener en cuenta que este estudio no presentó aleatorización a los grupos de tratamiento, y tampoco presentó cegamiento, todo esto puede introducir sesgos importantes que pueden afectar la validez interna del estudio. Del mismo modo el estudio presentó un escaso tamaño de muestra por lo que pudo haber errores en la precisión de las estimaciones. Asimismo, no se reportaron realizaron pruebas de hipótesis para identificar diferencias estadísticas importantes en características basales de la muestra que podrían afectar los resultados del estudio, de hecho, estas pruebas tuvieron que ser calculadas por el equipo evaluador para los desenlaces de interés. En conclusión, este estudio presenta serias limitaciones y carece de información completa para una adecuada interpretación de sus resultados, por lo que

³ Se consideraron como contraindicaciones a la infección bacteriana o por hongos confirmada o sospechosa, conteo de plaquetas < 100,000/mm³, conteo de neutrófilos < 2000/mm³, y ALT o AST de más de cinco veces el límite superior de rango (50 U/L para ALT y 40 U/L para AST)

⁴ Definida como una escala ordinal: 1(oxígeno ambiental), 2 (oxígeno de bajo flujo), 3 (oxígeno de alto flujo), y 4 (ventilación mecánica invasiva)

⁵ La escala consideró las siguientes categorías para evaluar el estado clínico del paciente: 1) no hospitalizado, 2) hospitalización sin suplementación de oxígeno, 3) hospitalización con suplementación de oxígeno, 4) hospitalización que requiere alto flujo de suplementación de oxígeno, ventilación invasiva, o ambos, 5) hospitalización que requiere ventilación mecánica invasiva, oxigenación membrana extra-corpórea, o ambas, y 6) muerte.

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

no es posible concluir sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab con base en sus resultados.

Estudios observacionales publicados en repositorios de pre-impresiones:

Tsai et al. Impact of tocilizumab administration on mortality in severe COVID-19. Publicado el 2 de Agosto de 2020 (Tsai et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo unicéntrico que incluyó a pacientes hospitalizados con COVID-19 (sin especificar la prueba diagnóstica empleada) entre el 1 de marzo y 5 de mayo de 2020 quienes fueron dados de alta o fallecieron en el periodo de evaluación. Un grupo de 84 pacientes recibieron tocilizumab (una dosis intravenosa de 400 a 800 mg con la posibilidad de una segunda dosis), quienes debían cumplir los siguientes criterios: niveles de ferritina en plasma mayores a 300 ug/mL, además de enfermedad severa por COVID-19, definida como saturación de oxígeno $\leq 94\%$, necesidad de suplementación con oxígeno, o necesidad de ventilación mecánica invasiva y no invasiva. Por otro lado, un grupo de 190 pacientes recibió la METS (hidroxicloroquina y azitromicina), luego de un análisis de puntaje de propensión se obtuvo 66 pacientes comparables en cada grupo de tratamiento, en base a los cuáles se realizó la evaluación de los desenlaces de interés. El desenlace de interés primario fue la mortalidad por todas las causas.

Luego del análisis del puntaje de propensión no se identificaron diferencias significativas en características basales de los grupos tratados con tocilizumab y la METS. No se identificaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y la METS (27.3% vs. 27.3%; $p=1.00$). El estudio no reportó si ocurrieron o no eventos adversos en alguno de los grupos de tratamiento.

Así los resultados de este estudio sugieren que no existiría un efecto del uso de tocilizumab sobre la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Es preciso mencionar que, debido a su diseño observacional, este estudio presentó limitaciones como la ausencia de aleatorización, cegamiento, y escaso tamaño de muestra, lo que puede introducir sesgos importantes y afectar seriamente la precisión de las estimaciones. Asimismo, pese al uso de análisis de puntaje de propensión para poder hacer comparables a los grupos de tratamiento con tocilizumab o METS, no se puede descartar el riesgo de confusión residual, con todo ello, es difícil poder atribuir cualquier desenlace al uso de tocilizumab. De igual manera, tampoco se reportó si ocurrieron o no eventos adversos por lo que no es posible evaluar la seguridad del medicamento.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Carvalho et al. Effects of Tocilizumab in Critically Ill Patients With COVID-19: A Quasi-Experimental Study. Publicado el 15 de julio de 2020 (Carvalho et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional unicéntrico que incluyó a pacientes con COVID-19 (diagnosticados mediante RT-PCR) admitidos a la UCI entre el 21 y 31 de marzo de 2020. Todos los pacientes recibieron la METS (Hidroxicloroquina y Azitromicina y/o corticoesteroides), asimismo, estos recibieron soporte respiratorio no invasivo o ventilación mecánica. Los pacientes que recibieron tocilizumab como tratamiento debían además presentar una temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o niveles de PCR ≥ 5 mg/Dl, en dos dosis intravenosas de 400 mg. Antes de la disponibilidad de tocilizumab en el centro de salud se trataba a los pacientes solo con METS, este grupo de paciente fue considerado como control. Se realizó un seguimiento mínimo de 14 días a los participantes. Los desenlaces evaluados fueron mortalidad intra-hospitalaria, necesidad de terapia de reemplazo renal, infecciones y uso de antibióticos. Se administró tocilizumab a 20 pacientes y METS a 24 pacientes.

Se identificó una diferencia basal significativas solo para uso de corticoesteroides entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS (83% vs. 37%; $p=0.001$). No se reportaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad (17% vs. 17%; $p=1.0$), ni presencia de infecciones (38% vs. 17%; $p=0.13$) entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS.

Así, este estudio reportó usencia de beneficio de tocilizumab sobre el desenlace de mortalidad, además, no se identificaron diferencias en las tasas de infecciones entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y con la METS. Sin embargo, es menester tener en cuenta que este estudio presentó un pequeño tamaño de muestra, así como ausencia de aleatorización a los grupos de tratamiento y ausencia de cegamiento, que son limitaciones que pueden afectar la precisión de las estimaciones e introducir sesgos que pueden afectar los resultados. Asimismo, es preciso señalar que los pacientes del grupo METS fueron aquellos tratados previos a la disponibilidad de tocilizumab en el centro de salud, por lo que se debe tomar en cuenta la curva de aprendizaje para el manejo de los pacientes con COVID-19 (de forma independiente a los medicamentos administrados) por parte de los médicos tratantes, lo que puede introducir un sesgo de performance, debido a que los parámetros de atención de los pacientes previos al uso de tocilizumab pueden haber sido distintos como producto de la experiencia, nuevos estudios disponibles y a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, pudiendo los resultados favorecer al grupo tratado con tocilizumab. En ese sentido, no se puede atribuir los resultados de los desenlaces evaluados al uso de tocilizumab con base en este estudio.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Martinez-Saenz et al. Effects of Tocilizumab on Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter Cohort Study. Publicado el 9 de junio de 2020 (Martinez-Sanz et al. 2020).

Brevemente, se trata de un estudio observacional realizado en pacientes internados en 17 hospitales de Madrid, España por COVID-19 (diagnosticado mediante RT-PCR) entre el 31 de enero y 23 de abril de 2020. Se empleó un análisis de ponderación de probabilidad inversa para ajustar modelos estructurales por covariables temporales para determinar asociaciones entre tocilizumab y los desenlaces evaluados. El desenlace de interés primario fue el tiempo desde el primer día de hospitalización hasta la muerte, el desenlace secundario fue compuesto (admisión a UCI o muerte). Se incluyó un total de 1229 participantes y 10673 personas/días en el análisis. Se administró tocilizumab en 260 pacientes (sin especificar la dosis ni vía de administración). Además, un grupo de 969 pacientes que no recibieron tocilizumab fue considerado como control.

Se identificaron diferencias significativas en las siguientes características basales de la muestra entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS: edad (65; [RIC: 55-76] vs. 68; [RIC: 57-80]; $p=0.017$), sexo ($p<0.001$), porcentaje de pacientes con hipertensión (17% vs. 23%; $p=0.025$), diabetes (18% vs. 24%; $p=0.042$), y enfermedad pulmonar (15% vs. 10%; $p=0.015$), temperatura °C (36.8; [RIC: 36.1-37.4] vs. 36.5; [RIC: 36-37.1]; $p=0.003$), saturación periférica media de oxígeno (91% vs. 94%; $p<0.001$), conteo de linfocitos ($p<0.001$), neutrófilos ($p<0.001$), media de colesterol LDL ($p<0.001$), media de ALT ($p<0.001$), media de PCR ($p<0.001$), y media de IL-6 ($p<0.001$). Asimismo, se reportaron mayores tasas de mortalidad (23% vs. 12%; $p<0.001$) y admisión a UCI (19% vs. 3%; $p<0.001$) asociadas al uso de tocilizumab en comparación con el grupo de METS. Los modelos estructurales marginales ajustados, mostraron una interacción significativa entre el uso de tocilizumab y los niveles de PCR ($p=0.023$). Para tomar en cuenta dicha interacción encontrada en el análisis exploratorio, se realizó un análisis por subgrupo, encontrando exploratoriamente que tocilizumab estuvo asociado con un riesgo reducido del *hazard* de mortalidad (HRa^6 : 0.34, IC 95%: 0.16–0.72; $p=0.005$) en el subgrupo de pacientes con PCR basal >150 mg/L, pero no en el subgrupo de aquellos con PCR ≤ 150 mg/L. Es de notar que estos análisis son solo exploratorios dado que surgen en un contexto de un estudio observacional, y donde se realizan exploraciones que luego deben ser confirmadas en estudios experimentales tipo ensayo clínico aleatorizado comparado.

Así los resultados de este estudio observacional, en su análisis estadístico principal, sugieren que hubo mayores tasas de mortalidad asociada al uso de tocilizumab. Además, el estudio reporta que un sub-análisis en pacientes con PCR basal menor a 150mg/L si mostró reducción del *hazard* de mortalidad. Respecto a estos resultados, es

⁶ HR ajustado por sexo, edad, comorbilidades, necesidad de terapia de oxígeno basal, saturación de oxígeno,

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

preciso tener en cuenta que este es un estudio observacional con limitaciones inherentes que pueden comprometer sus resultados, por ejemplo, el estudio carece de aleatorización a los grupos de tratamiento, además, no se aplicaron técnicas de cegamiento cuya finalidad es reducir la probabilidad de introducir sesgos de performance, información y selección. Sumado a ello, varias características basales relevantes en ambos grupos de tratamiento mostraron diferencias significativas por lo que los resultados obtenidos pueden verse comprometidos por dichas diferencias. Además, es menester mencionar que, aquellos resultados que muestran un beneficio en términos de mortalidad en pacientes con PCR < 150mg/L son producto de un subanálisis que no es parte del objetivo primario del estudio. Con todo esto, los resultados de este estudio deben ser tomados con precaución, pues debido a las limitaciones observadas, no es posible atribuir ninguno de los desenlaces evaluados a la medicación con tocilizumab.

Otros documentos relevantes:

Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA) NCT04320615 (Hoffmann-La Roche 2020).

Se trata del protocolo del primer ECA finalizado que tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab en comparación con placebo combinado con METS (sin especificar que medicamentos involucraba METS) en pacientes hospitalizados con COVID-19 severo. El estudio tuvo una muestra estimada de 450 participantes y recientemente ha cambiado su estado en ClinicalTrials.gov a completado. Aunque no se cuenta aún con los resultados publicados del estudio en una revista científica, en repositorios de pre-impresiones o en la página web de ClinicalTrials.gov, el 28 de julio de 2020, la compañía Hoffmann-La Roche, que financió el estudio ha publicado los resultados preliminares del estudio en su página web (Roche: Media & Investor Release 2020).

De acuerdo con lo descrito en el registro de ClinicalTrials.gov, este estudio fue un ECA de fase III, doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes aleatoriamente asignados al grupo de intervención recibieron una infusión intravenosa con tocilizumab, en una dosis de 8mg/Kg, hasta un máximo de 800 mg, con la posibilidad de una segunda dosis si hubo empeoramiento o ausencia de mejoría de los síntomas clínicos. Los pacientes asignados al grupo control además de METS recibieron una infusión intravenosa con placebo, con la posibilidad de una segunda dosis de placebo si hubo empeoramiento o ausencia de mejoría de los síntomas clínicos.

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

El desenlace de interés primario del estudio fue el estado clínico del paciente a los 28 días empleando una escala de siete categorías (sin especificar cuáles fueron las categorías), algunos desenlaces secundarios del estudio incluyeron: necesidad de ventilación mecánica hasta 60 días de seguimiento, ingreso a UCI hasta 60 días de seguimiento, y tasa de mortalidad a los 7, 14, 21, 28 y 60 días. Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron: pacientes mayores de 18 años de edad hospitalizados con neumonía por COVID-19 confirmado con los criterios de la OMS (incluye diagnóstico mediante RT-PCR mediante muestra respiratoria, de orina, de sangre, de heces u otros fluidos corporales) y con evidencia mediante radiografía o tomografía computarizada de tórax. Además, los participantes debían tener una saturación de oxígeno $\leq 93\%$ o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg. El estudio contó con la participación de 67 centros de salud distribuidos en Estados Unidos, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Holanda, España y Reino Unido, de los cuales fueron reclutados los participantes.

Los resultados publicados por la compañía financiadora del estudio reportaron que a los 28 días de seguimiento no se identificó mejoras en el estado clínico de los pacientes (OR 1.19; IC 95%: 0.81-1.76; $p=0.36$), ni reducción de las tasas de mortalidad (19.7% vs. 19.4%; $p=0.94$) asociadas al uso de tocilizumab en comparación con METS. Las tasas de infecciones y superinfecciones reportadas en los grupos de tratamiento con tocilizumab y control fueron 38.3% vs. 40.6% y 21% vs. 25.9% respectivamente (valor de p no calculado).

En conclusión, luego del ECA detenido por AIFA⁷ (Agenzia Italiana del Farmaco 2020), este es el segundo ECA en publicar resultados preliminares respecto al uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19 con resultados que muestran ausencia de beneficio clínico. Pese a que los estudios no han sido publicados en una revista científica para una evaluación detallada de los mismos, los resultados de estos estudios representan la mejor evidencia disponible a la fecha respecto a la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con la COVID-19. Por lo que deben ser tomados en cuenta en la toma de decisiones respecto a su uso en estos pacientes.

Organización Panamericana de la Salud. 2020. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Publicado el 29 de julio de 2020 (Organización Panamericana de la Salud 2020).

Brevemente, se trata de la actualización de la “Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con coronavirus (COVID-19) en las Américas” publicada el 6 de abril de

⁷ El estudio encontró ausencia de efecto en lograr reducción de síntomas respiratorios severos, y en el número de ingresos a unidad de cuidados intensivos o número de muertes, en comparación con la METS.

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

2020 donde se señala como punto de buena práctica clínica en el manejo de pacientes con la COVID-19 en estado crítico que: “No existe evidencia de calidad para formular una recomendación sobre el uso de tocilizumab en pacientes adultos con COVID-19. La efectividad de estos medicamentos está siendo evaluada en diversos ECA”, esto con base en los escasos reportes de caso publicados sobre el tema a la fecha de elaborada la GPC.

La GPC fue elaborada por un grupo de expertos bajo la coordinación técnico-metodológica de la OPS, con el objetivo de proveer recomendaciones para el manejo de pacientes adultos críticos con COVID-19. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos de Medline (vía Ovid), EMBASE, LILACS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (vía Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews (vía Wiley), Health Technology Assessment (vía Ovid), NHS Economic Evaluation Database (vía Ovid), LILACS (vía bvsalud) y Epistemonikos. Adicionalmente se consultó con fuentes de agencias especializadas como la OMS, la OPS, entre otras. El documento empleó la metodología GRADE⁸ para la evaluación de la evidencia y gradación de la fuerza de las recomendaciones. Además, se incluyó puntos de buena práctica clínica en base a la valoración por grupos de expertos.

De relevancia para el presente reporte breve, en respuesta a la pregunta: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de los pacientes críticos con COVID-19 en la UCI? La GPC emite una recomendación condicional (calidad baja de evidencia), en la que “no se sugiere la administración de una serie de medicamentos para el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19, fuera del contexto de ensayos clínicos” incluyendo a tocilizumab en la lista. La GPC hace mención a una RS y MA no citada en base a la cual se hace la recomendación, debido a que el MA que incluyó a 6 estudios observacionales (1751 pacientes) reportó ausencia de reducción del riesgo de mortalidad asociada a la administración de tocilizumab (RR: 1.78; IC 95%:0,55-5,7; I²:94%; 1.751 pacientes). La OPS señala que la evidencia en torno al uso de tocilizumab es de calidad muy baja por el potencial riesgo de sesgo y su heterogeneidad. Además, señalan que con los ECA en desarrollo a la fecha se podrá generar conclusiones más robustas que sirvan para formular recomendaciones. De igual forma, la GPC señala que las recomendaciones expuestas en el documento pueden no ser del todo aceptadas por una serie de expertos y gobiernos que han implementado a nivel país una serie de medicamentos, incluido tocilizumab. Por ello, la OPS hace un llamado a fortalecer la generación de políticas con base en evidencias entre los países.

⁸ El nivel de evidencia se categorizó en: alto, moderado, bajo y muy bajo, la gradación de la fuerza de recomendación fue categorizada en fuerte (cuando se recomienda hacer una determinada acción) y condicional (cuando se sugiere hacer una determinada acción)

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

Así, con base en esta GPC, se puede mencionar que la OPS sugiere no usar tocilizumab fuera del contexto de un ECA. Asimismo, esta entidad internacional recalca en la necesidad de contar con resultados de ECA para poder emitir recomendaciones más robustas. Por último, hacen un llamado a los gobiernos de los países para que elaboren políticas responsablemente, con base en evidencia científica que permita un conocimiento completo de los riesgos, beneficios y costos de los medicamentos que se administran en la población en medio de la pandemia.

ANÁLISIS

A la fecha, 14 de agosto de 2020, la evidencia disponible se limita a estudios observacionales y a RS con o sin MA de estudios observacionales. En esta actualización se ha incluido siete estudios observacionales y seis RS con o sin MA. Los estudios observacionales reportaron resultados contrapuestos respecto a la eficacia y seguridad de tocilizumab para su uso en pacientes con COVID-19. Así, cinco de estos estudios no reportaron diferencias en las tasas de mortalidad entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS (Canziani et al. 2020, Carvalho et al. 2020, Eimer et al. 2020, Kewan et al. 2020b, Tsai et al. 2020), un estudio reportó reducción de la mortalidad asociada al uso de tocilizumab (Rossotti et al. 2020), y un estudio reportó una mayor mortalidad asociada al uso de tocilizumab en pacientes hospitalizados por COVID-19 (Martinez-Sanz et al. 2020). De igual forma, cuatro estudios reportaron no diferencias en las tasas de infecciones entre pacientes tratados con tocilizumab y METS (Canziani et al. 2020, Carvalho et al. 2020, Eimer et al. , Kewan et al. 2020b), y un estudio reportó una mayor tasa de infecciones asociada al uso de tocilizumab en comparación con METS (Rossotti et al. 2020).

En líneas generales, todos estos estudios presentan limitaciones inherentes a los diseños observacionales, como la ausencia de aleatorización a los grupos de tratamiento, así como de cegamiento a los pacientes y médicos tratantes; lo que incrementa el riesgo de introducir sesgos de selección, información y performance durante el desarrollo de los mismos. Asimismo, la mayoría de estos estudios presenta pequeños tamaños de muestra lo que puede comprometer la precisión de las estimaciones reportadas. Sumado a ello, varios de los estudios presentaron diferencias importantes en características basales de la muestra entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS que pueden influir en los resultados obtenidos. Adicionalmente, pese a que algunos de los estudios evaluados emplearon técnicas de emparejamiento para mejorar la comparabilidad de grupos, se debe mencionar que este tipo de técnicas no elimina la confusión residual. En ese sentido, estas limitaciones explicarían los resultados inconsistentes de los estudios observacionales al momento publicados, por lo que estos resultados deben ser considerados solo como preliminares, hasta que se

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

cuente con información de ECA bien diseñados que permitan tener un mejor panorama del riesgo beneficio del uso de tocilizumab en pacientes con la COVID-19

Las seis RS identificadas incluyeron en su mayoría estudios que han sido reportados en esta versión y versiones previas de este reporte breve (reportes o series de casos y estudios observacionales). Tres de las RS incluyeron MA con resultados contrapuestos en cuanto a la mortalidad atribuida al uso de tocilizumab. El estudio de Lan et al., que incluyó a 7 estudios observacionales, reportó que el uso de tocilizumab no redujo la mortalidad, el riesgo de ingreso a UCI y la necesidad de ventilación mecánica en comparación con METS en pacientes con la COVID-19, mientras que, los estudios de Kaye & Siegel, y Boregowda et al., que incluyeron 9 y 16 estudios observacionales respectivamente, reportaron una reducción del *odds* de mortalidad asociada al uso de tocilizumab. Se debe mencionar que pese a estos resultados todos los estudios incluidos en estos MA son observacionales, cuyas limitaciones inherentes (ausencia de aleatorización y cegamiento), y sesgos potenciales, han sido discutidos en las diferentes versiones de este reporte breve, razón por la cual no es posible atribuir causalmente ningún desenlace al uso de tocilizumab con base en estas RS con MA. Asimismo, se debe mencionar la alta heterogeneidad y escasos tamaños de muestra observados en los estudios incluidos en estos MA, lo que potencialmente afecta la precisión de las estimaciones realizadas. De igual manera existe posibilidad de contaminación del efecto de las intervenciones, debido a que, por ejemplo, el MA de Boregowda et al. incluyó al estudio observacional de Mikulska et al. cuyos participantes pudieron recibir indistintamente tocilizumab o corticoesteroides, por lo que no se puede atribuir los resultados de este estudio únicamente al uso de tocilizumab. Por otro lado, la RS de Cortegiani incluyó 15 estudios observacionales, los cuales tuvieron riesgos de sesgo de moderados a altos, lo cual es un indicador de la baja calidad de la evidencia con la que se cuenta en relación a la eficacia y seguridad de tocilizumab para su uso en pacientes con la COVID-19. Con todo esto, la utilidad de las RS con o sin MA incluidas en el presente reporte breve es muy limitada para la toma de decisiones, debido a la inconsistencia de resultados, lo que, como se ha mencionado antes, se explica por la misma naturaleza de los estudios observacionales.

El 29 de julio de 2020, la compañía Roche publicó en su página web los resultados del ECA multicéntrico de fase III denominado COVACTA (NCT04320615), que tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab en comparación con placebo en pacientes hospitalizados con COVID-19 severo. El estudio ha cambiado recientemente su estado a completado en ClinicalTrials.gov luego de reclutar 450 pacientes en 67 centros hospitalarios de 9 países. Los resultados preliminares indican que a los 28 días de evaluación no se identificó mejoría en el estado clínico de los pacientes, ni reducción de la mortalidad asociadas al uso de tocilizumab. De igual manera, se reportaron infecciones (38.3% vs. 40.6%) y superinfecciones (21% vs. 25.9%) en los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS, aunque sin estimación del valor de significancia de

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

las diferencias. Sumado a los resultados del ECA detenido por la AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco 2020), que luego de un análisis interino que identificó ausencia de beneficio en desenlaces clínicos relevantes (tasas de muertes, reducción de síntomas severos y admisiones a UCI) en pacientes hospitalizados por COVID-19, ya son dos los ECA con resultados preliminares publicados que no logran identificar algún efecto a favor de tocilizumab en relación a desenlaces objetivos para pacientes con COVID-19. La publicación de los resultados completos de estos estudios en revistas de revisión por pares, permitirá una evaluación exhaustiva de los mismos.

Es menester mencionar que recientemente la OPS ha publicado la actualización de su “Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas”, en la cual los expertos de esta organización sugieren no usar tocilizumab fuera del contexto de un ECA. De igual manera, la OPS resalta que es necesario contar con resultados de ECA para poder emitir recomendaciones más robustas respecto al uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. Asimismo, en el documento, esta entidad internacional hace un llamado a los gobiernos de los países a la implementación de políticas basadas en evidencia científica, que permitan conocer el riesgo, beneficio y costo de los medicamentos que se administran a nivel de la población, esto a raíz de que varios países han implementado medicamentos, incluyendo tocilizumab, sin evidencia a favor de su uso para el tratamiento de pacientes con la COVID-19.

CONCLUSIÓN (VERSIÓN 14 DE AGOSTO DE 2020)

A la fecha (14 de agosto de 2020), no se cuenta con evidencia publicada en revistas revisadas por pares proveniente de ECA respecto a la eficacia y seguridad de tocilizumab para su uso en pacientes con COVID-19. Sin embargo, se cuenta con el segundo reporte preliminar de un ECA sobre el uso de tocilizumab en estos pacientes. El ECA de fase III denominado COVACTA no demostró que tocilizumab sea eficaz para mejorar el estado clínico, ni reducir de tasas de mortalidad en pacientes con COVID-19 severos a los 28 días de su administración. Con el estudio COVACTA ya son dos los ECA que han fallado en demostrar algún beneficio del uso de tocilizumab sobre desenlaces de relevancia clínica en pacientes con enfermedad COVID-19 moderada, severa.

En relación a la evidencia identificada para esta actualización del reporte breve, esta se limita a estudios observacionales y RS con o sin MA de estudios observacionales, cuya utilidad para la toma de decisiones es muy limitada. Esto debido a las serias limitaciones presentes en todos estos estudios y a sus resultados contradictorios, que no permiten formular conclusiones acerca de la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Ante la ausencia de beneficio en desenlaces clínicamente relevantes atribuible al uso de tocilizumab, cobra mayor relevancia la preocupación acerca de los riesgos que puede significar el uso de este medicamento en pacientes COVID-19. De hecho, uno de los estudios incluidos en la presente revisión encontró una mayor tasa de infecciones asociada al uso de tocilizumab en comparación con METS. Esto está en línea con lo reportado por otros estudios en versiones previas de este reporte breve, por lo que esta información, aunque aún de baja calidad por provenir de estudios observacionales, debe ser tomada en cuenta a la hora de considerar el uso fuera de etiqueta de este medicamento para pacientes con COVID-19.

En su “Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas”, la OPS sugiere no utilizar tocilizumab en pacientes críticos con COVID-19 fuera del contexto de una ECA. Asimismo, la OPS insta a las naciones a elaborar políticas respecto a los medicamentos a ser utilizados en el contexto de la pandemia, con base en evidencia científica que permita un extenso conocimiento de sus riesgos, beneficios y costos.

La evidencia disponible a la fecha (14 de agosto de 2020) corresponde al reporte preliminar de dos ensayos clínicos de fase III, que no han encontrado beneficio atribuible a tocilizumab con respecto a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente en aquellos con enfermedad COVID-19 moderado y severo, como son muerte, admisión a UCI y reducción de síntomas severos. Asimismo, hay estudios observacionales que sugieren que podría existir riesgo de eventos adversos del tipo infeccioso en este tipo de pacientes COVID-19, lo que se condice con lo reportado para este medicamento en su etiqueta, aprobada por las agencias regulatorias. Con todo ello, con esta evidencia al momento disponible, el IETSI no recomienda el uso de tocilizumab en pacientes con enfermedad COVID-19 moderados o severos, fuera de ensayos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agenzia Italiana del Farmaco. 2020. "COVID-19: Studio randomizzato italiano, nessun beneficio dal tocilizumab." [Internet]. AIFA, Last Modified 17 de junio de 2020, accessed 13 de agosto. <https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-studio-randomizzato-italiano-nessun-beneficio-dal-tocilizumab>.
- Boregowda, Umesha, Abhilash Perisetti, Arpitha Nanjappa, Mahesh Gajendran, and Hemant Goyal. 2020. "Addition of Tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis." *medRxiv*:2020.07.10.20150680. doi: 10.1101/2020.07.10.20150680.
- Campochiaro, Corrado, Emanuel Della-Torre, Giulio Cavalli, Giacomo De Luca, Marco Ripa, Nicola Boffini, Alessandro Tomelleri, Elena Baldissera, Patrizia Rovere-

REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

- Querini, Annalisa Ruggeri, Giacomo Monti, Francesco De Cobelli, Alberto Zangrillo, Moreno Tresoldi, Antonella Castagna, Lorenzo Dagna, and Toci-Raf Study Group. 2020. "Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study." *European journal of internal medicine* 76:43-49. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
- Canziani, Lorenzo M., Serena Trovati, Enrico Brunetta, Amidio Testa, Maria De Santis, Emilio Bombardieri, Giacomo Guidelli, Giovanni Albano, Marco Folci, Michela Squadroni, Giordano D. Beretta, Michele Ciccarelli, Massimo Castoldi, Ana Lleo, Alessio Aghemo, Laura Vernile, Alberto Malesci, Paolo Omodei, Claudio Angelini, Salvatore Badalamenti, Maurizio Cecconi, Alberto Cremonesi, and Carlo Selmi. 2020. "Interleukin-6 receptor blocking with intravenous tocilizumab in COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: A retrospective case-control survival analysis of 128 patients." *Journal of Autoimmunity*:102511. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102511>.
- Capra, Ruggero, Nicola De Rossi, Flavia Mattioli, Giuseppe Romanelli, Cristina Scarpazza, Maria Pia Sormani, and Stefania Cossi. 2020. "Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia." *European journal of internal medicine* 76:31-35. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009.
- Carvalho, Victor, Ricardo Turon, Bruno Goncalves, Victor Ceotto, Pedro Kurtz, and Cassia Righy. 2020. "Effects of Tocilizumab in Critically Ill Patients With COVID-19: A Quasi-Experimental Study." *medRxiv*:2020.07.13.20149328. doi: 10.1101/2020.07.13.20149328.
- Colaneri, M., L. Bogliolo, P. Valsecchi, P. Sacchi, V. Zuccaro, F. Brandolino, C. Montecucco, F. Mojoli, E. M. Giusti, R. Bruno, and Force The Covid Irccs San Matteo Pavia Task. 2020. "Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAteeo COvid19 REgistry (SMACORE)." *Microorganisms* 8 (5). doi: 10.3390/microorganisms8050695.
- Cortegiani, A., M. Ippolito, M. Greco, V. Granone, A. Protti, C. Gregoretto, A. Giarratano, S. Einav, and M. Cecconi. 2020. "Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review." *Pulmonology*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.07.003>.
- Eimer, J., J. Vesterbacka, A. K. Svensson, B. Stojanovic, C. Wagrell, A. Sönnberg, and P. Nowak. 2020. "Tocilizumab shortens time on mechanical ventilation and length of hospital stay in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study." *Journal of internal medicine*. doi: 10.1111/joim.13162.
- Eimer, Johannes, Jan Vesterbacka, Anna-Karin Svensson, Bertil Stojanovic, Charlotta Wagrell, Anders Sönnberg, and Piotr Nowak. "Tocilizumab shortens time on mechanical ventilation and length of hospital stay in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study." *Journal of Internal Medicine* n/a (n/a). doi: 10.1111/joim.13162.
- Guaraldi, Giovanni, Marianna Meschiari, Alessandro Cozzi-Lepri, Jovana Milic, Roberto Tonelli, Marianna Menozzi, Erica Franceschini, Gianluca Cuomo, Gabriella Orlando, Vanni Borghi, Antonella Santoro, Margherita Di Gaetano, Cinzia Puzzolante, Federica Carli, Andrea Bedini, Luca Corradi, Riccardo Fantini, Ivana Castaniere, Luca Tabbì, Massimo Girardis, Sara Tedeschi, Maddalena Giannella, Michele Bartoletti, Renato Pascale, Giovanni Dolci, Lucio Brugioni, Antonello Pietrangelo, Andrea Cossarizza, Federico Pea, Enrico Clini, Carlo Salvarani, Marco Massari, Pier Luigi Viale, and Cristina Mussini. 2020. "Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study." *The Lancet Rheumatology* 2 (8):e474-e484. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.

REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

- Hoffmann-La Roche. 2020. "A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA). NCT04320615." [Internet]. ClinicalTrials.gov, Last Modified 31 de julio de 2020, accessed 13 de agosto.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615?term=Tocilizumab&type=Intr&ond=COVID-19&phase=23&draw=2&rank=4>.
- Ip, Andrew, Donald A. Berry, Eric Hansen, Andre H. Goy, Andrew L. Pecora, Brittany A. Sinclair, Urszula Bednarz, Michael Marafelias, Scott M. Berry, Nicholas S. Berry, Shivam Mathura, Ihor S. Sawczuk, Noa Biran, Ronaldo C. Go, Steven Sperber, Julia A. Piwoz, Bindu Balani, Cristina Cicogna, Rani Sebti, Jason Zuckerman, Keith M. Rose, Lisa Tank, Laurie Jacobs, Jason Korcak, Sarah L. Timmapuri, Joseph P. Underwood, Gregory Sugalski, Carol Barsky, Daniel W. Varga, Arif Asif, Joseph C. Landolfi, and Stuart L. Goldberg. 2020. "Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients - An Observational Study." *medRxiv*:2020.05.21.20109207. doi: 10.1101/2020.05.21.20109207.
- Kaye, Avi Gurion, and Robert Siegel. 2020. "The Efficacy of IL-6 Inhibitor Tocilizumab in Reducing Severe COVID-19 Mortality: A Systematic Review." *medRxiv*:2020.07.10.20150938. doi: 10.1101/2020.07.10.20150938.
- Kewan, Tariq, Fahrettin Covut, Mohammed J. Al-Jaghbeer, Lori Rose, K. V. Gopalakrishna, and Bassel Akbik. 2020a. "Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study." *EClinicalMedicine* 24. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100418.
- Kewan, Tariq, Fahrettin Covut, Mohammed J. Al-Jaghbeer, Lori Rose, K. V. Gopalakrishna, and Bassel Akbik. 2020b. "Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study." *EClinicalMedicine* 24. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100418.
- Kimmig, Lucas M., David Wu, Matthew Gold, Natasha N. Pettit, David Pitrak, Jeffrey Mueller, Aliya N. Husain, Ece A. Mutlu, and Gokhan M. Mutlu. 2020. "IL6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections." *medRxiv*:2020.05.15.20103531. doi: 10.1101/2020.05.15.20103531.
- Klopfenstein, T., S. Zayet, A. Lohse, J. C. Balblanc, J. Badie, P. Y. Royer, L. Toko, C. Mezher, N. J. Kadiane-Oussou, M. Bossert, A. M. Bozgan, A. Charpentier, M. F. Roux, R. Contreras, I. Mazurier, P. Dussert, V. Gendrin, and T. Conrozier. 2020a. "Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients." *Médecine et Maladies Infectieuses* 50 (5):397-400. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.05.001>.
- Klopfenstein, T., S. Zayet, A. Lohse, J. C. Balblanc, J. Badie, P. Y. Royer, L. Toko, C. Mezher, N. J. Kadiane-Oussou, M. Bossert, A. M. Bozgan, A. Charpentier, M. F. Roux, R. Contreras, I. Mazurier, P. Dussert, V. Gendrin, and T. Conrozier. 2020b. "Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients." *Med Mal Infect* 50 (5):397-400. doi: 10.1016/j.medmal.2020.05.001.
- Lan, Shao-Huan, Chih-Cheng Lai, Hui-Ting Huang, Shen-Peng Chang, Li-Chin Lu, and Po-Ren Hsueh. 2020. "Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis." *International Journal of Antimicrobial Agents*:106103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106103>.
- Luo, P., Y. Liu, L. Qiu, X. Liu, D. Liu, and J. Li. 2020. "Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience." *J Med Virol* 92 (7):814-818. doi: 10.1002/jmv.25801.

REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

- Martinez-Sanz, Javier, Alfonso Muriel, Raquel Ron, Sabina Herrera, Raquel Ron, Jose A. Perez-Molina, Santiago Moreno, and Sergio Serrano-Villar. 2020. "Effects of Tocilizumab on Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter Cohort Study." *medRxiv:2020.06.08.20125245*. doi: 10.1101/2020.06.08.20125245.
- Mikulska, Malgorzata, Laura Ambra Nicolini, Alessio Signori, Antonio Di Biagio, Chiara Sepulcri, Chiara Russo, Silvia Dettori, Marco Berruti, Maria Pia Sormani, Daniele Roberto Giacobbe, Antonio Vena, Andrea De Maria, Chiara Dentone, Lucia Taramasso, Michele Mirabella, Laura Magnasco, Sara Mora, Emanuele Delfino, Federica Toscanini, Elisa Balletto, Anna Ida Alessandrini, Federico Baldi, Federica Briano, Marco Camera, Ferdinando Dodi, Antonio Ferrazin, Laura Labate, Giovanni Mazzarello, Rachele Pincino, Federica Portunato, Stefania Tutino, Emanuela Barisione, Bianca Bruzzone, Andrea Orsi, Eva Schenone, Nirmala Rosseti, Elisabetta Sasso, Giorgio Da Rin, Paolo Pelosi, Sabrina Beltramini, Mauro Giacomini, Giancarlo Icardi, Angelo Gratarola, and Matteo Bassetti. 2020. "Tocilizumab and steroid treatment in patients with severe Covid-19 pneumonia." *medRxiv:2020.06.22.20133413*. doi: 10.1101/2020.06.22.20133413.
- Moreno Garcia, Estela, Veronica Rico Caballero, Laia Albiach, Daiana Aguero, Juan Ambrosioni, Marta Bodro, Celia Cardozo, Mariana Chumbita, Lorena De la Mora, Nicole Garcia Pouton, Carolina Garcia Vidal, Ana GonzalezCordon, Marta Hernandez Meneses, Alexy Inciarte, Montse Laguno, Lorna Leal, Laura Linares, Irene Macaya, Fernanda Meira, Josep Mensa, Antonio Moreno, Laura Morata, Pedro Puerta Alcalde, Jhon Rojas, Montse Sola, Berta Torres, Manuel Torres, Adria Tome, Pedro Castro, Sara Fernandez, Josep Maria Nicolas, Alex Almuedo Riera, Jose Munoz, Mariana Jose Fernandez, Maria Angeles Marcos, Dolors Soy, Jose Antonio Martinez, Felipe Garcia, and Alex Soriano. 2020. "Tocilizumab is associated with reduction of the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection." *medRxiv:2020.06.05.20113738*. doi: 10.1101/2020.06.05.20113738.
- Organización Panamericana de la Salud. 2020. "Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas." In, ed OPS: OPS. Internet. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52529/OPSIMSEIHCOVID-19200014_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed 13 de agosto de 2020).
- Quartuccio, Luca, Arianna Sonaglia, Dennis McGonagle, Martina Fabris, Maddalena Peghin, Davide Pecori, Amato De Monte, Tiziana Bove, Francesco Curcio, Flavio Bassi, Salvatore De Vita, and Carlo Tascini. 2020. "Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: Results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care." *Journal of Clinical Virology* 129:104444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104444>.
- Ramaswamy, Murali, Praveen Mannam, Robert Comer, Emily Sinclair, Douglas Brent McQuaid, and Monica L. Schmidt. 2020. "Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19 Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study." *medRxiv:2020.05.14.20099234*. doi: 10.1101/2020.05.14.20099234.
- Roche: Media & Investor Release. 2020. "Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia." [Internet]. ROCHE, Last Modified 29 de julio de 2020, accessed 13 de agosto. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>.
- Rojas-Marte, G, M Khalid, O Mukhtar, A T Hashmi, M A Waheed, S Ehrlich, A Aslam, S Siddiqui, C Agarwal, Y Malyshev, C Henriquez-Felipe, D Sharma, S Sharma, N

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

- Chukwuka, D C Rodriguez, S Alliu, J Le, and J Shani. 2020. "Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: a case-controlled study." *QJM: An International Journal of Medicine* 113 (8):546-550. doi: 10.1093/qjmed/hcaa206.
- Rossi, Benjamin, Lee S. Nguyen, Philippe Zimmermann, Faiza Boucenna, Louise Baucher, Louis Dubret, Helene Guillot, Marie-anne Bouldouyre, Yves Allenbach, Joe-Elie Salem, Paul Barsoum, Arezki Oufella, and Helene Gros. 2020. "Effect of tocilizumab in hospitalized patients with severe pneumonia COVID-19: a cohort study." *medRxiv:2020.06.06.20122341*. doi: 10.1101/2020.06.06.20122341.
- Rossotti, Roberto, Giovanna Travi, Nicola Ughi, Matteo Corradin, Chiara Baiguera, Roberto Fumagalli, Maurizio Bottiroli, Michele Mondino, Marco Merli, Andrea Bellone, Andriano Basile, Ruggero Ruggeri, Fabrizio Colombo, Mauro Moreno, Stefano Pastori, Carlo Federico Perno, Paolo Tarsia, Oscar Massimiliano Epis, and Massimo Puoti. 2020. "Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis." *Journal of Infection*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.008>.
- Roumier, Mathilde, Romain Paule, Matthieu Groh, Alexandre Vallee, and Felix Ackermann. 2020. "Interleukin-6 blockade for severe COVID-19." *medRxiv:2020.04.20.20061861*. doi: 10.1101/2020.04.20.20061861.
- Siordia, Juan A., Michael Bernaba, Kenji Yoshino, Abid Ulhaque, Sooraj Kumar, Mario Bernaba, and Edward Bergin. 2020. "Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials." *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2 (8):1120-1131. doi: 10.1007/s42399-020-00399-6.
- Solis-García Del Pozo, J., M. F. Galindo, E. Nava, and J. Jordán. 2020. "A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24 (13):7475-7484. doi: 10.26355/eurrev_202007_21916.
- Somers, Emily C., Gregory A. Eschenauer, Jonathan P. Troost, Jonathan L. Golob, Tejal N. Gandhi, Lu Wang, Nina Zhou, Lindsay A. Petty, Ji Hoon Baang, Nicholas O. Dillman, David Frame, Kevin S. Gregg, Dan R. Kaul, Jerod Nagel, Twisha S. Patel, Shiwei Zhou, Adam S. Laurant, David A. Hanauer, Emily Toth Martin, Pratima Sharma, Christopher M. Fung, and Jason M. Pogue. 2020. "Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19." *medRxiv:2020.05.29.20117358*. doi: 10.1101/2020.05.29.20117358.
- Tsai, Andrew, Oumou Diawara, Ronald G. Nahass, and Luigi Brunetti. 2020. "Impact of tocilizumab administration on mortality in severe COVID-19." *medRxiv:2020.07.30.20114959*. doi: 10.1101/2020.07.30.20114959.
- Wadud, Nafisa, Naim Ahmed, Mannu Mannu Shergil, Maida Khan, Murali G. Krishna, Aamir Gilani, Samer El Zarif, Jodi Galaydick, Karthika Linga, Shravan Koor, Julia Galea, Lauren Stuczynski, and Maria B. Osundele. 2020. "Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome patients with Tocilizumab administration." *medRxiv:2020.05.13.20100081*. doi: 10.1101/2020.05.13.20100081.
- Xu, X., M. Han, T. Li, W. Sun, D. Wang, B. Fu, Y. Zhou, X. Zheng, Y. Yang, X. Li, X. Zhang, A. Pan, and H. Wei. 2020. "Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab." *Proc Natl Acad Sci U S A* 117 (20):10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

ACTUALIZACIÓN AL 13 DE JULIO DE 2020

Desde la última versión del presente reporte breve se ha publicado nueva información con respecto al uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19, por ello, debido a la necesidad de disponer de información actualizada sobre la eficacia y seguridad del medicamento, el IETSI ha llevado a cabo una búsqueda sistemática con el fin de identificar nuevas publicaciones científicas en las respectivas bases de datos entre el 06 de julio y el 13 de julio de 2020.

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales publicados en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Embase (<https://www.embase.com/>). Además, se utilizó una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de publicaciones relevantes. Además, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), la Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>) y la U.S. Food and Drug Administration (FDA) (<https://www.fda.gov/>). Adicionalmente, se buscaron resultados de estudios aún no publicados, en los repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org). Finalmente, se buscaron ensayos clínicos en curso que hayan sido registrados en las páginas web del National Institutes of Health de los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) o del Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn>). La búsqueda se realizó el día 13 de julio de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (tocilizumab[Supplementary Concept] OR tocilizumab[tiab] OR Actemra[tiab] OR atlizumab[tiab] OR roactemra[tiab]). La estrategia de búsqueda en Embase incluyó los términos: ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR (novel AND ('coronavirus'/exp OR coronavirus)) OR 'sars cov 2' OR 'sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19') AND ('tocilizumab' OR 'tocilizumab'/exp OR tocilizumab OR 'actemra' OR 'actemra'/exp OR actemra OR 'atlizumab' OR 'atlizumab'/exp OR atlizumab OR 'roactemra' OR 'roactemra'/exp OR roactemra). Asimismo, la estrategia de búsqueda en medRxiv y bioRxiv fue: (tocilizumab) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

Para esta nueva actualización, se identificaron dos nuevos estudios observacionales retrospectivos publicados en revistas evaluadas por pares (uno de los estudios fue reportado previamente como pre-impresión en la versión del 21 de junio de 2020 de este reporte breve). Además, se ha considerado incluir en el análisis, el protocolo de ECA detenido por la AIFA, así como, un consenso de expertos que incluye recomendaciones

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

acerca del uso de tocilizumab. En las páginas web de registro de ECA, no se identificaron estudios adicionales a los ya reportados (21 ECA de fase 3 o 4) en versiones previas de este Reporte Breve sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

A continuación, se describe la evidencia seleccionada:

Estudios observacionales publicados en revistas científicas con revisión por pares:

Somers et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. Publicado el 11 de julio de 2020 (Somers et al. 2020a).

Con fecha 11 de julio de 2020 se publicó los resultados del estudio observacional retrospectivo de Somers et al. en la revista Clinical Infectious Diseases y que ha sido descrito previamente en la actualización del 21 de junio de este reporte breve (publicado como pre-impresión en medRxiv).

Este estudio tuvo por objetivo evaluar la efectividad y seguridad de tocilizumab en pacientes con ventilación mecánica debido a COVID-19 (diagnosticados mediante RT-PCR). El reclutamiento de pacientes se realizó entre el 9 de marzo y el 20 de abril de 2020. El desenlace primario del estudio fue la probabilidad de sobrevivencia post-intubación y un segundo desenlace evaluado fue el estado clínico del paciente a los 28 días de seguimiento, con base en una escala ordinal de seis valores⁹. En el grupo de tratamiento con tocilizumab, se administró una dosis única de 8 mg/kg (máximo de 800 mg). El grupo tratado con METS, recibió hidroxicloroquina (hasta el 26 de marzo, fecha en que se prohibió su uso para COVID-19 en el hospital) o remdesivir, también se consideró el uso de corticoesteroides a criterio de los médicos tratantes.

De 154 pacientes incluidos en el estudio, 78 recibieron tocilizumab y 76 fueron tratados con METS. Se identificaron diferencias estadísticamente significativas en características basales de la muestra entre los grupos tocilizumab y METS como: proporción de pacientes con enfermedad pulmonar crónica¹⁰ (10% vs. 28%; $p=0.006$), promedio de PaO_2/FiO_2 (155; RIC 129.0–188.0 vs. 198; RIC 163.0 – 240.0; $p=0.001$), niveles de albumina (3.5 ± 0.4 vs. 3.1 ± 0.5 ; $p<0.001$), niveles de dímero D (2.4; RIC 1.1-6.1 vs. 6.5; RIC 2.4–18.9; $p=0.005$). Se presentó un modelo de regresión de Cox ajustado por características demográficas, en el cual el tratamiento con tocilizumab no presentó diferencias significativas en el riesgo de muerte (HR=0.54; IC95%: 0.29 - 1.00; $p=0.05$). La tasa de letalidad a los 28 días de seguimiento fue menor en el grupo tratado con tocilizumab, que en el grupo tratado con METS (18% vs. 36%; $p=0.01$). Además, el uso

⁹ La escala consideró las siguientes categorías para evaluar el estado clínico del paciente: 1) alta del paciente, 2) hospitalización sin necesidad de ventilador y sin súper-infección, 3) hospitalización sin necesidad de ventilador y con súper-infección, 4) hospitalización con ventilación mecánica y sin súper-infección, 5) hospitalización con ventilación mecánica y súper-infección, y 6) muerte.

¹⁰ Padecer de bronquitis crónica, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, fibrosis quística, bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial, requerimiento pre-existente de terapia de oxígeno de larga duración.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

de tocilizumab estuvo asociado con un incremento en la proporción de pacientes con súper-infección (54% vs.26%; $p < 0.001$).

Así, este estudio observacional reportó una reducción en las tasas de letalidad a los 28 días de seguimiento en el grupo que recibió tocilizumab; frente al grupo que recibió la METS; sin embargo, el estudio reporta un resultado inconsistente cuando presenta que el riesgo instantáneo de morir (HR) no fue diferente entre los dos grupos, al controlar por potenciales variables confusoras. Por otro lado, se observó un incremento significativo de súper-infección asociado al uso de tocilizumab. Al respecto se debe tomar en cuenta las limitaciones del estudio, como que los grupos de tratamiento y control presentaron diferencias en características basales relevantes, lo que puede afectar la comparabilidad de los resultados de ambos grupos. Asimismo, no se puede dejar de lado las limitaciones inherentes al diseño observacional del estudio, como la falta de aleatorización y cegamiento, lo que hace difícil atribuir causalmente cualquier desenlace reportado a ninguna de las intervenciones. Pese a las limitaciones del estudio, se debe considerar el reporte de mayores tasas de infecciones en el grupo que empleó tocilizumab en comparación con el grupo METS, lo cual ha sido reportado por varios estudios observacionales previamente publicados.

Price et al. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients: Survival and Clinical Outcomes. Publicado el 15 de junio de 2020 (Price et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo a partir de los registros electrónicos de pacientes con COVID-19 (diagnosticados mediante RT-PCR) atendidos en un centro hospitalario de New Haven, Connecticut, Estados Unidos, entre el 10 y 31 de marzo de 2020. El tiempo de seguimiento fue de 21 días. De ellos, los pacientes que requerían más de 3 litros de oxígeno suplementario para mantener la saturación de oxígeno iniciaron tocilizumab (8 mg/kg por vía endovenosa con dosis máxima de 800 mg). Los pacientes sin enfermedad severa podrían recibir tocilizumab según la evolución clínica. La decisión de iniciar el tratamiento con tocilizumab fue por juicio clínico del médico tratante. Los desenlaces de interés fueron la mortalidad durante la hospitalización o después del alta durante un periodo de 21 días de seguimiento.

Se incluyeron 239 pacientes (104 con enfermedad severa) con COVID-19. El 64% (153/239) de pacientes recibió tocilizumab (94 pacientes con enfermedad severa). Aunque el objetivo del estudio era determinar si tocilizumab era beneficioso para los pacientes hospitalizados por COVID-19, cabe precisar que los resultados de este estudio realizan reportes de desenlaces entre los pacientes estratificados por la severidad de la enfermedad, y no a partir de un grupo control que no recibió tocilizumab. No obstante, el material suplementario incluye las tasas de supervivencia a los 7, 14 y 21 días de seguimiento en los pacientes tratados y no tratados con tocilizumab. Así, entre los pacientes tratados con tocilizumab, la sobrevida a los 7, 14 y 21 días fue: 94%, 86% y 82%, respectivamente. Entre los pacientes no tratados con tocilizumab, la sobrevida fue 89%, 87% y 81% en los mismos periodos de seguimiento. El equipo evaluador del IETSI utilizó la prueba chi-cuadrado para comparar los porcentajes de

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

sobrevida. En todos ellos, las diferencias observadas resultaron ser no-estadísticamente significativas ($p=0.198$, 0.839 y 0.954 para los periodos de seguimiento de 7, 14 y 21 días, respectivamente). Con respecto a la seguridad, se reportaron seis casos de pacientes que tuvieron una neutropenia pos tratamiento con tocilizumab, de los cuales dos la tenían antes del tratamiento. Cuatro pacientes tratados con tocilizumab tuvieron bacteriemia.

Así, este estudio no encuentra evidencia que respalde un beneficio clínico asociado a tocilizumab. Sin embargo, al tratarse de un estudio observacional, se debe tomar con cautela los resultados dadas las limitaciones propias de este tipo de estudios no aleatorizados ni cegados.

Otros documentos relevantes:

Salvarani y Constantini, 2020. Efficacy of Early Administration of Tocilizumab in COVID-19 Patients. NCT04346355 (Salvarani and Costantini 2020).

Se trata del protocolo del ECA detenido por la Agencia de Medicamentos Italiana (AIFA) mencionado en versiones previas de este reporte breve. El ECA se detuvo luego de la evaluación de resultados de un análisis interino, porque no se evidenció disminución de los síntomas respiratorios severos, ni en el número de ingresos a unidad de cuidados intensivos (UCI) o en el número de muertes, en comparación con la mejor terapia de soporte.

Según el registro en Clinicaltrials.gov, el objetivo del estudio fue evaluar si la administración temprana de tocilizumab, en comparación con la administración tardía, puede reducir el número de pacientes con neumonía por COVID-19 que requieren ventilación mecánica. Este fue un ECA de etiqueta abierta en pacientes con neumonía por COVID-19, de inicio reciente, que requirieron de atención hospitalaria, pero no procedimientos de ventilación mecánica invasiva o semi-invasiva. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de intervención recibieron tocilizumab dentro de las 8 horas posteriores a la entrada en el estudio + mejor terapia de soporte. La dosis de tocilizumab fue 8 mg/kg endovenoso, hasta un máximo de 800 mg, con repetición de la misma dosis después de 12 horas. El grupo control recibió la mejor terapia de soporte, sin especificar qué medicamentos o procedimientos recibió este grupo. Adicionalmente, de acuerdo con los criterios del protocolo, en caso de empeoramiento de la neumonía por COVID-19, los pacientes del grupo control podían recibir 8 mg/kg IV de tocilizumab hasta un máximo de 800 mg con la repetición de la misma dosis después de 12 horas. El desenlace primario del estudio fue el ingreso de los pacientes a la UCI con ventilación mecánica, o la muerte por cualquier causa, o el empeoramiento clínico. Los desenlaces secundarios considerados fueron: muerte por todas las causas, toxicidad de tocilizumab, niveles de interleuquina 6 y proteína C reactiva, evaluación del progreso de la proporción PaO_2/FiO_2 , y conteo de linfocitos. Todos ellos fueron evaluados a las dos semanas luego de haber asignado a los pacientes a cualquiera de los brazos del estudio. Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron: Tener más de 18 años de edad, haber brindado consentimiento informado para participar en el estudio, diagnóstico de COVID-19 mediante RT-PCR, hospitalización debido a los hallazgos de tomografía computarizada de tórax de alta resolución o ultrasonido pulmonar, presencia de

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

síndrome de estrés respiratorio agudo con proporción $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 y 300 mm/Hg, presencia de respuesta inflamatoria exacerbada, (definida como la presencia de al menos una medición de temperatura corporal $> 38^\circ \text{C}$ en los dos días previos, o proteína C reactiva plasmática mayor o igual a 10 mg/dl, o incremento de proteína C reactiva de al menos dos veces el valor basal). El estudio fue realizado en 25 centros de salud italianos, y tuvo un tamaño de muestra estimado de 386 pacientes, de los cuales solo se reclutaron 126. Luego del análisis interino con los 126 pacientes reclutados, el estudio fue detenido por la AIFA, debido a que los resultados del uso del medicamento no mostraron beneficios clínicos relevantes del uso de tocilizumab los pacientes con COVID-19.

Los resultados de este estudio serán los primeros provenientes de un ECA sobre el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. Por último, cabe mencionar que a la fecha solo se tiene el reporte de algunos resultados del estudio difundidos tempranamente, como se requiere dado el contexto de emergencia mundial, por la AIFA a través de medios de prensa y mencionados en versiones previas del presente Reporte Breve; pero aún no se ha publicado el reporte técnico con la información completa de este estudio en clinicaltrials.gov ni en revistas científicas. Por ello, aun nos encontramos a la espera de esta información para un análisis más comprehensivo de este estudio y sus resultados.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2020. Consenso colombiano de atención, diagnóstico, y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Segunda edición. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. Publicado el 27 de junio del 2020 (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2020).

Brevemente, se trata de un consenso de expertos temáticos de la Asociación Colombiana de infectología de Colombia y un grupo de expertos metodológicos de la Unidad de síntesis y curaduría de la evidencia del Instituto de Evaluación de Tecnologías de Salud de Colombia (IETS).

En relación al uso de tocilizumab en pacientes COVID-19, el grupo de expertos sugiere (con evidencia débil a favor) que se administre el medicamento en pacientes que no respondieron a esteroides o tienen contraindicación para su uso y en quienes cumplan con al menos uno de los siguientes criterios: más de siete días de evolución de los síntomas, deterioro respiratorio (evidente requerimiento de soporte ventilatorio o aumento en requerimiento de parámetros ventilatorios en pacientes que ya se encuentran en ventilación mecánica), niveles de interleuquina 6 $> 40 \text{ pg/mL}$ en quienes estén disponibles o alternativamente niveles de dímero D mayores a 1500, haber descartado otros focos de infección además de SARS-CoV-2, o discusión del caso por parte de una junta multidisciplinaria con al menos participación de 3 especialidades (hematología, infectología, medicina interna, pediatría, neumología, cuidado intensivo, reumatología, urgenciología, e inmunología clínica). Además, se consideró como criterio para administración de tocilizumab al cumplimiento de dos de los siguientes criterios: 1) Proteína C reactiva $> 100 \text{ mg/L}$ o $> 50 \text{ mg/L}$, si su valor se duplicó en las últimas 48 horas, 2) Lactato deshidrogenasa $> 250 \text{ UI/mL}$ o 3) Recuento absoluto de linfocitos $< 600 \text{ cels/mm}^3$.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Además, con puntos de buena práctica clínica para el uso de tocilizumab, el consenso indica: “Se deben tener en cuenta las contraindicaciones para el uso de tocilizumab: recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 cel/ml, recuento plaquetario menor a 50.000cel/ml, diverticulitis activa, enfermedad inflamatoria intestinal u otra condición que predisponga a perforación intestinal, disfunción hematológica, renal o hepática severa y tuberculosis activa.” Finalmente, señalan la dosis del uso de tocilizumab como una dosis máxima de 800 mg (8 mg/kg) por vía endovenosa, y como máximo 3 dosis en intervalos de 8 a 12 horas.

La evidencia que fue tomada en cuenta para realizar dicha recomendación se basa en los estudios observacionales de Guaraldi et al., Somers et al. (pre-impresión) y Price et al. (Guaraldi et al. , Somers et al. 2020b, Price et al. 2020). El estudio de Guaraldi et al. ha sido previamente discutido en la actualización del 28 de junio de este reporte breve. Además, el estudio de Somers et al. fue incluido en la actualización del 21 de junio como pre-impresión y en la versión actual del reporte breve como documento publicado en una revista revisada por pares. Luego de su evaluación, en ambos estudios se concluye que, debido a las limitaciones inherentes al diseño, así como a los potenciales riesgos de sesgo, no es posible atribuir ninguno de los desenlaces reportados al uso de tocilizumab. Al tratarse de estudios observacionales, su utilidad para la toma de decisiones es muy limitada y debe ser tomada con precaución por ser resultados preliminares; más aun teniendo en cuenta que el uso de tocilizumab podría incrementar el riesgo de infecciones en pacientes con COVID-19 según varios estudios observacionales incluidos en las diferentes versiones de este reporte breve.

ANÁLISIS

A la fecha, 13 de julio de 2020, la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 sigue siendo escasa. En la presente actualización se han incluido dos estudios observacionales (publicados en revistas revisadas por pares); los cuales no mostraron, consistentemente, diferencias en las tasas de letalidad entre los grupos tocilizumab y control (Somers et al. 2020, Price et al. 2020).

En línea con lo reportado en versiones previas de este reporte breve, los dos estudios incluidos reportaron infecciones en pacientes tratados con tocilizumab. El estudio de Somers et al. reportó un incremento en las tasas de súper-infección asociado al uso del medicamento (54% vs.26%; $p < 0.001$). Mientras que el estudio de Price et al. reportó seis casos de neutropenia y cuatro de bacteriemia en pacientes con COVID-19 luego de tratamiento con tocilizumab. Estos hallazgos preliminares, que además han sido reportados por varios estudios observacionales previos deben ser considerados en la toma de decisiones sobre el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 por el potencial riesgo de infección que supone utilizarlo.

Cabe mencionar que, el IETS de Colombia ha publicado con fecha 27 de junio de 2020 la actualización de su consenso de expertos sobre la atención, diagnóstico, y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud, donde se sugiere con evidencia débil a favor, el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 que no respondieron a esteroides o tienen contraindicación para su uso, así como en quienes cumplan con una serie de criterios como signos de inflamación y

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

empeoramiento de la condición. Sin embargo, se debe tener en cuenta que esta sugerencia a favor del uso de tocilizumab se basa en los estudios de Guaraldi et al. Somers et al. y Price et al, todos ellos observacionales, y que han sido discutidos en las diferentes actualizaciones de este reporte breve. Todos estos estudios presentan las limitaciones propias de un estudio observacional como falta de aleatorización, ausencia de cegamiento y por consiguiente alto riesgo de sesgo. Por ello, no se puede atribuir ninguno de los desenlaces reportados por estos estudios al uso de tocilizumab. Con todo esto, la información proveniente de estos estudios debe ser tomada con precaución pues se trata de información preliminar cuya utilidad para la toma de decisiones es muy limitada, más aun teniendo en consideración las altas tasas de infecciones asociadas al uso de tocilizumab en comparación con la mejor terapia de soporte reportadas en varios estudios observacionales.

En cuanto al ECA detenido de la AIFA, y cuyos resultados completos deben ser publicados en breve en una revista científica según dicha organización, lo que ha dado a conocer esta institución italiana es que en su análisis interino no encontró que el tocilizumab sea de beneficio en el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19, lo que llevó a detener tempranamente el estudio. Estos resultados presentados por la AIFA han sido presentados en versiones previas del presente reporte breve. Así, este ensayo clínico truncado hasta el momento es el único estudio que provee información que permite una evaluación más objetiva de la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en pacientes con la enfermedad. Es preciso además mencionar que, existen otros 24 ECA registrados en las páginas web del National Institutes of Health de los Estados Unidos o del Chinese Clinical Trial Registry.

CONCLUSIÓN (VERSIÓN 13 DE JULIO DE 2020)

A la fecha (13 de julio de 2020), se tiene solo un reporte preliminar de un ECA realizado en Italia que encuentra que tocilizumab no reduce los síntomas respiratorios severos, ni el número de ingresos a UCI ni el número de muertes, con comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes hospitalizados por COVID-19. Con ello, la AIFA detuvo tempranamente el estudio y dio a conocer estos resultados de manera inmediata, dada la urgente necesidad que la información de calidad pueda ser distribuida muy rápidamente dado el estado actual de la pandemia.

Además, la presente actualización ha encontrado dos estudios observacionales adicionales que se suman a aquellos encontrados en versiones previas del presente reporte breve; siempre con resultados inconsistentes respecto a la eficacia del medicamento en pacientes hospitalizados, lo que puede ser debido a las limitaciones propias de los estudios no aleatorizados ni cegados. Además, se encontró un consenso de expertos de Colombia, quienes recomiendan el uso de tocilizumab en un grupo específico de pacientes bajo ciertos criterios. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los expertos sustentan esta recomendación en tres estudios observacionales, cuyos resultados han sido ampliamente discutidos en el presente reporte breve.

Es menester, sin embargo, notar que uno de los estudios observacionales incluidos en la presente versión del reporte breve encontró que tocilizumab se asoció con mayores tasas de súper infecciones, en comparación con METS, en pacientes con COVID-19. Este resultado está en línea con los resultados expuestos en versiones previas de este

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

reporte breve, lo que preliminarmente alerta sobre el riesgo de daño del uso de tocilizumab en este tipo de pacientes.

Debido a que la evidencia disponible a la fecha (13 de julio de 2020) consiste en un ensayo clínico que tuvo que ser detenido porque en su primer análisis interino no encontró beneficio clínico atribuible a tocilizumab y estudios observacionales que, aunque numerosos, presentan resultados inconsistentes, dadas las limitaciones metodológicas propias de este tipo de estudios, el IETSI mantiene su posición que no es posible determinar el balance riesgo-beneficio de tocilizumab en pacientes con COVID-19, por lo que no se puede justificar su uso fuera de ensayos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guaraldi, Giovanni, Marianna Meschiari, Alessandro Cozzi-Lepri, Jovana Milic, Roberto Tonelli, Marianna Menozzi, Erica Franceschini, Gianluca Cuomo, Gabriella Orlando, Vanni Borghi, Antonella Santoro, Margherita Di Gaetano, Cinzia Puzzolante, Federica Carli, Andrea Bedini, Luca Corradi, Riccardo Fantini, Ivana Castaniere, Luca Tabbì, Massimo Girardis, Sara Tedeschi, Maddalena Giannella, Michele Bartoletti, Renato Pascale, Giovanni Dolci, Lucio Brugioni, Antonello Pietrangelo, Andrea Cossarizza, Federico Pea, Enrico Clini, Carlo Salvarani, Marco Massari, Pier Luigi Viale, and Cristina Mussini. "Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study." *The Lancet Rheumatology*. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. 2020. Consenso colombiano de atención, diagnóstico, y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Segunda edición. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. Revista de la Asociación Colombiana de Infectología: Infectio.
- Price, Christina C., Frederick L. Altice, Yu Shyr, Alan Koff, Lauren Pischel, George Goshua, Marwan M. Azar, Dayna McManus, Sheau-Chiann Chen, Shana E. Gleeson, Clemente J. Britto, Veronica Azmy, Kelsey Kaman, David C. Gaston, Matthew Davis, Trisha Burrello, Zachary Harris, Merceditas S. Villanueva, Lydia Aoun-Barakat, Insoo Kang, Stuart Seropian, Geoffrey Chupp, Richard Bucala, Naftali Kaminski, Alfred I. Lee, Patricia Mucci LoRusso, Jeffrey E. Topal, Charles Dela Cruz, and Maricar Malinis. 2020. "Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients: Survival and Clinical Outcomes." *Chest*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.006>.
- Salvarani, C , and M Costantini. 2020. Efficacy of Early Administration of Tocilizumab in COVID-19 Patients. *Clinical Trials*.
- Somers, E. C., G. A. Eschenauer, J. P. Troost, J. L. Golob, T. N. Gandhi, L. Wang, N. Zhou, L. A. Petty, J. H. Baang, N. O. Dillman, D. Frame, K. S. Gregg, D. R. Kaul, J. Nagel, T. S. Patel, S. Zhou, A. S. Luring, D. A. Hanauer, E. Martin, P. Sharma, C. M. Fung, and J. M. Pogue. 2020a. "Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19." *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciaa954.
- Somers, Emily C., Gregory A. Eschenauer, Jonathan P. Troost, Jonathan L. Golob, Tejal N. Gandhi, Lu Wang, Nina Zhou, Lindsay A. Petty, Ji Hoon Baang, Nicholas O. Dillman, David Frame, Kevin S. Gregg, Dan R. Kaul, Jerod Nagel, Twisha S. Patel, Shiwei Zhou, Adam S. Luring, David A. Hanauer, Emily Toth Martin, Pratima Sharma, Christopher M. Fung, and Jason M. Pogue. 2020b. "Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19." *medRxiv:2020.05.29.20117358*. doi: 10.1101/2020.05.29.20117358.

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

ACTUALIZACIÓN AL 06 DE JULIO DE 2020

Con el objetivo de disponer de una revisión actualizada en relación a la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19, el IETSI ha llevado a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el fin de identificar nuevas publicaciones científicas que hayan sido publicadas -en las respectivas bases de datos- entre el 28 de junio y el 06 de julio de 2020.

En esta actualización se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales publicados en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Embase (<https://www.embase.com/>). Además, se utilizó una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de publicaciones relevantes. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), la Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>) y la U.S. Food and Drug Administration (FDA) (<https://www.fda.gov/>). Adicionalmente, se buscaron resultados de estudios aún no publicados, en los repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv ([medrxiv.org](https://www.medrxiv.org)) y bioRxiv ([bioRxiv.org](https://www.biorxiv.org)). Finalmente, se buscaron ensayos clínicos en curso que hayan sido registrados en las páginas web del National Institutes of Health de los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) o del Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn>). La búsqueda se realizó el día 06 de julio de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (tocilizumab[Supplementary Concept] OR tocilizumab[tiab] OR Actemra[tiab] OR atlizumab[tiab] OR roactemra[tiab]). La estrategia de búsqueda en Embase incluyó los términos: ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR (novel AND ('coronavirus'/exp OR coronavirus)) OR 'sars cov 2' OR 'sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19') AND ('tocilizumab' OR 'tocilizumab'/exp OR tocilizumab OR 'actemra' OR 'actemra'/exp OR actemra OR 'atlizumab' OR 'atlizumab'/exp OR atlizumab OR 'roactemra' OR 'roactemra'/exp OR roactemra). Asimismo, la estrategia de búsqueda en medRxiv y bioRxiv fue: (tocilizumab) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

A la fecha, no se dispone de resultados de ECA publicados en revistas de revisión por pares que evalúen la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. Para esta nueva actualización, se identificaron cuatro nuevos estudios observacionales retrospectivos publicados en los repositorios de pre-impresiones. En las páginas web de registro de ECA, no se identificaron estudios adicionales a los ya

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

reportados (21 ECA de fase 3 o 4) en versiones previas de este reporte breve sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

A continuación, se describe la evidencia seleccionada:

Estudios observacionales publicados en repositorios de pre-impresiones:

Ip et al., 2020 - Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients – An Observational Study. Publicado el 25 de mayo de 2020 (Ip et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado a partir de los registros electrónicos de pacientes con COVID-19 (diagnosticados mediante RT-PCR), hospitalizados entre el 01 de marzo y 22 de abril de 2020 en una red de centros de salud de Nueva Jersey (13 hospitales). Los criterios de inclusión fueron: no estar embarazada, no encontrarse participando en un ECA, y pacientes que no murieron o recibieron el alta hospitalaria dentro del primer día de hospitalización. Se estableció la fecha del 05 de mayo de 2020 como punto de corte de seguimiento y medición de desenlaces a los pacientes en los registros electrónicos. El desenlace de interés primario fue la muerte del paciente.

De los 547 pacientes enrolados, a 134 se les administró la primera dosis de tocilizumab en una unidad de cuidados intensivos (UCI), adicional a la mejor terapia de soporte [METS] con esteroides, hidroxiclороquina y/o azitromicina. Los 413 pacientes restantes estuvieron internados en la UCI y recibieron solo METS (no recibieron tocilizumab antes o después de la admisión a UCI).

Se reportaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS en las características basales como: la edad (62 [53-70] vs. 69 [58-77]; $p < 0.0001$), sexo ($p = 0.016$), proporción de personas admitidas desde un hogar de ancianos o centro de rehabilitación ($p < 0.0001$), atendidos en hospitales académicos o comunitarios ($p < 0.0001$), número de comorbilidades ($p = 0.003$), presencia de fiebre ($p = 0.011$), tos (0.018), dificultad respiratoria ($p = 0.042$), haber recibido tratamiento con hidroxiclороquina ($p = 0.004$), azitromicina ($p < 0.0001$), e hidroxiclороquina + azitromicina ($p < 0.0001$). En cuanto a los desenlaces, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de bacteriemias (13% vs. 11%; $p = 0.53$), ni neumonías secundarias (9% vs. 6%; $p = 0.23$) entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS. Asimismo, se reportó una reducción de la tasa de mortalidad a los 30 días asociada al uso de tocilizumab, en comparación con METS (46% vs. 56%; $p = 0.044$), pero no reducción del *hazard* de muerte por cualquier causa asociada al uso de tocilizumab (HR 0.76; IC 95%: 0.57-1.00; $p = 0.053$) (sin especificar si fue ajustado, ni las variables de ajuste).

Debe mencionarse que los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS no serían comparables debido a que tuvieron diferencias en varias características relevantes que podrían influir en los resultados del estudio. Por ejemplo, los pacientes en el grupo de tratamiento con tocilizumab fueron en promedio siete años más jóvenes que los pacientes en el grupo METS; por lo tanto, los resultados favorables en este grupo podrían deberse a la menor edad de los sujetos de estudio; y no al uso de tocilizumab. Es menester agregar que este es un estudio observacional; por lo tanto, no hubo asignación aleatoria de la intervención (tocilizumab o METS) ni cegamiento. Todo esto

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

incrementa el riesgo de sesgos de selección, de información y de performance. Debido a estas limitaciones, este estudio no permite atribuir relaciones causales entre los resultados reportados y el uso de tocilizumab.

Ramaswamy et al., 2020 - Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19 Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study. Publicado el 19 de mayo de 2020 (Ramaswamy et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo que utilizó información de pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 (mediante RT-PCR) con seguimiento hasta la ocurrencia del alta hospitalaria o la muerte del paciente. Los pacientes fueron atendidos en tres centros hospitalarios de Carolina del Norte en Estados Unidos entre el 16 de marzo y el 22 de abril de 2020. El grupo de tratamiento con tocilizumab incluyó a 21 pacientes (en 14 de los pacientes se administró 400 mg del medicamento, mientras 7 de ellos recibieron un máximo de 800 mg en una dosis de 8 mg/kg, no se especificó si además se administraron otros medicamentos). En 65 pacientes no se administró tocilizumab, los cuales fueron considerados como grupo METS (sin especificar qué medicamentos se administró en este grupo). El desenlace de interés primario del estudio fue la mortalidad.

Los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS presentaron diferencias significativas en las siguientes características basales: Caudal de la cánula nasal $\geq 6L$ (47.6 % vs. 20 %; $p=0.01$), puntaje promedio de alerta temprana modificado (MEWS, por sus siglas en inglés) (Media \pm DE; 2.5 ± 1.9 vs. 1.1 ± 1.3 ; $p<0.001$), porcentaje de pacientes en UCI (47.6 % vs. 12.3 %; $p<0.001$), porcentaje de pacientes con ventilación mecánica (61.9 % vs. 15.4 %; $p<0.001$), administración de corticoides (42.9 % vs. 13.8 %; $p=0.004$), necesidad de terapia de reemplazo renal continua (23.8 % vs. 4.6 %; $p=0.008$), necesidad de cánula nasal de alto flujo (38.1 % vs. 16.9 %; $p=0.04$), niveles de interleuquina 6 (Media \pm DE; 371.9 ± 443.0 vs. 64.4 ± 45.9 ; $p=0.03$), y niveles de quantiferon TB-Gold plus (<0.001). Se reportó una reducción del *hazard* de muerte hospitalaria en el grupo de tratamiento con tocilizumab, respecto al grupo METS (HRa¹¹ 0.25; IC 95%: 0.07-0.90; $p=0.034$).

Así, los resultados de este estudio señalan una reducción del *hazard* de mortalidad atribuido al uso de tocilizumab. A pesar de estos resultados, este estudio observacional presenta serias limitaciones metodológicas que afectan la validez interna del mismo. Por ejemplo, los pacientes no fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento, y tampoco hubo cegamiento. Ambas limitaciones incrementan la probabilidad de introducir sesgos de información, selección y performance por parte de los médicos tratantes y/o pacientes participantes del estudio. Además, la falta de aleatorización impide controlar el efecto de posibles variables confusoras no medidas en el estudio, por lo que no pueden establecerse relaciones de causa-efecto, entre el uso de tocilizumab y los desenlaces reportados. Asimismo, se contó con un tamaño de muestra reducido, lo cual puede afectar la precisión de las estimaciones. De igual manera, no se

¹¹ Ajustado por la edad al momento de la admisión, raza, sexo, primer análisis de creatinina al momento de la admisión, número de comorbilidades, promedio de MEWS, cánula nasal de alto flujo, flujo más alto de cánula nasal alcanzado, nivel de cuidado (UCI/no UCI), necesidad de ventilación mecánica, dosis de opioides recibida, dosis de antidiabéticos recibidas, dosis de anticoagulantes recibidas, dosis de antibióticos recibidas.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

especificó qué tratamientos adicionales recibió el grupo de tratamiento con tocilizumab, y qué tratamientos recibió el grupo METS.

Wadud et al., 2020 - Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome patients with Tocilizumab administration. Publicado el 16 de mayo de 2020 (Wadud et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado a partir de los datos de pacientes con COVID-19 atendidos en el Orange Regional Medical Center, Estados Unidos, entre el 15 de marzo y 20 de abril de 2020. Se incluyeron 94 pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo debido a COVID-19 (diagnosticado mediante RT-PCR), que requirieron ventilación mecánica. De ellos, 50 pacientes que recibieron METS: hidroxicloroquina, azitromicina, y/o esteroides. Los 44 pacientes restantes fueron tratados con tocilizumab (una o dos dosis), pero no se especificó la concentración, la vía de administración, ni si esta fue administrada en conjunto con METS. Los desenlaces de interés primario fueron la mortalidad y tiempo de estancia hospitalaria.

Se reportaron diferencias estadísticamente significativas en características basales de la muestra; tales como: el score promedio de síndrome hemofagocítico (HS)¹² (114 vs 92), niveles de IL-6, triglicéridos, aspartato aminotransferasa y ferritina ($p < 0.0001$). El estudio no reportó las estimaciones puntuales, ni los intervalos de confianza al 95 % de estas diferencias. La estancia hospitalaria fue mayor en el grupo tratado con tocilizumab (17.9 días en promedio) en comparación con el grupo METS (no se reportó el número de días de hospitalización en este grupo). Asimismo, se identificaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia entre los grupos tratados con tocilizumab y METS (61.36 % vs. 48 %; $p < 0.00001$). El documento no incluyó las tablas de resultados, sino solo los resultados descritos en el texto.

Así, aunque los resultados de este estudio observacional sugieren una reducción en las tasas de mortalidad y una mayor estancia hospitalaria asociados al uso de tocilizumab, es necesario tener en cuenta que el documento no presentó tablas de resultados, por lo que no es posible corroborar toda la información reportada en el texto del documento. Al respecto, se reportaron mayores tasas de supervivencia a favor de tocilizumab en comparación con METS, con un valor de p significativo ($p < 0.00001$); sin embargo, el análisis realizado por el equipo evaluador del IETSI tuvo como resultado un valor de p no significativo ($p = 0.1945$)¹³, por lo que realmente las tasas de supervivencia asociadas serían similares entre ambos grupos. De igual manera, ambos grupos de tratamiento no serían comparables, pues se reportaron diferencias significativas en varias de sus características basales, aunque sin reportar los estimadores ni intervalos de confianza de estas diferencias. Además, se debe mencionar el escaso tamaño de muestra considerado, así como que los pacientes bajo tratamiento no fueron asignados aleatoriamente a los grupos tratamiento, ni se aplicaron técnicas de cegamiento en los médicos tratantes y pacientes lo cual puede generar una serie de sesgos que pueden

¹² Score calculado a partir de la medición de marcadores inflamatorios (ferritina, triglicéridos, aspartato aminotransferasa y fibrinógeno). Se estableció que los scores mayores a 169 como criterio diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica (punto de corte con 93 % de sensibilidad y 86 % de especificidad según el documento).

¹³ Prueba chi-cuadrado, considerando 24 sobrevivientes (48 %) en el grupo que recibió METS y 27 sobrevivientes (61.36 %) en el grupo que recibió tocilizumab.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

comprometer los resultados del estudio; y no permiten atribuir cualquier resultado al uso de tocilizumab. Asimismo, el manuscrito no brindó información específica acerca de los esquemas de tratamiento aplicados en los grupos de tocilizumab y METS. En ese sentido, este estudio presenta serias limitaciones metodológicas, que sumado a los cálculos erróneos identificados en la prueba de hipótesis de un desenlace objetivo reportado (tasa de supervivencia), y ausencia de información correspondiente a métodos y otros hallazgos (tablas de resultados de características basales y desenlaces evaluados) limitan seriamente la interpretación de los resultados de este estudio.

Kimming et al., 2020 - IL6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections. Publicado el 15 de mayo de 2020 (Kimming et al. 2020).

Es un estudio observacional retrospectivo realizado a partir de los registros electrónicos de 111 pacientes con COVID-19 (sin indicar la prueba diagnóstica empleada) atendidos en la UCI de un centro médico en Chicago, Illinois, entre el 01 de marzo y 27 de abril de 2020. Del total de participantes, 28 recibieron tocilizumab (una dosis única de 400 mg, con la posibilidad de una nueva dosis sujeto a evaluación del estado de oxigenación, estabilidad hemodinámica, y respuesta de marcador inflamatorio) sin mencionar si además se administraron otros medicamentos en este grupo. No se administró el medicamento en pacientes con anormalidades en la prueba de función hepática, citopenias significativas o infección documentada en curso. Aquellos pacientes inscritos en ensayos clínicos (por ejemplo, remdesivir) no fueron elegibles para recibir tocilizumab. El grupo considerado como METS (83 pacientes) no recibió tocilizumab (sin indicar qué tratamientos se administraron).

Se identificaron diferencias en las proporciones de pacientes hombres y mujeres en los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS ($p=0.006$). El uso de tocilizumab se asoció con un mayor riesgo de infecciones bacterianas secundarias (50 % vs. 28.6 %; $p=0.021$) (sospechosas y/o identificadas a partir de cultivo), así como con una mayor tasa de mortalidad por todas las causas (39.6 % vs. 17.4 %; $p=0.016$) (sin especificar el tiempo de seguimiento para el cálculo de esta tasa). El modelo de regresión ajustado reportó que el uso del medicamento estuvo independientemente asociado con una mayor probabilidad de desarrollo de infecciones bacterianas (ORa¹⁴ 2.83 IC 95% 1.14-7.39; $p=0.0248$).

Así, los resultados de este estudio reportaron que el uso de tocilizumab se asoció con una mayor tasa de infecciones bacterianas en pacientes con COVID-19, lo que se mantuvo incluso luego del análisis multivariado ajustado. Además, tocilizumab se asoció con una mayor tasa de mortalidad en pacientes con COVID-19. Previo a la interpretación de estos resultados, se debe tener en cuenta las limitaciones propias de su diseño observacional, como que no se asignó aleatoriamente a los pacientes a los grupos de tratamiento, así como la ausencia de cegamiento, lo que no permite que se puedan establecer relaciones causales entre el uso de tocilizumab y los desenlaces evaluados. De igual manera, aunque la mayoría de características basales evaluadas mostraron

¹⁴ Ajustado por edad, sexo, score APACHE II, Índice de comorbilidades de Charlson, uso de agentes inmunosupresores, presencia de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, y diabetes con daño orgánico.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

ser similares entre los grupos de tratamiento, se debe considerar el pequeño tamaño de muestra y un desbalance en el número de sujetos entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS respectivamente (28 vs. 83 pacientes), lo que puede afectar la precisión de las estimaciones y la comparabilidad de grupos.

ANÁLISIS

A la fecha, 06 de julio de 2020, no se tiene evidencia proveniente de ECA que permitan una evaluación del perfil de eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. En la presente actualización del reporte breve se identificaron cuatro estudios observacionales pre-impresos, que compararon los desenlaces de pacientes con COVID-19 tratados con tocilizumab y METS con resultados contrapuestos. Tres de los estudios reportaron reducción de la mortalidad asociada al uso de tocilizumab en comparación con METS (Ip et al. 2020, Ramaswamy et al. 2020, Wadud et al. 2020) y uno de los estudios reportó una mayor mortalidad asociada al uso de tocilizumab (Kimmig et al. 2020). Cabe resaltar que el estudio de Ip et al., (Ip et al. 2020) reportó una menor mortalidad a los 30 días asociada al uso de tocilizumab, pero no a un menor *hazard* de mortalidad, sin embargo, el valor de *p* calculado para las diferencias en las tasas de mortalidad fue de 0.044 (valor cercano al punto de corte de la significancia estadística [0.05]). En ese escenario, los resultados de este estudio se deben tomar con precaución pues la significancia estadística podría ser causada por la falta de control de variables confusoras no medidas y otros sesgos propios del diseño observacional del estudio. La inconsistencia de los resultados resalta las limitaciones inherentes a los diseños observacionales (no aleatorización de pacientes a los grupos de tratamiento y ausencia de cegamiento); las cuales imposibilitan atribuir relaciones de causa-efecto entre los resultados de desenlaces evaluados y el uso de tocilizumab.

Solo dos estudios evaluaron desenlaces de seguridad, y, al igual que en versiones previas de este reporte breve, estos resultados fueron contradictorios. Así, Ip et al. reportaron tasas de bacteriemias y neumonías secundarias similares entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS; mientras que, Kimming et al. concluyeron en que el uso de tocilizumab se asoció con una mayor tasa de infecciones bacterianas. A pesar de estos resultados contradictorios, los reportes de mayores tasas de infecciones asociadas al uso de tocilizumab por varios estudios observacionales deben ser tomados en cuenta en la toma de decisiones debido al potencial riesgo de infecciones en pacientes con COVID-19 tratados con este medicamento.

Por otro lado, el estudio de Kimming et al. (Kimmig et al. 2020) no presentó tablas de resultados en la pre-impresión, por lo que no se pudo realizar un análisis completo de los mismos. Dicho estudio reportó mayores tasas de supervivencia asociadas al uso de tocilizumab en comparación con METS, con un valor de *p* significativo ($p < 0.00001$), no obstante, cuando el equipo evaluador del IETSI realizó el análisis estadístico con los datos proporcionados en la publicación, se obtuvo un valor de *p* no significativo ($p = 0.1945$), concluyendo que las tasas de supervivencia eran en realidad similares entre ambos grupos de tratamiento. Con todo esto, los resultados de estos estudios solo

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

deben ser considerados preliminares y deben ser corroborados con resultados provenientes de ECA bien diseñados.

Por último, es menester mencionar que el IETSI se encuentra a la espera de la evidencia proveniente de los 24 ECA registrados en las páginas web del National Institutes of Health de los Estados Unidos o del Chinese Clinical Trial Registry que permitirán evaluar de manera más objetiva el perfil de eficacia y seguridad comparativa de tocilizumab.

CONCLUSIÓN (VERSIÓN 06 DE JULIO DE 2020)

- A la fecha (06 de julio de 2020) no se dispone de evidencia proveniente de ECA sobre la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 publicada en revistas científicas de revisión por pares. Sin embargo, es importante tener en cuenta, como se reportó en la versión previa del presente reporte breve (28 de junio), que la Agencia de Medicamentos Italiana dio a conocer mediante una nota de prensa que habían detenido la inclusión de pacientes en un ensayo clínico que evaluaba el uso de tocilizumab, ya que con los datos obtenidos en el primer análisis interino (con un tercio de la muestra programada), no encontraron beneficio con el uso de este medicamento, frente a la mejor terapia de soporte, respecto a mortalidad, ingreso a UCI, ni a la reducción de síntomas respiratorios severos.
- Con respecto a la evidencia identificada en la presente actualización (06 de julio) de este reporte breve, se ha encontrado que ésta se limita a cuatro estudios observacionales publicados en repositorios de pre-impresiones, que en conjunto presentan resultados contradictorios lo que puede explicarse debido a las limitaciones de diseño que tienen, lo que no permite formular conclusiones a partir de ellos sobre la eficacia o seguridad asociada al uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19.
- Mientras no exista evidencia concluyente sobre el balance riesgo-beneficio del tocilizumab en pacientes hospitalizados por COVID-19, se debe tener en cuenta que existe la posibilidad de que el uso de tocilizumab incremente el riesgo infecciones en este tipo de pacientes, hecho que ha sido reportado por varios estudios en las diferentes versiones de este reporte breve.
- El IETSI continúa a la espera de la publicación científica de resultados de los 24 ECAS registrados a la fecha en Clinicaltrials.gov y el Chinese Clinical Trials Registry para poder realizar una evaluación más objetiva del perfil de eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19.
- Debido a que la evidencia disponible a la fecha (06 de julio de 2020) corresponde solo a estudios observacionales con serias limitaciones metodológicas y alta probabilidad de sesgos, el IETSI mantiene su posición en cuanto a que no se puede sustentar técnicamente el uso de tocilizumab en pacientes hospitalizados por COVID-19.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ip, Andrew, Donald A. Berry, Eric Hansen, Andre H. Goy, Andrew L. Pecora, Brittany A. Sinclaire, Urszula Bednarz, Michael Marafelias, Scott M. Berry, Nicholas S. Berry, Shivam Mathura, Ihor S. Sawczuk, Noa Biran, Ronaldo C. Go, Steven Sperber, Julia A. Piwoz, Bindu Balani, Cristina Cicogna, Rani Sebti, Jason Zuckerman, Keith M. Rose, Lisa Tank, Laurie Jacobs, Jason Korcak, Sarah L. Timmapuri, Joseph P. Underwood, Gregory Sugalski, Carol Barsky, Daniel W. Varga, Arif Asif, Joseph C. Landolfi, and Stuart L. Goldberg. 2020. "Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients - An Observational Study." *medRxiv*:2020.05.21.20109207. doi: 10.1101/2020.05.21.20109207.
- Kimig, Lucas M., David Wu, Matthew Gold, Natasha N. Pettit, David Pitrak, Jeffrey Mueller, Aliya N. Husain, Ece A. Mutlu, and Gokhan M. Mutlu. 2020. "IL6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections." *medRxiv*:2020.05.15.20103531. doi: 10.1101/2020.05.15.20103531.
- Ramaswamy, Murali, Praveen Mannam, Robert Comer, Emily Sinclair, Douglas Brent McQuaid, and Monica L. Schmidt. 2020. "Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19 Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study." *medRxiv*:2020.05.14.20099234. doi: 10.1101/2020.05.14.20099234.
- Wadud, Nafisa, Naim Ahmed, Mannu Mannu Shergil, Maida Khan, Murali G. Krishna, Aamir Gilani, Samer El Zarif, Jodi Galaydick, Karthika Linga, Shravan Koor, Julia Galea, Lauren Stuczynski, and Maria B. Osunde. 2020. "Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome patients with Tocilizumab administration." *medRxiv*:2020.05.13.20100081. doi: 10.1101/2020.05.13.20100081.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

ACTUALIZACIÓN AL 28 DE JUNIO DE 2020

En el contexto de la pandemia por COVID-19, existe la necesidad de contar con la información más actualizada posible acerca de la eficacia y seguridad de los medicamentos que están siendo probados para el tratamiento de esta enfermedad. El 21 de junio de 2020, el IETSI publicó la cuarta actualización de su reporte breve de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con la COVID-19. En dicha actualización se concluye que, debido a las limitaciones de los estudios observacionales disponibles al momento, al incremento de eventos adversos asociados al uso de tocilizumab reportado por estos estudios y ante la ausencia de resultados de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con COVID-19, no es posible justificar una recomendación a favor del uso de este fármaco en pacientes con la COVID-19. Desde la última actualización (21 de junio de 2020), se han publicado nuevos estudios referentes al uso de tocilizumab. Con el objetivo de disponer de una revisión actualizada en relación a este tema, el IETSI ha llevado a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el fin de identificar nuevas publicaciones científicas que hayan sido publicadas, en las respectivas bases de datos, entre el 21 de junio y el 28 de junio de 2020.

En esta actualización se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales publicados en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Embase (<https://www.embase.com/>). Además, se utilizó una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de publicaciones relevantes. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), la Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>) y la U.S. Food and Drug Administration (FDA) (<https://www.fda.gov/>). Finalmente, se buscaron resultados de estudios aún no publicados, en los repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org). Se realizó la búsqueda el día 28 de junio de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (tocilizumab[Supplementary Concept] OR tocilizumab[tiab] OR Actemra[tiab] OR atlizumab[tiab] OR roactemra[tiab]). La estrategia de búsqueda en Embase incluyó los términos: ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR (novel AND ('coronavirus'/exp OR coronavirus)) OR 'sars cov 2' OR 'sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19') AND ('tocilizumab' OR 'tocilizumab'/exp OR tocilizumab OR 'actemra' OR 'actemra'/exp OR actemra OR 'atlizumab' OR 'atlizumab'/exp OR atlizumab OR 'roactemra' OR

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

'roactemra'/exp OR roactemra). Asimismo, la estrategia de búsqueda en medRxiv y bioRxiv fue: (tocilizumab) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

A la fecha, no se dispone de resultados de ensayos clínicos publicados en revistas de revisión por pares que evalúen la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. Para esta nueva actualización, se identificaron tres estudios observacionales retrospectivos y un meta-análisis en red sobre el uso de tocilizumab en estos pacientes. No se identificaron nuevos ensayos clínicos a los ya reportados en versiones previas de este Reporte Breve sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19 registrados en las páginas web del National Institutes of Health de los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) o del Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn>).

A continuación, se describe la evidencia seleccionada:

Estudios observacionales publicados en revistas científicas con revisión por pares:

Guaraldi et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Publicado el 24 de junio de 2020 (Guaraldi et al.)

Se trata de un estudio observacional retrospectivo multicéntrico realizado con el objetivo de evaluar el uso de tocilizumab en pacientes adultos (mayores de 18 años de edad) con neumonía severa (definida como frecuencia respiratoria ≥ 30 ciclos por minuto, o saturación de oxígeno $< 93\%$, o cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg, o progresión de lesión pulmonar mayor a 50% de lesión pulmonar dentro de las 24 - 48 horas de internamiento) debido a COVID-19. Los pacientes incluidos en el estudio fueron admitidos a cuatro centros de salud terciarios italianos (tres en Bologna y Reggio Emilia, entre el 21 de febrero y 24 de marzo de 2020 y uno en Modena entre el 21 de febrero y 30 de abril de 2020). Se incluyeron 544 sujetos elegibles con la COVID-19 (diagnosticados mediante RT-PCR). En 365 pacientes se administró la mejor terapia de soporte (METS) que incluyó oxigenoterapia suplementaria, hidroxiclороquina, azitromicina, antiretrovirales y heparina de bajo peso molecular. Los 179 pacientes restantes recibieron METS y tocilizumab (8 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 12 horas [por un máximo de 800 mg], o de forma subcutánea a 162 mg administrados en dos dosis simultáneas [una en cada muslo], en caso de no disponer de la fórmula intravenosa). El desenlace primario fue una combinación de la necesidad de ventilación mecánica invasiva o la muerte.

Entre las características basales de los grupos tratados con tocilizumab y METS, se reportaron diferencias estadísticamente significativas en edad (media [RIC]; 64 [54-72] vs. 69 [57-78]; $p=0.0064$), cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (169 [106-246] vs. 277 [191-345]; $p<0.0001$), puntaje para evaluación de fallo orgánico secuencial¹⁵ (SOFA, por sus siglas en inglés) (3 [2-4] vs. 2 [0-3]; $p=0.0004$), además, de los días de duración de los

¹⁵ El SOFA es un sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánicas (pulmonar, hepático, cardiovascular, renal, sistema nervioso central y de coagulación). Cada órgano se clasifica de 0 (normal) a 4 (el más anormal), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

síntomas desde su presentación inicial (7 [4-10] vs. 5 [2-9]; $p=0.0017$) y promedio de días de seguimiento (12 [6-17] vs. 8 [4-14]; $p<0.0001$). La tasa de mortalidad fue menor en el grupo de tratamiento con tocilizumab (7% vs. 20%; $p=0.0007$). El estudio no especifica el tiempo de seguimiento considerado para el cálculo de esta tasa. El modelo ajustado¹⁶ de regresión de Cox también mostró una reducción estadísticamente significativa del *hazard* de muerte por cualquier causa, en el grupo que recibió tocilizumab (HRa: 0.38; IC 95%: 0.17–0.83; $p=0.015$). Además, se reportó diferencias significativas en las tasas de nuevas infecciones¹⁷, siendo esta mayor en el grupo de tratamiento con tocilizumab frente al grupo METS (13% vs. 4%; $p<0.0001$)

Así, los resultados de este estudio sugieren que el uso de tocilizumab está asociado a una menor mortalidad, pero a una mayor tasa de infecciones, en comparación con METS. Entre las principales limitaciones de este estudio observacional, está la ausencia de aleatorización a los grupos de tratamiento; así como la falta de cegamiento. Esto puede incrementar el riesgo de sesgo de selección, de información y de performance, además de que no es posible de controlar por el efecto de confusión, con lo que no es posible a partir de este estudio establecerse relaciones de causa-efecto entre el uso de tocilizumab y los desenlaces medidos. Además, existe un desbalance entre los grupos tratados con tocilizumab y METS con diferencias significativas en características basales relevantes como edad, cociente PaO_2/FiO_2 y Score SOFA; los cuales pueden afectar los resultados observados en el estudio. Asimismo, solo se dispone de mediciones de características basales en cuanto a marcadores bioquímicos e inflamatorios para la sub-muestra de uno de los centros incluidos en el estudio (Modena), por lo que pudo haber diferencias no reportadas de estas características en el total de participantes de ambos grupos. De igual manera, se debe tener en cuenta que la tasa de infecciones en el grupo tratado con tocilizumab fue significativamente mayor que en el grupo sometido a METS, por lo que, en ausencia de evidencia de ensayos clínicos, se debe tener en cuenta que el uso de este medicamento podría poner en riesgo de infecciones a los pacientes con COVID-19. Por último, los autores del estudio reconocen que los resultados de este estudio corresponden a información preliminar con presencia de varias limitaciones y que se requiere aún de información proveniente de ensayos clínicos para confirmar los hallazgos.

Rojas-Marte et al. Outcomes in Patients with Severe COVID-19 Disease Treated with Tocilizumab - A Case- Controlled Study. Publicado el 22 de junio de 2020 (Rojas-Marte et al. 2020).

Es un estudio observacional retrospectivo realizado en pacientes con COVID-19 severo (diagnosticados mediante RT-PCR) atendidos en un centro de salud terciaria en Nueva York entre el 8 de marzo y 25 de abril de 2020. Se incluyó a los pacientes clasificados

¹⁶ Ajustado por edad, sexo, centro de reclutamiento de pacientes, duración de los síntomas y Score SOFA.

¹⁷ Las infecciones identificadas en número de casos entre los grupos tocilizumab y METS fueron: infecciones del torrente sanguíneo (3 vs. 4), neumonía bacteriana (8 vs. 6), candidemia (2 vs. 2), infecciones de tracto urinario (1 vs. 1), neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (1 vs. 1), aspergilosis invasiva (4 vs. 0), reactivación de virus de hepatitis B (1 vs. 0), reactivación de virus del herpes tipo 1 (1 vs. 0).

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

como COVID-19 severo, muy severo o crítico¹⁸. El desenlace de interés primario fue la mortalidad por todas las causas. Los desenlaces secundarios fueron la mortalidad en pacientes intubados y no intubados. Se incluyó un total de 193 pacientes en el estudio, de los cuáles 96 recibieron tratamiento con tocilizumab (una sola dosis, sin especificar la cantidad por kilogramo de peso, ni la vía de administración) además de METS y 97 recibieron METS solamente (oxigenoterapia suplementaria, además de hidroxyclorequina, azitromicina, corticoesteroides, anticoagulantes, remdesivir y/o antibióticos en aquellos con sospecha de infección viral). Se excluyó del análisis a aquellos individuos tratados con otros agentes biológicos o plasma convaleciente.

La edad promedio fue de 60 años, el 43% de la muestra estuvo representado por pacientes de más de 65 años de edad. Se reportaron diferencias significativas en las siguientes características basales de la muestra entre los grupos de tocilizumab y METS: dificultad respiratoria (95.8% vs. 71.1%; $p < 0.001$), mialgia (25% vs. 13.4%; $p = 0.04$), saturación de oxígeno (media \pm desviación estándar; 84 ± 11 vs. 88 ± 12 ; $p = 0.01$), frecuencia respiratoria (30 ± 8 vs. 26 ± 8 ; $p = 0.003$), clasificación de COVID-19 severo (0% vs. 6.2%; $p = 0.02$). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS (44.8% vs. 56.7% $p = 0.09$). Este estudio tampoco especificó el tiempo de seguimiento considerado para el cálculo de esta tasa. Un sub-análisis en pacientes no intubados (severos y muy severos) mostraron reducción de las tasas de mortalidad en el grupo tocilizumab en comparación con el grupo METS (6.1% vs. 26.5%; $p = 0.024$); no obstante, en pacientes intubados no se vio diferencias significativas (67.2% vs. 75%; $p = 0.34$). La tasa de bacteriemia fue menor en el grupo de tratamiento con tocilizumab (12.5% vs. 23.7%; $p = 0.04$).

Así, comparado con el grupo que recibió METS, los pacientes que recibieron tocilizumab no mostraron diferencia en la mortalidad; pero sí, una menor tasa de bacteriemia. Entre las principales limitaciones de este estudio están aquellas propias de su diseño observacional, como que no hubo asignación aleatoria a los grupos de tratamiento, así como la ausencia de cegamiento en los médicos tratantes y pacientes. Debido a estas características no se puede atribuir los resultados a una relación de causa-efecto a los medicamentos administrados (tocilizumab o METS), más aún teniendo en cuenta que existieron diferencias significativas en características basales de ambos grupos, lo que no permite su comparabilidad, asimismo, se trata de un estudio unicéntrico. En cuanto a los resultados de reducción de mortalidad en el sub-grupo de tratamiento con tocilizumab en paciente no intubados, los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS presentaron un tamaño de muestra reducido (2 vs. 9 pacientes), lo cual puede afectar la precisión de las estimaciones.

Estudios observacionales publicados en repositorios de pre-impresiones:

¹⁸ Se definió como COVID-19 severo cuando el paciente requirió de oxigenación suplementaria vía máscara facial hasta 10 litros por minuto para mantener un nivel de saturación de oxígeno de 95 % o mayor, y muy severo cuando la enfermedad muy severa se definió al requerir una máscara sin re-respirador o una cánula nasal de alto flujo para mantener una saturación de oxígeno de 95% o mayor. La enfermedad crítica se definió por la necesidad de intubación y ventilación mecánica.

REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Narain et al. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for COVID-19 'Cytokine Storm': A Retrospective Observational Cohort Study. Publicado el 19 de junio de 2020 (Narain et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo publicado como pre-impresión en la plataforma medRxiv, se empleó los registros electrónicos de pacientes con COVID-19 hospitalizados entre el 1 de marzo y 15 de abril del 2020 en 12 hospitales y departamentos de emergencias pertenecientes al sistema de salud Northwell en Nueva York, Estados Unidos. Se incluyó a pacientes con COVID-19 (diagnosticados mediante RT-PCR) y que cumplieron con el criterio de diagnóstico de “tormenta de citoquinas”¹⁹. Se incluyeron 3098 pacientes que fueron sub-divididos en cinco grupos que recibieron tratamiento con inmunomoduladores (esteroides [724], esteroides + tocilizumab [304], esteroides + anakinra [468], tocilizumab solamente [60], o anakinra solamente [37]), y un grupo que recibió METS (1505) (no recibieron tratamiento con inmunomoduladores, sin especificar que otros tipos de tratamiento recibieron). El desenlace primario de interés fue la ocurrencia de mortalidad hospitalaria.

Las características basales de los seis grupos presentaron diferencias significativas según: edad ($p < 0.0001$), sexo ($p = 0.0056$), raza ($p = 0.0297$), tipo de aseguramiento (< 0.0001), número de comorbilidades ($p < 0.0001$), presencia de asma ($p = 0.0067$), hipertensión ($p = 0.0059$), cáncer ($p = 0.0066$), enfermedad pulmonar intersticial ($p < 0.0001$), necesidad de ventilación mecánica invasiva ($p = 0.0017$), niveles de proteína C reactiva ($p < 0.0001$), dímero D ($p = 0.0023$), ferritina sérica ($p = 0.0014$), hemoglobina ($p < 0.0001$), índice neutrófilo/linfocito ($p < 0.0001$), sodio sérico ($p < 0.0001$), aminotransferasa de aspartato ($p < 0.0001$), y tasa de filtración glomerular estimada ($p = 0.0005$). El uso de tocilizumab y esteroides se asoció con una reducción del *hazard* de mortalidad hospitalaria en comparación con METS (HRa²⁰: 0.459; IC 95%: 0.399 – 0.622; $p < 0.0001$), sin embargo, el uso de tocilizumab solamente no redujo el *hazard* de mortalidad hospitalaria en comparación con METS (HRa: 0.718; IC 95%: 0.403–1.280; $p = 0.2615$).

Así, aunque los resultados de este estudio encuentran que el uso de tocilizumab más esteroides estuvieron asociados a un menor riesgo de muerte respecto al grupo METS, y que el grupo que solo recibió tocilizumab no difirió del grupo METS en el riesgo de muerte en los pacientes COVID-19, es menester tener en cuenta que las limitaciones del estudio no permiten una interpretación clara de los mismos. Tenemos entre las limitaciones, por ejemplo, el hecho que no se realizó una asignación aleatoria de los pacientes a los grupos de tratamiento, y que naturalmente, como es propio de los diseños observacionales, no haya habido cegamiento de los pacientes o de los médicos tratantes que participaron del estudio. Estas limitaciones no permiten poder atribuir cualquier resultado a ninguno de los tratamientos. Por ejemplo, existieron diferencias

¹⁹ Definida como tener parámetros alterados de los siguientes marcadores inflamatorios: ferritina $> 700\text{ng/mL}$, proteína C reactiva $> 30\text{mg/dL}$, o deshidrogenasa láctica $> 300\text{U/L}$.

²⁰ Ajustado por edad, sexo, raza, tipo de aseguramiento, estado de fumador, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, enfermedad renal, hemodiálisis, enfermedad del hígado, cáncer, presencia de enfermedad autoinmune, número de comorbilidades, niveles de proteína C reactiva, ferritina, dímero D, hemoglobina, conteo de plaquetas, sodio sérico, transaminasas séricas, índice neutrófilo/leucocito, uso de ventilación mecánica invasiva y uso de vasopresores.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

significativas en características basales demográficas, clínicas y de laboratorio entre los diferentes grupos de tratamiento, lo que dificulta la comparabilidad de los mismos y un alto riesgo de sesgo de selección y efecto no controlado de variables confusoras. Además, existió un desbalance en el número de pacientes asignados a cada uno de los grupos de tratamiento, por ejemplo, en el grupo de tratamiento con tocilizumab se incluyeron 60 pacientes, mientras en el grupo de tratamiento con METS hubo 1505 pacientes, siendo estas diferencias de tamaño de muestra muy amplias para ser comparables. Con todo ello, los resultados deben interpretarse con cautela y esperar los que provengan de ensayos clínicos aleatorizados para poder formar opinión técnica consistente acerca del uso clínico del tocilizumab en pacientes COVID-19.

Kim et al. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis of confounder-adjusted 20212 hospitalized patients. Publicada el 19 de junio de 2020 (Kim et al. 2020).

Se trata de una revisión sistemática y meta-análisis en red publicado como preimpresión que tuvo por objetivo evaluar y comparar la eficacia y seguridad del uso de distintos fármacos (incluido tocilizumab) para el tratamiento de la COVID-19, y además formular una guía basada en evidencia con ayuda de la herramienta Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) para la gradación de la evidencia seleccionada. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura publicada hasta el 9 de junio de 2020 en las bases de datos de PubMed, Google Scholar, MEDLINE, la Librería Cochrane, medRxiv, Social Science Research Network, WHO International Clinical Trials Registry Platform, y ClinicalTrials.gov. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), así como estudios observacionales que utilizaron técnicas de ajuste por variables confusoras relevantes, a través de métodos como propensity score matching (PSM), inverse probability treatment weighting (IPTW), o modelos ajustados de regresión, asimismo, se incluyó estudios observacionales con características basales similares entre los grupos de tratamiento y control. No se incluyó restricciones de idioma en la búsqueda de la evidencia.

Según el estudio, no se identificaron ECAs, pero sí estudios observacionales (sin especificar cuantos estudios, ni qué estudios) que evaluaron el uso de tocilizumab en pacientes con la COVID-19. Con base en el meta-análisis de los estudios seleccionados se reportó que el uso de tocilizumab redujo significativamente la mortalidad en pacientes hospitalizados (no en una unidad de cuidados intensivos [UCI]) con COVID-19 moderado a severo, en comparación con el grupo control (sin especificar qué tratamientos recibió el grupo control) (OR 0.31; IC 95%: 0.18 - 0.54; valor de p no reportado). Además, se reportó que el uso de tocilizumab redujo la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 hospitalizados en UCI (OR 0.67; IC 95%: 0.50 - 0.91; valor de p no reportado) en comparación con el grupo control (sin especificar qué tratamientos recibió el grupo control).

Es importante mencionar que este estudio no referenció los documentos seleccionados para ser incluidos el meta-análisis, por lo que no fue posible profundizar en los detalles de los mismos para realizar un análisis objetivo de los resultados. En ese sentido, no es posible tomar en cuenta los resultados de este estudio en el análisis de la evidencia del

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

presente reporte breve, hasta que la publicación termine su proceso de evaluación por pares y sea publicado y/o se actualice la versión publicada preliminarmente en medRxiv incluyendo esta vez las referencias de los estudios incluidos, siendo que además se trataron solo de estudios observacionales, lo que impone una limitación seria adicional a la calidad de la evidencia que pueda surgir de esta revisión sistemática.

ANÁLISIS

A la fecha 28 de junio de 2020, no se cuenta con evidencia proveniente de ECA que permitan la evaluación de la seguridad y eficacia de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con la COVID-19. Los nuevos estudios publicados desde la última actualización de este reporte breve corresponden a dos estudios observacionales revisados por pares, además de un meta-análisis en red y un estudio observacional preimpresos, que compararon los desenlaces de pacientes tratados con tocilizumab versus METS. Dos de los estudios (un estudio observacional con revisión par y el meta-análisis en red preimpreso) reportaron una reducción de la mortalidad asociada al uso de tocilizumab en comparación con METS (Guaraldi et al. 2020, Kim et al. 2020); mientras los otros dos estudios observacionales incluidos en la evaluación reportaron similares tasas de mortalidad en ambos grupos de tratamiento (Narain et al. 2020, Rojas-Marte et al. 2020). Todos estos estudios presentaron limitaciones propias de su diseño, mencionadas ampliamente en versiones previas de este reporte breve, como la falta de aleatorización a los grupos de tratamiento con tocilizumab o METS, y la ausencia de cegamiento. Estas características reducen la validez interna de los estudios y no permiten concluir que los resultados reportados se deban directamente al uso de tocilizumab. En el caso del meta-análisis en red incluido en la evaluación (Kim et al. 2020), este no referenció los estudios incluidos para su análisis; por lo tanto, estos resultados deben tomarse con suma precaución y su utilización como información para la toma de decisiones es muy limitada.

Solo los dos estudios reportaron desenlaces de seguridad. Uno de ellos corresponde a un estudio observacional en cuatro centros de salud italianos, que reportó una mayor tasa de infecciones en el grupo de tratamiento con tocilizumab en comparación con METS (13% vs. 4%; $p < 0.0001$) (Guaraldi et al. 2020). Por otro lado, un estudio observacional unicéntrico reportó menores tasas de bacteriemias en el grupo de tratamiento con tocilizumab en comparación con METS (12.5% vs. 23.7%; $p = 0.04$) (Rojas-Marte et al. 2020). Estos hallazgos resultan contradictorios, sin embargo, esto podría deberse a las limitaciones inherentes al diseño observacional de estos estudios (falta de aleatorización y cegamiento), que no permiten una evaluación adecuada de variables confusoras no medidas y/o no consideradas en el análisis. De igual manera, en ambos estudios los grupos de tratamiento presentaron diferencias significativas en características basales; lo que dificulta la comparabilidad de los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS. Pese a las limitaciones de estos estudios, y en línea con versiones previas de este reporte breve, existe la posibilidad que el uso de tocilizumab esté asociada a mayores tasas de infecciones en pacientes con COVID-19. En ese sentido, en ausencia de resultados provenientes de ECA, el uso de tocilizumab podría

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

poner en riesgo de desarrollo de infecciones en pacientes con COVID-19 tratados con este medicamento.

Vale recalcar que en su comunicado de prensa n° 600, la Agencia de Medicamentos Italiana (AIFA), manifestó que un ensayo clínico de fase III realizado con la colaboración de 24 centros de salud italianos, fue detenido cuando apenas había reclutado a un tercio (126 pacientes) del total de la muestra programada. Esto se dio a raíz de los resultados de un análisis interino de 123 pacientes (tres pacientes retiraron su consentimiento de participación) que reportó que no hubieron diferencias estadísticamente significativas (IC al 95% y valores de p no reportados) en las tasas de reducción de síntomas respiratorios severos (28.3% vs. 27.0%), número de ingresos a la UCI (10.0% vs. 7.9%) y el número de muertes (3.3% vs. 3.2%) entre los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS, respectivamente (Agenzia Italiana del Farmaco 2020). AIFA manifestó además que los resultados de este estudio, el primer ECA finalizado que reporta los resultados del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19, serán publicados próximamente en una revista científica. Dicha información permitirá una aproximación más objetiva de la eficacia y seguridad de este medicamento. De igual manera, continuamos a la expectativa de la publicación de resultados de los otros 24 ECA registrados en las páginas web del National Institutes of Health de los Estados Unidos o del Chinese Clinical Trial Registry que evalúan la eficacia y seguridad comparativa de tocilizumab.

CONCLUSIÓN (VERSIÓN 28 DE JUNIO DE 2020)

- A la fecha (28 de junio de 2020) no se dispone de información proveniente de ECA sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. La evidencia útil para la evaluación del uso del medicamento se limita a tres estudios observacionales con resultados contradictorios y que, por su naturaleza, no permiten concluir que existe una relación causa-efecto entre el uso de tocilizumab y los resultados reportados por estos estudios.
- En línea con lo señalado en versiones previas de este reporte breve, un estudio multicéntrico reportó un incremento significativo de infecciones asociado al uso de tocilizumab en pacientes con la COVID-19 en comparación con METS. Por lo tanto, existe la posibilidad que el uso de tocilizumab incremente el riesgo de infecciones en pacientes con la COVID-19.
- Aún estamos a la espera de la publicación científica del ECA reportado por la AIFA. Resaltamos que este estudio fue detenido luego de un análisis interino; el cual no mostró beneficios del uso de tocilizumab, en comparación con METS, en cuanto a tasas de reducción de síntomas respiratorios severos, número de ingresos a la UCI y número de muertes. Los resultados de este estudio, y de los otros 24 estudios en curso registrados a la fecha en Clinicaltrials.gov y el Chinese Clinical Trials Registry permitirán tener una mejor aproximación a la eficacia y seguridad del uso del medicamento en pacientes con COVID-19.
- Teniendo en cuenta que la evidencia disponible a la fecha (28 de junio de 2020) solo corresponde a estudios observacionales con serias limitaciones

REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

metodológicas y ante la ausencia de resultados de ECAs, el IETSI mantiene su posición respecto a que no se puede sustentar técnicamente el uso de tocilizumab en pacientes con la COVID-19. Los resultados de los estudios observacionales publicados deben ser considerados estrictamente como evidencia preliminar; siendo necesaria su confirmación a través de los resultados de los ECA registrados, tan pronto se cuente con esta información.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agenzia Italiana del Farmaco. 2020. Comunicato n. 600 - Covid-19: studio randomizzato italiano, nessun beneficio dal tocilizumab Rome, Italy: AIFA.
- Guaraldi, Giovanni, Marianna Meschiari, Alessandro Cozzi-Lepri, Jovana Milic, Roberto Tonelli, Marianna Menozzi, Erica Franceschini, Gianluca Cuomo, Gabriella Orlando, Vanni Borghi, Antonella Santoro, Margherita Di Gaetano, Cinzia Puzzolante, Federica Carli, Andrea Bedini, Luca Corradi, Riccardo Fantini, Ivana Castaniere, Luca Tabbì, Massimo Girardis, Sara Tedeschi, Maddalena Giannella, Michele Bartoletti, Renato Pascale, Giovanni Dolci, Lucio Brugioni, Antonello Pietrangelo, Andrea Cossarizza, Federico Pea, Enrico Clini, Carlo Salvarani, Marco Massari, Pier Luigi Viale, and Cristina Mussini. 2020. "Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study." *The Lancet Rheumatology*. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
- Kim, Min Seo, Min Ho An, Won Jun Kim, and Tae-Ho Hwang. 2020. "Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis of confounder-adjusted 20212 hospitalized patients." *medRxiv*:2020.06.15.20132407. doi: 10.1101/2020.06.15.20132407.
- Narain, Sonali, Dimitre Stefanov, Alice S. Chau, Andrew G. Weber, Galina S. Marder, Blanka Kaplan, Prashant Malhotra, Ona Bloom, Audrey Liu, Martin Lesser, and Negin Hajizadeh. 2020. "Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for COVID-19 'Cytokine Storm': A Retrospective Observational Cohort Study." *medRxiv*:2020.06.16.20126714. doi: 10.1101/2020.06.16.20126714.
- Rojas-Marte, G. R., M. Khalid, O. Mukhtar, A. T. Hashmi, M. A. Waheed, S. Ehrlich, A. Aslam, S. Siddiqui, C. Agarwal, Y. Malyshev, C. Henriquez-Felipe, D. Sharma, S. Sharma, N. Chukwuka, D. C. Rodriguez, S. Alliu, J. Le, and J. Shani. 2020. "Outcomes in Patients with Severe COVID-19 Disease Treated with Tocilizumab - A Case- Controlled Study." *Qjm*. doi: 10.1093/qjmed/hcaa206.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

ACTUALIZACIÓN AL 21 DE JUNIO DE 2020

Actualmente, existe una búsqueda constante para identificar un medicamento eficaz y seguro que impacte en desenlaces clínicos relevantes en pacientes con COVID-19. El 19 de mayo de 2020 el IETSI publicó un reporte breve de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con COVID-19, en el cuál se concluye que debido a que los estudios disponibles a la fecha están aún en fase preliminar y ante la ausencia proveniente de ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes con COVID-19, no es posible sustentar una recomendación a favor del uso de tocilizumab en estos pacientes. Sin embargo, desde la fecha del último reporte se han publicado nuevos estudios referentes al uso de este medicamento. En ese sentido, con el objetivo de disponer de una revisión actualizada en relación a este tema, el IETSI ha llevado a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el fin de identificar nuevas publicaciones científicas que hayan sido publicadas -en las respectivas bases de datos- entre el 19 de mayo y el 21 de junio de 2020.

En esta actualización se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales publicados en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Embase (<https://www.embase.com/>). Además, se utilizó una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de publicaciones relevantes. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), la Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>) y la U.S. Food and Drug Administration (FDA) (<https://www.fda.gov/>). Finalmente, se buscaron resultados de estudios aún no publicados, en los repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org). Se realizó la búsqueda el día 21 de junio de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (tocilizumab[Supplementary Concept] OR tocilizumab[tiab] OR Actemra[tiab] OR atlizumab[tiab] OR roactemra[tiab]). La estrategia de búsqueda en Embase incluyó los términos: ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR (novel AND ('coronavirus'/exp OR coronavirus)) OR 'sars cov 2' OR 'sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19') AND ('tocilizumab' OR 'tocilizumab'/exp OR tocilizumab OR 'actemra' OR 'actemra'/exp OR actemra OR 'atlizumab' OR 'atlizumab'/exp OR atlizumab OR 'roactemra' OR 'roactemra'/exp OR roactemra). Asimismo, la estrategia de búsqueda en medRxiv y bioRxiv fue: (tocilizumab) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

A la fecha no se disponen de ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad del medicamento en este grupo de pacientes. Para este reporte breve, se identificaron siete estudios observacionales (3 de ellos en pre-impresión) sobre el uso de tocilizumab en pacientes con la COVID-19. Recientemente, la Agencia de Medicamentos Italiana (AIFA), ha comunicado que los resultados del análisis interino de un ensayo clínico realizado en este país referente al uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 serán próximamente publicados en una revista científica. También han declarado que, con base en los resultados de este estudio (ausencia de efecto en lograr reducción de síntomas respiratorios severos, y en el número de ingresos a unidad de cuidados intensivos o número de muertes, en comparación con la mejor terapia de soporte), se ha decidido detenerlo. Adicionalmente, en la página web del National Institutes of Health de los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) se identificaron 57 estudios registrados (21 de ellos, ensayos clínicos fase III o fase IV, nueve ensayos clínicos nuevos en comparación al último reporte breve publicado de fecha 19 de mayo de 2020) sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. De igual manera, en la página web de Chinese Clinical Trial Registry se identificaron otros 3 ensayos clínicos registrados. A continuación, se describe la evidencia seleccionada:

Estudios observacionales publicados en revistas científicas con revisión por pares:

Quartuccio et al. 2020. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: Results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. Publicado el 20 de mayo de 2020 (Quartuccio et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en 111 pacientes que fueron admitidos para hospitalización debido a neumonía por COVID-19 en un centro de salud en Udine, Italia, y que fueron reclutados entre el 29 de febrero y 6 de abril de 2020. Se dividió a los pacientes en dos grupos: 42 casos severos con Interleucina 6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR) elevados, sometidos a tratamiento con tocilizumab (administrada en una sola infusión intravenosa en una dosis de 8 mg/kg), y 69 pacientes pertenecientes al grupo tratado con la mejor terapia de soporte (METS) (hidroxicloroquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir y/o glucocorticoides). Los pacientes fueron diagnosticados con COVID-19 mediante la prueba de reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés).

En cuanto a las características basales de la muestra, los promedios de edad en los grupos tratados con tocilizumab y METS fueron de 62.4 ± 11.8 y 56.2 ± 14.2 respectivamente ($p=0.02$). Asimismo, el porcentaje de varones en ambos grupos fue de 78.6% y 63.8% respectivamente ($p=0.1$). Al momento de la admisión hospitalaria, el grupo tratado con tocilizumab tuvo mayores niveles de IL-6 [pg/mL, media (RIC)] [63.5 (37.25–135.5) vs 18.5 (10.25–33); $p < 0.0001$] y PCR [mg/L, media (RIC)] [79.05 (47.8–186.22) vs 24.1 (7.3–72.6); $p < 0.0001$] que el grupo tratado con METS. Asimismo, se detectó mayores niveles de neutrófilos y menores niveles de linfocitos en el grupo de tratamiento con tocilizumab que en el grupo tratado con METS ($p=0.04$ y $p=0.001$ respectivamente).

REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

En el grupo tratado con tocilizumab, se reportaron: 26 pacientes (62%) que requirieron ventilación mecánica, cuatro pacientes (9.5%) fallecieron y 18 pacientes (42.8%) presentaron infecciones bacterianas. En el grupo METS no se reportaron muertes ni complicaciones por bacterias.

Así, en base a los resultados de este estudio observacional, existió una mayor tasa de complicaciones (necesidad de ventilación mecánica), mortalidad e infecciones bacterianas en el grupo tratado con tocilizumab, en comparación con el grupo que recibió METS (que no reportó ninguno de estos eventos). Algunas limitaciones son de notar, como son la ausencia de aleatorización, de cegamiento, lo que lleva a la imposibilidad de establecer relaciones causales entre intervención y desenlace. Otra limitación de este estudio observacional es que los grupos evaluados (tocilizumab vs. METS) presentaron diferencias significativas en características basales como la edad, niveles de IL-6, PCR, neutrófilos y linfocitos entre ambos grupos de tratamiento, por lo cual, los resultados en estos grupos no serían comparables, pues el desbalance de estas características podría influir en los resultados.

Colaneri et al. 2020. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). Publicado el 09 de mayo de 2020 (Colaneri et al. 2020).

Estudio observacional retrospectivo realizado con el objetivo de evaluar la efectividad del uso de tocilizumab sobre los desenlaces: admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y tasa de mortalidad a los siete días de hospitalización en pacientes severos con neumonía por COVID-19. Se realizó un análisis de puntaje de propensión para tratar de hacer comparables un grupo de pacientes sometidos a tratamiento con tocilizumab (además de METS) con otro grupo de pacientes sometidos a METS solamente (definida como una combinación de hidroxiclороquina, azitromicina, una dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular y metilprednisolona). Los pacientes con COVID-19 fueron diagnosticados mediante RT-PCR. El estudio fue llevado a cabo en un policlínico en Pavia, Italia, y se realizó el reclutamiento de pacientes entre el 14 de marzo hasta el 27 de marzo de 2020. Se administró tocilizumab a 21 pacientes en una dosis endovenosa de 8 mg/kg (máximo de 800 mg por dosis). De no reportarse efectos adversos luego de la primera dosis, se repitió la dosis luego de 12 horas. Los criterios para realizar la administración de tocilizumab fueron: proteína C reactiva (PCR) > 5 mg/dl, procalcitonina < 0.5 ng/mL, %, o cociente PaO₂/FiO₂ < 300 y alanina aminotransferasa < 500 U/L. La METS fue administrada en 91 pacientes.

Se incluyó un total de 112 pacientes (82 varones), con edad media de 63.55 años. No se detectaron eventos adversos en el grupo tratado con tocilizumab ni en el grupo tratado con METS. Luego del análisis de propensión (48 pares de pacientes comparables), los autores reportaron que el tratamiento con tocilizumab no redujo las admisiones a UCI (OR 0.11; IC 95%: 0.00-3.38; p=0.22), ni la tasa de mortalidad a los 7 días (OR 0.78; IC 95%: 0.06-9.34; p=0.84), en comparación con METS.

Así, con base en este estudio observacional, en ninguno de los grupos evaluados (tocilizumab o METS) se reportaron eventos adversos. Asimismo, se reportaron tasas similares de admisiones a UCI y mortalidad a los siete días en pacientes con COVID-19 tratados con tocilizumab en comparación con METS. Algunas limitaciones de este estudio son que es un estudio mono-céntrico y de tamaño de muestra pequeño,

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

asimismo, el tamaño de las sub-muestras evaluadas difiere ampliamente entre los grupos tratados con tocilizumab y METS (21 vs. 91 pacientes). Además, el uso de análisis de puntaje de propensión, si bien intenta balancear a los grupos evaluados en base a las características basales medidas y comparables entre ambos grupos, este no puede controlar la influencia de variables confusoras que no fueron medidas.

Capra et al. 2020. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. Publicado el 13 de mayo de 2020 (Capra et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado con la información de 85 pacientes consecutivos con falla respiratoria y neumonía por COVID-19 (diagnosticados mediante RT-PCR) atendidos en un hospital de Italia, sin necesidad de ventilación mecánica. Los pacientes debían cumplir con al menos uno de los siguientes criterios para ser incluidos en el estudio: tasa respiratoria ≥ 30 ciclos por minuto, o saturación de oxígeno $\leq 93\%$, o cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg. Los pacientes admitidos en el hospital antes del 13 de marzo de 2020 ($n=23$) fueron tratados con METS (hidroxicloroquina, lopinavir y ritonavir), mientras que a los pacientes atendidos después de esa fecha se les administró además de METS, tocilizumab ($n=62$). En 33 pacientes, tocilizumab se administró de forma intravenosa (400 mg) en una sola dosis, y 27 la recibieron de forma subcutánea (324 mg) en una sola dosis, dentro de los primeros cuatro días de admitidos. El desenlace de interés primario fue la tasa de sobrevivencia en los pacientes tratados con tocilizumab y METS.

No se reportaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a características demográficas, clínicas y comorbilidades en los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS. Se reportó que los pacientes que recibieron tratamiento con tocilizumab mostraron una reducción del riesgo instantáneo de mortalidad (HR para la muerte de 0.035; CI 95%: 0.004-0.347; $p=0.004$), ajustado en base al sexo, edad, presencia de comorbilidades y nivel de PCR plasmático al momento de la admisión. Dos de 62 (8%) pacientes en el grupo tratado con tocilizumab y 11 de 23 (57.9%) en el grupo METS fallecieron ($p=0.0001$). El 92% de los pacientes del grupo tratado con tocilizumab y 42.1% de los pacientes tratados con METS fueron dados de alta en un promedio de 12.5 días. En los pacientes que permanecieron hospitalizados, se reportó mejora de la función respiratoria en 64.8% de pacientes del grupo tratado con tocilizumab, mientras el 100% (4 pacientes) de pacientes en el grupo METS requirieron de ventilación mecánica; comparado con el 27% del grupo tratado con tocilizumab (10 pacientes) ($p=0.003$). Además, no se reportaron eventos de infecciones en ninguno de los grupos de estudio.

Así, los resultados de este estudio observacional reportan una asociación entre el menor riesgo de muerte y el uso de tocilizumab, en comparación al uso de METS. Pese a estos resultados, las limitaciones propias del diseño de los estudios observacionales, como la no asignación aleatoria a los grupos de tratamiento, la falta de control sobre la intervención, y ausencia de cegamiento, no permiten atribuir causalmente este efecto al tratamiento con tocilizumab. Además, como en toda nueva enfermedad, se debe tener en cuenta la curva de aprendizaje con respecto al manejo de la misma (independientemente de los fármacos administrados), por lo que los protocolos y parámetros de atención de los pacientes tratados antes del 13 de marzo de 2020 (grupo

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

METS), pueden haber diferido de los del grupo posterior a esta fecha (grupo tocilizumab) con base en la experiencia, avances en los estudios, y actualizaciones en las recomendaciones de las guías de práctica clínica, lo que puede haber tenido algún impacto en los resultados de este estudio al introducirse un sesgo de desarrollo (o *performance*).

Campochiaro et al. 2020. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single centre retrospective cohort study. Publicado el 22 de mayo de 2020 (Campochiaro et al. 2020).

Estudio observacional retrospectivo realizado en 65 pacientes con diagnóstico de COVID-19 (mediante RT-PCR) con signos de hiper-inflamación ($PCR \geq 100 \text{ mg/L}^{21}$ o ferritina $\geq 900 \text{ ng/mL}^{22}$, en presencia de lactasa deshidrogenasa elevada [LDH, $> 220 \text{ U/L}$]), sin ingreso a la UCI, atendidos en un hospital de Milán, Italia. Además, el paciente debía cumplir con lo siguiente: saturación de oxígeno $\leq 92\%$, o cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$. Se comparó a los pacientes que recibieron METS (Hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, ceftriaxona, azitromicina, enoxaparina) junto con administración intravenosa de tocilizumab, con un grupo de pacientes que recibió METS solamente. Se realizó un seguimiento de la eficacia y seguridad del medicamento hasta 28 días después de su administración. Se administró tocilizumab endovenoso en una única dosis de 400 mg. En caso de empeoramiento de la función respiratoria luego de 24 horas de la primera administración, se administró una segunda dosis. Los desenlaces de interés fueron: sobrevida global y mejoría clínica del paciente bajo tratamiento (definida como alta hospitalaria o disminución de al menos dos puntos al valor basal de una escala ordinal de seis categorías²³ sobre el estado clínico del paciente a los 28 días de seguimiento). Los principales eventos adversos evaluados fueron: infecciones bacterianas o fúngicas, elevación de marcadores inflamatorios, presencia de trombosis pulmonar y neumotórax.

De los 65 pacientes evaluados, 32 fueron tratados con tocilizumab. En la evaluación basal, no se reportaron diferencias significativas de las características demográficas, marcadores de falla respiratoria, repuesta inflamatoria y presencia de comorbilidades entre los grupos de tratamiento. Al ingreso, todos los pacientes se encontraban recibiendo oxígeno de alto flujo y la mayoría (78% de los pacientes del grupo tratado con tocilizumab y 61% de los pacientes en el grupo METS) recibió ventilación no invasiva. A los 28 días de evaluación post-tratamiento, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con tocilizumab y METS en la proporción de pacientes que recibieron el alta hospitalaria (63% vs. 48%; $p=0.32$), pacientes que presentaron mejoría clínica (69% vs. 61%; $p=0.61$) y tasas de mortalidad (16% vs. 33%; $p=0.15$). Se reportó eventos adversos serios en 8 (25%) pacientes del grupo tratado con tocilizumab y 9 (27%) pacientes del grupo tratado con METS, aunque

²¹ Valor normal $< 6 \text{ mg/L}$

²² Valor normal $< 400 \text{ ng/mL}$

²³ La escala consideró las siguientes categorías para evaluar el estado clínico del paciente: 1) alta del paciente, 2) hospitalización sin suplementación de oxígeno, 3) hospitalización con suplementación de oxígeno de bajo flujo ($\text{FiO}_2 < 40\%$), 4) hospitalización que requiere alto flujo de suplementación de oxígeno ($\text{FiO}_2 \geq 40\%$), 5) hospitalización que requiere ventilación no invasiva u oxigenación membrana extra-corpórea, y 6) muerte.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

sin especificar qué se consideró como eventos adversos serios ($p=0.85$). Se identificó bacteriemia en cuatro pacientes (13%) del grupo tratado con tocilizumab, en comparación con cuatro pacientes el grupo tratado con METS (12%) ($p=0.99$). En cinco pacientes (16%) del grupo tratado con tocilizumab se identificó neutropenia transitoria, el grupo que recibió METS no presentó (0/33) este evento en ningún paciente ($p=0.024$). No hubo diferencias significativas en las tasas de trombosis pulmonar en los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS (6% vs. 9%; $p=0.99$).

Así, los resultados de este estudio reportaron similares tasas de altas hospitalarias, mejoría clínica y mortalidad a los 28 días de seguimiento entre los grupos de pacientes tratados con tocilizumab y METS. Además, se reportó un incremento significativo de neutropenia transitoria en el grupo tratado con tocilizumab, en comparación con el grupo tratado con METS. Asimismo, se reportaron tasas similares de eventos adversos, y bacteriemias entre ambos grupos de tratamiento (tocilizumab vs. METS). Similarmente, como en los estudios anteriores, la naturaleza observacional de este estudio limita su capacidad de controlar sesgos y el efecto de variables de confusión por lo que sus resultados deben ser interpretados con precaución.

Estudios observacionales publicados en repositorios de pre-impresiones:

Rossi et al. 2020. Effect of tocilizumab in hospitalized 2 patients with severe pneumonia 3 COVID-19: a cohort study. Publicado el 09 de junio de 2020 (Rossi et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, realizado con el objetivo de evaluar la efectividad del uso de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (diagnosticado mediante RT-PCR). Se administró una dosis única de tocilizumab de 400mg en pacientes hospitalizados por casos severos de COVID-19 (se definió severidad como: saturación de oxígeno $\leq 96\%$, y soporte de oxígeno $\geq 6L/min$ por más de 6 horas). Los pacientes con esta condición, y que no recibieron tratamiento de tocilizumab, se les administró METS (sin especificar qué medicamentos recibieron estos pacientes). El desenlace primario de interés fue una combinación de la mortalidad por todas las causas y la necesidad de ventilación mecánica. El seguimiento de los pacientes se realizó por un máximo de 28 días.

De 246 pacientes incluidos en el estudio, 106 fueron tratados con tocilizumab y 140 fueron tratados con METS. La edad promedio de los pacientes fue de 67.6 ± 15.3 , y 95 (38.5%) fueron mujeres. Un 42.7% de los pacientes presentaron el desenlace de interés, con 71 muertes (28.9%) en los 28 días de seguimiento. Se realizó un análisis de puntaje de propensión para emparejar a un grupo de 84 pares de pacientes comparables (luego del emparejamiento no se detectaron diferencias significativas en las características basales de los grupos tocilizumab y METS, excepto para uso de macrólidos [89.3% vs. 76.2%; $p=0.03$] y uso de lopinavir/ritonavir [1.2% vs. 9.5%; 0.03] respectivamente). En la cohorte emparejada, tocilizumab estuvo asociado a una menor ocurrencia del desenlace primario (mortalidad por todas las causas y necesidad de ventilación mecánica) (HR=0.49; IC 95%: 0.3-0.81; $p=0.005$) y a una menor ocurrencia de muerte por todas las causas en un periodo de seguimiento de 28 días (HR=0.42; IC 95: 0.22-0.82; $p=0.008$). Mediante un modelo de regresión de Cox múltiple, con los datos de los

REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

246 pacientes, se observó una menor probabilidad de ocurrencia del desenlace primario del estudio (mortalidad y necesidad de ventilación mecánica debido a COVID-19) en el grupo tratado con tocilizumab (HRa=0.26; IC 95%: 0.135-0.51, p=0.0001).

Así, los resultados publicados en la pre-impresión de este estudio observacional retrospectivo sugieren que el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 en un periodo de 28 días de seguimiento estuvo relacionado con una menor ocurrencia del desenlace compuesto de muerte por cualquier causa y la necesidad de ventilación mecánica combinadas, así como también a una menor ocurrencia de muertes por todas las causas, en comparación con el grupo tratado con METS. Estos resultados, deben ser interpretados a la luz de las limitaciones del estudio, entre las que resaltan las propias del diseño observacional, como la falta de aleatorización de los participantes a los grupos de tratamiento con tocilizumab o METS, y ausencia de cegamiento en la asignación del tratamiento. Por otro lado, a pesar de que se utilizó análisis de puntajes por propensión para la balancear la comparabilidad de los grupos tocilizumab y METS, algunas características relacionadas al uso de ciertos medicamentos (macrólidos y lopinavir/ritonavir) no presentaron dicho balance en los grupos emparejados, asimismo, el uso de esta técnica estadística no controla la influencia de variables confusoras que no fueron tomadas en cuenta en la medición. Con todo esto, no es posible atribuir los resultados al uso de tocilizumab. Sumado a ello, este estudio no ha pasado aún un proceso formal de revisión por pares para su publicación.

Moreno Garcia et al. 2020. Tocilizumab is associated with reduced risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. Publicado el 05 de junio de 2020 (Moreno Garcia et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en 171 pacientes con COVID-19 (diagnosticados con RT-PCR) que no calificaron para ser ingresados a UCI dentro de las 24 horas de su admisión hospitalaria. Los pacientes fueron atendidos en el hospital de Barcelona, España entre el 19 de febrero y el 16 de abril de 2020. El criterio clínico para la administración de tocilizumab (400 mg/24h vía intravenosa, para pacientes ≤ 75 kg de peso y 600 mg/24h para pacientes con >75 de peso, con la posibilidad de repetir la dosis cada 12 horas por un máximo de tres dosis) fue la presencia de deterioro pulmonar (identificado a partir de radiografía de tórax), necesidad de oxígeno o parámetros inflamatorios elevados. A pesar de existir estos criterios, finalmente el médico tratante era quien tomaba la decisión de administrar (o no) el medicamento. El tratamiento estándar (tratamiento con METS) consistió en hidroxycloquina y lopinavir/ritonavir; y a partir del 18 de marzo de 2020, se administró además azitromicina. Asimismo, los pacientes con riesgo de trombosis recibieron adicionalmente, heparina de bajo peso molecular. El desenlace de interés primario fue la combinación de la ocurrencia de muerte (sin especificar si esta fue debido a COVID-19 o por todas las causas) o la necesidad de admisión a UCI (lo que ocurría primero). Del total de pacientes, 77 recibieron tocilizumab y 94 recibieron el tratamiento estándar. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS, excepto para presencia de fiebre (98.7% vs. 85%; p=0.002), radiografía de tórax sin alteraciones al momento de

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

la admisión (4% vs. 15%; $p=0.02$), necesidad de terapia con oxígeno el mismo día de la admisión (72.7% vs. 53.8%; $p=0.011$), nivel de PCR (9.7 ± 7.4 vs. 7.5 ± 5.7 ; $p=0.044$) y uso de esteroides antes de ingresar a UCI (50.6% vs. 27.7%; $p=0.002$). El grupo que recibió tocilizumab tuvo menos admisiones a UCI (10.3% vs. 27.6 %, $p=0.005$), menor necesidad de ventilación invasiva (0% vs. 13.8%; $p=0.001$) y menor cantidad de altas de UCI (22.3% vs. 6.5%; valor de p calculado= 0.004) que el grupo tratado con METS. El porcentaje de altas hospitalarias no tuvo diferencias significativas entre los grupos tratados con tocilizumab y METS (84.4% vs. 75.5%; $p=0.152$). En cuanto a mortalidad por todas las causas tampoco se presentaron diferencias entre los grupos tratados con tocilizumab y METS (10.3% vs. 18%; $p=0.156$).

Así, los resultados de este estudio sugieren una reducción en la probabilidad de ocurrencia de desenlaces subjetivos como admisiones a UCI, menor necesidad de ventilación invasiva, y menor cantidad de altas de UCI en el grupo tratado con tocilizumab en comparación con el grupo tratado con METS. Sin embargo, las tasas de mortalidad fueron similares entre los grupos tratados con tocilizumab y METS. En cuanto a las limitaciones del estudio, se puede mencionar la falta de aleatorización a los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS, ausencia de cegamiento, y consecuentemente imposibilidad de establecer relaciones de causa-efecto entre el uso de tocilizumab y los desenlaces evaluados. De igual manera, los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS no serían comparables debido a que presentaron diferencias significativas en algunas características basales, lo que sugiere un notable sesgo de selección. Además, este estudio está publicado como un documento de pre-impresión que no ha pasado todavía un proceso de revisión por pares.

Somers et al. 2020. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. Pre-impresión publicado el 03 de junio de 2020 (Somers et al. 2020).

Estudio observacional retrospectivo cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de tocilizumab en pacientes con ventilación mecánica debido a COVID-19 (pacientes diagnosticados mediante RT-PCR). Se reclutaron los pacientes en el periodo del 9 de marzo al 20 de abril de 2020. El desenlace primario del estudio fue la probabilidad de sobrevivencia post-intubación y un segundo desenlace evaluado fue el estado clínico del paciente a los 28 días de seguimiento, con base en una escala de seis valores²⁴. En el grupo de tratamiento con tocilizumab, se administró una dosis única de 8 mg/kg (máximo de 800 mg). Se consideró la inclusión de un grupo tratado con METS, quienes recibieron hidroxiquina (hasta el 26 de marzo, fecha en que se prohibió su uso para COVID-19 en el hospital), o remdesivir. También se consideró el uso de corticoesteroides a criterio de los médicos tratantes.

De los 154 pacientes con necesidad de ventilación mecánica incluidos en el estudio, 78 recibieron tocilizumab, y 76 pertenecieron al grupo tratado con METS. Los pacientes tratados con tocilizumab fueron más jóvenes que aquellos del grupo tratado con METS

²⁴ La escala consideró las siguientes categorías para evaluar el estado clínico del paciente: 1) alta del paciente, 2) hospitalización sin necesidad de ventilador y sin súper-infección, 3) hospitalización sin necesidad de ventilador y con súper-infección, 4) hospitalización con ventilación mecánica y sin súper-infección, 5) hospitalización con ventilación mecánica y súper-infección, y 6) muerte.

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

(media 55 ± 14.9 vs. 60 ± 14.5 años; $p=0.05$), además tuvieron menor proporción de pacientes con enfermedad pulmonar crónica (10% vs. 28%; $p=0.006$) (sin especificar como se valoró dicho riesgo). Se presentó un modelo de regresión de Cox ajustado por características demográficas, en el cual el tratamiento con tocilizumab no presentó diferencias significativas en el riesgo de muerte ($HR=0.54$; $IC95\%: 0.29 - 1.00$). La tasa de letalidad a los 28 días de seguimiento fue menor en el grupo tratado con tocilizumab, que en el grupo tratado con METS (18% vs. 36%; $p=0.01$). El uso de tocilizumab estuvo asociado con un incremento en la proporción de pacientes con súper-infección (54% vs. 26%; $p<0.001$).

Así, esta pre-impresión reportó una reducción en las tasas de letalidad a los 28 días de seguimiento asociada al uso de tocilizumab. Asimismo, el uso de tocilizumab se asoció con un incremento significativo de súper-infección. Sumado a que este estudio se encuentra aún en etapa de pre-impresión, se debe tener en cuenta algunas limitaciones adicionales, una de las principales es que el grupo de pacientes tratados con tocilizumab presentó un promedio de edad y una proporción de pacientes con enfermedad pulmonar crónica significativamente menores que el grupo de tratamiento con METS, lo que puede haber influido en los resultados del estudio a favor de tocilizumab en cuanto a la tasa de letalidad a los 28 días. Pese a esto, se reportó una tasa de infección mayor en el grupo que empleó tocilizumab. De igual forma, este estudio no escapa de las limitaciones inherentes a estudios con diseño observacional, como la ausencia de aleatorización, cegamiento, y la imposibilidad de establecer relaciones causales entre la intervención y desenlaces evaluados.

Otros documentos relevantes:

Organización Panamericana de la Salud. 2020. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Publicado el 16 de junio de 2020 (Organización Panamericana de la Salud 2020b).

Es un documento consolidado que reporta los resultados de una serie de revisiones rápidas respecto a la eficacia y seguridad de diferentes opciones terapéuticas para COVID-19 (a la fecha de publicación se han incluido revisiones rápidas de 24 opciones terapéuticas incluida tocilizumab). Para la elaboración del documento se llevaron a cabo búsquedas sistemáticas de la literatura publicada sobre el tema en las bases de datos de Medline, Embase y PubMed. Además, se tomó en cuenta una búsqueda en las listas de referencias de los artículos identificados y registros de ensayos clínicos (como clinicaltrials.gov), asimismo, se realizó una búsqueda en el repositorio de pre-impresiones medRxiv.

De relevancia para el presente documento, se muestra un meta-análisis de seis estudios observacionales (476 pacientes en el grupo de tratamiento con tocilizumab y 1275 en el grupo que no recibió este medicamento) que reportaron evidencia respecto al uso de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Los resultados no mostraron beneficio del uso de tocilizumab sobre la mortalidad de los pacientes tratados con este medicamento ($RR=1.78$; $IC 95\%: 0.55-5.73$).

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Asimismo, el documento señala que los estudios incluidos son preliminares y que se requiere urgentemente de ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con COVID-19 antes de recomendar o no su uso.

Organización Panamericana de la Salud. 2020. Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con coronavirus (COVID-19) en las américas. Publicado el 6 de abril de 2020 (Organización Panamericana de la Salud 2020a).

Se trata de una guía de práctica clínica (GPC) elaborada por un grupo de expertos bajo la coordinación técnico-metodológica de la Organización Panamericana de la Salud, con el objetivo de proveer recomendaciones para el manejo de pacientes adultos críticos con COVID-19 atendidos en la UCI. La población de interés estuvo constituida por pacientes adultos en estado crítico con sospecha diagnóstica o diagnosticados con COVID-19 (pacientes con necesidad de soporte ventilatorio, y/o vigilancia/manejo en la UCI, o pacientes que presenten las siguientes características: $FiO_2/PO_2 \leq 250$, o radiografía de tórax con infiltrado bilateral en parches y frecuencia respiratoria ≥ 30 , o saturación de oxígeno $\leq 90\%$). Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura publicada hasta el 19 de marzo de 2020 (no se reportaron las bases de datos en las cuáles se realizó la búsqueda). El documento empleó la metodología GRADE²⁵ para la evaluación de la evidencia y gradación de la fuerza de las recomendaciones. Además, se incluyó puntos de buena práctica clínica en base a la valoración por grupos de expertos.

De relevancia para el presente reporte breve, se señala como punto de buena práctica clínica en el manejo de pacientes con la COVID-19 en estado crítico que: “No existe evidencia de calidad para formular una recomendación sobre el uso de tocilizumab en pacientes adultos con COVID-19. La efectividad de estos medicamentos está siendo evaluada en diversos ensayos clínicos aleatorizados”, esto con base en los escasos reportes de caso publicados sobre el tema a la fecha de elaboración de la GPC.

Con base en esta GPC se puede mencionar que los expertos regionales de la OPS consideran que a la fecha de elaboración de la GPC no existía información suficiente para emitir recomendaciones a favor o en contra del uso de tocilizumab para el manejo de pacientes con COVID-19 en estado crítico. Además, estos enfatizan en la necesidad de contar con evidencia proveniente de ensayos clínicos para una adecuada evaluación de la eficacia y seguridad de este medicamento antes de considerar su uso.

Organización Mundial de la Salud. 2020. COVID-19: Informal consultation on the potential role of IL-6/IL-1 antagonists in the clinical management of COVID 19 infection. Publicado el 25 de marzo de 2020 (Organización Mundial de la Salud 2020a).

²⁵ El nivel de evidencia se categorizó en: alto, moderado, bajo y muy bajo, la gradación de la fuerza de recomendación fue categorizada en fuerte (cuando se recomienda hacer una determinada acción) y condicional (cuando se sugiere hacer una determinada acción)

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Se trata de un documento elaborado por la iniciativa R&D (Research and Development) Blueprint contra el COVID-19 bajo la coordinación de la OMS. El documento fue elaborado a partir de las opiniones de un grupo de expertos en base a la evaluación de evidencia con respecto al uso de antagonistas de la IL-6/IL-1 en el manejo clínico de la infección de COVID-19. El documento no señala los límites de las fechas de publicación empleados en la búsqueda de la información considerada.

El documento expone la revisión crítica de estudios observacionales y series de casos publicados a la fecha y concluye en que dada la evidencia muy limitada de los beneficios potenciales de los inhibidores de IL-6 (en general), el grupo acordó conformar un grupo de expertos para trabajar en un documento de antecedentes para describir la racionalidad y la justificación para la inclusión de las terapias en un ECA.

Con base en este documento, este grupo de expertos convocados por la OMS señalan que el uso de tocilizumab y otros inhibidores de IL-6 no tendrían aún justificación de uso incluso en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado, pese a que dentro del documento se menciona que tocilizumab ya habría sido aprobado por la FDA para su uso en un ensayo clínico de fase III, que estaba por iniciar al momento de la publicación de este documento.

Organización Mundial de la Salud. 2020. Clinical management of COVID-19. Publicado el 27 de mayo de 2020 (Organización Mundial de la Salud 2020b).

Es un documento fue elaborado un grupo de expertos internacionales convocados por la OMS como una actualización de la Guía interina titulada “Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected” (Organización Mundial de la Salud 2020c). En el documento se declara que debido al corto tiempo programado para su elaboración y amplio rango de temas que incluye en su contenido, no se realizó un proceso formal de gradación de recomendaciones mediante la metodología GRADE. Las recomendaciones se establecieron mediante consenso de expertos y se señaló la dirección y fuerza de las recomendaciones utilizando un sistema de símbolos de colores²⁶.

En el numeral 12 del documento “Antivirals, immunomodulators and other adjunctive therapies for COVID-19”, la OMS recomienda (con símbolo X de color rojo) no administrar una lista de medicamentos como tratamiento o profilaxis para COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico, dentro de la lista menciona a los inmunomoduladores como tocilizumab. La OMS sustenta dicha recomendación en que la naturaleza de la evidencia, a la fecha de la publicación, sobre el uso del medicamento era en su mayoría observacional, por lo que no se disponía de evidencia de alta calidad a favor de su uso. Además, la OMS menciona que se han descrito importantes efectos adversos debido al uso de tocilizumab como: infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza, hipertensión, incremento de alanina aminotransferasa, y reacciones adversas en el sitio de la infección.

²⁶ Un símbolo con un check de color verde denota una recomendación fuerte o una declaración de buena práctica a favor de la intervención. Un símbolo con una X de color rojo denota una recomendación o una declaración de buena práctica en contra de una intervención. Un signo de exclamación de color amarillo denota una recomendación condicional a favor de una intervención, o una recomendación donde un cuidado especial es requerido en su implementación.

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

Por tanto, según esta guía interina de la OMS, a la fecha de publicación (27 de mayo de 2020) no existían estudios de alta calidad a favor del uso de tocilizumab para pacientes con COVID-19. Debido a esto, esta institución no recomienda su administración como tratamiento, ni como profilaxis, en pacientes con COVID-19, a no ser que sea solo en el contexto de un ensayo clínico. Además, la OMS, señala la presencia de una serie de eventos adversos que se han reportado debido al uso del medicamento.

Ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov y el Chinese Clinical Trial Registry.

En la página web clinicaltrials.gov del NIH se identificaron nueve ensayos clínicos nuevos en comparación al último reporte breve publicado (de fecha 19 de mayo de 2020), haciendo un total de 21 ensayos clínicos fase III o fase IV registrados (National Institutes of Health 2020). Además, en la página web de Chinese Clinical Trial Registry, se identificaron otros 3 ensayos clínicos (Chinese Clinical Trial Registry 2020) que tienen como objetivo evaluar el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. A continuación se presenta una tabla resumen con las características de dichos estudios.

Código de registro	Estado	Población	Diseño de estudio	País
NCT04345445	No reclutando	COVID-19 (n=310)	Fase 3	Malasia
NCT04372186	No reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=379)	Fase 3	No especificado
NCT04320615	No reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=330)	Fase 3	Estados Unidos
NCT04377750	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=500)	Fase 4	Israel
NCT04356937	Reclutando	Infección por SARS-CoV-2 (n=300)	Fase 3	Estados Unidos
NCT04361032	No reclutando	Unidad de Cuidados Intensivos por COVID-19 (n=260)	Fase 3	Túnez
NCT04330638	Reclutando	COVID-19 (n=342)	Fase 3	Bélgica
NCT04381936	Reclutando	Síndrome Respiratorio Agudo Severo por COVID-19 (n=12000)	Fase 2 Fase 3	Reino Unido
NCT02735707	Reclutando	Neumonía adquirida en la comunidad, Influenza, COVID-19 (n=7100)	Fase 4	Australia
NCT04346693	No reclutando	COVID-19 (n=320)	Fase 3	Rusia
NCT04349410	Reclutando por invitación	COVID-19 (n=500)	Fase 2 Fase 3	Estados Unidos
NCT04412772	Reclutando	COVID-19 (n=300)	Fase 3	Estados Unidos

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

NCT04424056	No reclutando	COVID-19 (n=216)	Fase 3	Francia
NCT04409262	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=450)	Fase 3	No especificado
NCT04403685	Reclutando	COVID-19, Neumonía por COVID-19, Síndrome de tormenta de citoquinas (n=150)	Fase 3	Brasil
NCT04423042	No reclutando	COVID-19, Síndrome Respiratorio Agudo Severo por COVID-19 (n=30)	Fase 3	No especificado
NCT04361552	Retirado	COVID-19 (n=0)	Fase 3	Estados Unidos
NCT04380519	Reclutando	COVID-19 (n=372)	Fase 2 Fase 3	Rusia
NCT04359095	No reclutando	COVID-19 (n=1600)	Fase 2 Fase 3	Colombia
NCT04347031	No reclutando	COVID-19 (n=320)	Fase 2 Fase 3	Rusia
NCT04438980	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=72)	Fase 3	España
ChiCTR2000029765	Reclutando	Neumonía COVID-19 (n=188)	Fase 3	China
ChiCTR2000030196	No reclutando	Neumonía COVID-19 (n=60)	Fase 2	China
ChiCTR2000030894	Reclutando	Neumonía COVID-19 (n=150)	Fase 4	China

ANÁLISIS.

A la fecha 21 de junio de 2020, no existe evidencia publicada en bases de datos internacionales de ensayos clínicos aleatorizados que permitan evaluar la eficacia y seguridad del fármaco tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Desde la última versión de este reporte breve, se ha publicado siete estudios observacionales retrospectivos (tres de ellos correspondientes a pre-impresiones) que compararon los resultados de pacientes tratados con tocilizumab versus pacientes que recibieron otros medicamentos (hidroxicloroquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir, remdesivir, anticoagulantes de bajo peso molecular y/o glucocorticoides). Así, de forma similar a lo expuesto en versiones previas de este reporte breve, los resultados son contradictorios, siendo que algunos de los nuevos estudios observacionales identificados reportan una reducción significativa de las tasas de mortalidad en pacientes tratados con tocilizumab (tres estudios), y otros tres estudios reportan tasas de mortalidad sin diferencias entre los pacientes tratados con tocilizumab y aquellos sin este tratamiento. Cabe mencionar que todos estos estudios presentan limitaciones propias de su diseño observacional, como el alto riesgo de sesgos de selección, sesgo de información y de performance, lo que no permite discernir qué efectos pueden ser causalmente atribuidos al tocilizumab y qué efectos a otras características de las muestras, lo que explica además las contradicciones entre los resultados de los

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

diferentes estudios. Es por ello que se hace necesario esperar por los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados que se vienen realizando en diferentes países.

Los estudios incluidos en la presente actualización emplearon diferentes criterios para reportar la ocurrencia de eventos adversos y reportaron resultados contradictorios. Las diferencias en los criterios utilizados para el reporte de eventos adversos no permiten formular conclusiones, objetivamente, sobre el perfil de seguridad del medicamento en pacientes con COVID-19. Asimismo, se debe tener en cuenta que se ha reportado una mayor ocurrencia de neutropenias, bacteriemias, infecciones y súper infecciones en pacientes con la COVID-19 tratados con tocilizumab, en comparación con METS. Por lo tanto, en ausencia de evidencia de ensayos clínicos, no se puede garantizar la seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. De hecho, la evidencia de baja calidad al momento disponible obliga a tener que descartar que el uso de este medicamento incremente el riesgo de infecciones en el paciente en ausencia de cualquier beneficio en manejar el cuadro clínico específico al COVID-19.

La mayoría de estudios evaluados tuvieron tamaños de muestra pequeños, lo que puede disminuir la precisión de las estimaciones. De igual manera, se pudo identificar heterogeneidad en las características demográficas, clínicas y laboratoriales de las poblaciones evaluadas, tanto a nivel de poblaciones de los diferentes estudios, como a nivel de los subgrupos de tratamiento (tocilizumab y METS) dentro de cada estudio; lo que no permite una adecuada comparación entre los grupos. Asimismo, debido a su diseño observacional, estos estudios carecen de detalle en la información proporcionada, más aun teniendo en cuenta que tres de los estudios evaluados son pre-impresiones y no han pasado todavía por un proceso de revisión por pares. Algunos de los estudios observacionales evaluados aplicaron técnicas estadísticas para mejorar la comparabilidad, como el análisis de puntaje de propensión para emparejar a un grupo de pacientes sometidos a tratamiento con tocilizumab con aquellos en quienes no se administró esta terapia. Sin embargo, pese a que se utilicen estas técnicas para lograr un mayor nivel de homogeneidad entre los grupos, es difícil que estos estudios cumplan con las características de un ensayo clínico, que toman en cuenta la aleatorización de grupos de tratamiento, y un control exhaustivo de variables confusoras, así como del cumplimiento de los tratamientos administrados a los pacientes.

Además, los estudios evaluados difirieron en las definiciones de terapia estándar o de soporte (que involucraba el uso de diferentes medicamentos) así como la intervención (que generalmente agregaba tocilizumab a la terapia estándar), lo que puede generar un sesgo de selección que no permite discernir qué resultados pueden ser atribuidos causalmente a la intervención. Por ejemplo, el estudio de Capra et al. reportó una reducción significativa en la tasa de mortalidad en el grupo de tratamiento con tocilizumab en comparación con el tratamiento estándar (hidroxicloroquina, lopinavir, ritonavir, entre otros). Este resultado, aparentemente a favor de tocilizumab, no puede ser atribuido a este medicamento debido a que éste fue combinado con otros medicamentos en diferentes dosis según las necesidades individuales de cada paciente y muchas veces estos fueron administrados a criterio del médico tratante. Consecuentemente, la mayoría de los estudios concluyeron -independientemente de sus resultados- en que es necesario tener información proveniente de ensayos clínicos para poder tener un alcance más objetivo de la eficacia y seguridad de la droga tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19, por lo que, en línea con lo

REPORTE BREVE Nº 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

reportado por la comunidad científico-académica y expertos a nivel internacional, aún se debe ser prudentes al decidir sobre la administración o no de tocilizumab en pacientes con COVID-19 (Organización Mundial de la Salud 2020, Organización Panamericana de la Salud 2020a).

Es preciso mencionar que la compañía Thompson Reuters ha publicado recientes declaraciones de la Agencia de Medicamentos Italiana (AIFA), quienes manifestaron que un ensayo clínico de fase III sobre el uso de tocilizumab, fue detenido luego de revisar los resultados de un análisis interino de los datos de 126 pacientes reclutados hasta el momento. AIFA declaró que el medicamento no mostró reducción significativa de síntomas respiratorios severos, el número de ingresos a unidad de cuidados intensivos o el número de muertes, en comparación con la mejor terapia de soporte, en este ensayo clínico aleatorizado. Sin embargo, los resultados de dicho análisis no han sido aún publicados. Al respecto, AIFA mencionó que los resultados del estudio serán próximamente publicados en una revista científica, por lo que quedamos a la expectativa de contar con esta información que permitirá una evaluación más detallada del estudio y a su vez un mejor entendimiento de los hallazgos respecto a la eficacia y seguridad de tocilizumab de un estudio proveniente de un diseño de alto nivel de evidencia (Thompson Reuters 2020).

Asimismo, organismos internacionales como la OPS y OMS han publicado reportes relacionados al uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Ambas organizaciones concuerdan en que la información publicada con respecto al uso de tocilizumab es limitada. La OPS señala explícitamente la necesidad de contar con evidencia proveniente de ensayos clínicos para una adecuada evaluación de la eficacia y seguridad de este medicamento (Organización Panamericana de la Salud 2020a). Asimismo, en una revisión rápida de la literatura y meta-análisis sobre la eficacia de tocilizumab sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19, la OPS reporta que no se ha identificado beneficios del uso de tocilizumab sobre desenlaces de mortalidad en pacientes con esta enfermedad (RR 1.78; IC 95% 0.55-5.73; valor de p no reportado) (Organización Panamericana de la Salud 2020b). Por su parte, el grupo de expertos de la OMS, señala que tocilizumab no tendría a la fecha de publicación del documento, justificación de uso en el contexto de un ensayo clínico, pese a que el mismo documento señala que la FDA había aprobado un ensayo clínico de fase III para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco (Organización Mundial de la Salud 2020a). De igual manera, en la actualización (al 27 de mayo de 2020) de su guía Interina para el manejo de pacientes con COVID-19, la OMS recomienda no utilizar tocilizumab como tratamiento ni como profiláctico para su uso en pacientes con COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico, sustentando dicha recomendación en la ausencia de estudios de alta calidad y en la alta tasa de eventos adversos asociados a su uso (Organización Mundial de la Salud 2020b). Pese a la postura de estos organismos internacionales el Ministerio de Salud peruano, a través de la Resolución ministerial 240-2020-MINSA, establece en consideración el uso de tocilizumab en casos severos de COVID-19 a nivel hospitalario; a pesar de reconocer que la evidencia existente sobre su uso es limitada (Ministerio de Salud 2020). Sin embargo, esto debe ser tomado con precaución por los médicos tratantes, debido a que lo señalado en este documento no supone una recomendación de uso del medicamento, pues el MINSA reconoce que no se dispone de evidencia para recomendar su uso en pacientes con COVID-19.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Además, a la fecha en los portales web de Clinicaltrials.gov y Chinese Clinical Trials Registry hay registrados 24 ensayos clínicos fase III o fase IV (13 de ellos en estado de reclutamiento) que evalúan la eficacia y seguridad comparativa de tocilizumab. Los resultados de estos estudios que cuentan con grupo control; así como asignación aleatoria a los grupos de tratamiento y control permitirán evaluar de manera más objetiva la presencia de un posible beneficio clínico en términos de eficacia y seguridad del tratamiento de tocilizumab en pacientes con COVID-19.

CONCLUSIONES (VERSIÓN 21 DE JUNIO DE 2020)

- A la fecha (21 de junio de 2020), no se dispone de evidencia científica proveniente de ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab para su uso en pacientes con COVID-19. La evidencia disponible a la fecha se limita a estudios observacionales retrospectivos con serias limitaciones metodológicas que no permiten una evaluación objetiva de su eficacia o seguridad y con resultados contradictorios. Asimismo, los estudios observacionales incluidos presentaron diferencias en sus definiciones de eventos adversos y otras limitaciones que no permiten determinar la seguridad de tocilizumab, por lo tanto, su balance riesgo-beneficio, en el tratamiento de pacientes con COVID-19. De hecho, es importante mencionar que algunos de los estudios incluidos reportaron aumento de ocurrencia de infecciones en pacientes con COVID-19 tratados con tocilizumab, lo cual genera dudas acerca del balance riesgo-beneficio del mismo, lo que debe ser esclarecido con los resultados de los ensayos clínicos en curso.
- La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, consideran que se requiere de resultados provenientes de ensayos clínicos para concluir sobre un potencial beneficio del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19, y por ello con base en resultados de series de casos y estudios observacionales, no se puede emitir una recomendación a favor o en contra de su uso en pacientes con la COVID-19. Además, la OMS, en la última actualización de su guía interina para el manejo del paciente con COVID-19, no recomienda el uso de tocilizumab fuera de un ensayo clínico y resalta sus potenciales eventos adversos asociados.
- La Agencia de Medicamentos Italiana (AIFA) ha informado recientemente a los medios de comunicación internacionales que los resultados del análisis interino de un ensayo clínico aleatorizado sobre el uso de tocilizumab, no mostraron beneficios en la reducción de los síntomas respiratorios severos, el número de ingresos a unidad de cuidados intensivos o muertes, en comparación con la mejor terapia de soporte. Los resultados de este estudio están pendientes de publicación y se espera que estos permitan determinar el perfil de eficacia y seguridad de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 para evaluar de manera más objetiva su eficacia y seguridad.
- Con todo esto, la evidencia disponible a la fecha (21 de junio de 2020), las limitaciones de diseño de los estudios observacionales al momento publicados, así como la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, sobre la eficacia y

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

seguridad de tocilizumab en pacientes con COVID-19, el IETSI mantiene la conclusión expresada en la versión previa en cuanto a que no es posible justificar una recomendación a favor del uso de este fármaco en pacientes con la COVID-19. Al momento, la recomendación de agencias internacionales como la OMS es que el uso del tocilizumab se dé únicamente en el contexto de ensayos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Campochiaro, Corrado, Emanuel Della-Torre, Giulio Cavalli, Giacomo De Luca, Marco Ripa, Nicola Boffini, Alessandro Tomelleri, Elena Baldissera, Patrizia Rovere-Querini, Annalisa Ruggeri, Giacomo Monti, Francesco De Cobelli, Alberto Zangrillo, Moreno Tresoldi, Antonella Castagna, Lorenzo Dagna, and Toci-Raf Study Group. 2020. "Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study." *European journal of internal medicine* 76:43-49. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
- Capra, Ruggero, Nicola De Rossi, Flavia Mattioli, Giuseppe Romanelli, Cristina Scarpazza, Maria Pia Sormani, and Stefania Cossi. 2020. "Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia." *European journal of internal medicine* 76:31-35. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009.
- Colaneri, Marta, Laura Bogliolo, Pietro Valsecchi, Paolo Sacchi, Valentina Zuccaro, Fabio Brandolino, Carlomaurizio Montecucco, Francesco Mojoli, Emanuele Maria Giusti, Raffaele Bruno, and Force The Covid Irccs San Matteo Pavia Task. 2020. "Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMATteo COvid19 REgistry (SMACORE)." *Microorganisms* 8 (5):695. doi: 10.3390/microorganisms8050695.
- Ministerio de Salud. 2020. Resolución N° 240-2020 que modifica el numeral 7.10 e incluir el literal h) al subnumeral 7.12.2 del numeral 7.12 del Punto VII del Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú, aprobado por Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA. Lima, Perú.: MINSA.
- Moreno Garcia, Estela, Veronica Rico Caballero, Laia Albiach, Daiana Agüero, Juan Ambrosioni, Marta Bodro, Celia Cardozo, Mariana Chumbita, Lorena De la Mora, Nicole Garcia Pouton, Carolina Garcia Vidal, Ana GonzalezCordon, Marta Hernandez Meneses, Alexy Inciarte, Montse Laguno, Lorna Leal, Laura Linares, Irene Macaya, Fernanda Meira, Josep Mensa, Antonio Moreno, Laura Morata, Pedro Puerta Alcalde, Jhon Rojas, Montse Sola, Berta Torres, Manuel Torres, Adria Tome, Pedro Castro, Sara Fernandez, Josep Maria Nicolas, Alex Almuedo Riera, Jose Munoz, Mariana Jose Fernandez, Maria Angeles Marcos, Dolors Soy, Jose Antonio Martinez, Felipe Garcia, and Alex Soriano. 2020. "Tocilizumab is associated with reduction of the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection." *medRxiv*:2020.06.05.20113738. doi: 10.1101/2020.06.05.20113738.
- Organización Mundial de la Salud. 2020a. "COVID-19: Informal consultation on the potential role of IL-6/IL-1 antagonists in the clinical management of COVID 19 infection." In. Geneva, Switzerland: OMS. Internet (accessed 20 de junio de 2020).
- Organización Mundial de la Salud. 2020b. "Clinical management of COVID-19" In. Geneva, Switzerland: OMS. Internet (accessed 24 de junio de 2020)
- Organización Mundial de la Salud. 2020c. "Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected" In. Geneva, Switzerland: OMS. Internet (accessed 24 de junio de 2020)

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

- Organización Panamericana de la Salud. 2020a. "Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con coronavirus (COVID-19) en las américas." In: OPS/OMS. Internet. https://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&alias=2295-guias-covid-19-cuidado-critico-abril-2020-abril-version-larga-v1&category_slug=covid-19&Itemid=688.
- Organización Panamericana de la Salud. 2020b. "Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews." In. Internet. <https://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews> (accessed 21 de junio).
- Quartuccio, Luca, Arianna Sonaglia, Dennis McGonagle, Martina Fabris, Maddalena Peghin, Davide Pecori, Amato De Monte, Tiziana Bove, Francesco Curcio, Flavio Bassi, Salvatore De Vita, and Carlo Tascini. 2020. "Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: Results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care." *Journal of Clinical Virology* 129:104444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104444>.
- Rossi, Benjamin, Lee S. Nguyen, Philippe Zimmermann, Faiza Boucenna, Louise Baucher, Louis Dubret, Helene Guillot, Marie-anne Bouldouyre, Yves Allenbach, Joe-Elie Salem, Paul Barsoum, Arezki Oufella, and Helene Gros. 2020. "Effect of tocilizumab in hospitalized patients with severe pneumonia COVID-19: a cohort study." *medRxiv*:2020.06.06.20122341. doi: 10.1101/2020.06.06.20122341.
- Somers, Emily C., Gregory A. Eschenauer, Jonathan P. Troost, Jonathan L. Golob, Tejal N. Gandhi, Lu Wang, Nina Zhou, Lindsay A. Petty, Ji Hoon Baang, Nicholas O. Dillman, David Frame, Kevin S. Gregg, Dan R. Kaul, Jerod Nagel, Twisha S. Patel, Shiwei Zhou, Adam S. Luring, David A. Hanauer, Emily Toth Martin, Pratima Sharma, Christopher M. Fung, and Jason M. Pogue. 2020. "Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19." *medRxiv*:2020.05.29.20117358. doi: 10.1101/2020.05.29.20117358.
- Thompson Reuters. 2020. "Roche rheumatoid arthritis drug fails to help COVID-19 patients in Italian study." [Internet]. Thompson Reuters,, accessed 19 de junio. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-roche-hldg/roche-rheumatoid-arthritis-drug-fails-to-help-covid-19-patients-in-italian-study-idUSKBN23O3GG>.

**REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

ACTUALIZACIÓN AL 19 DE MAYO DE 2020

Cada día, la pandemia por el COVID-19 sigue tomando la vida de muchos pacientes; razón por la cual, el interés por encontrar un tratamiento eficaz para el COVID-19 ha seguido en aumento. El 29 de abril de 2020, el IETSI publicó un reporte breve donde concluía que hasta ese momento no se tenía sustento técnico, proveniente de ensayos clínicos, para poder hacer alguna recomendación acerca del uso de tocilizumab en pacientes COVID-19. Sin embargo, desde esa fecha se han publicado nuevos estudios sobre distintos medicamentos utilizados para el manejo de pacientes COVID-19. Por este motivo, el IETSI ha realizado una nueva búsqueda sistemática de nuevos estudios que hayan podido ser publicados en las diversas bases de datos de literatura científica entre el 29 de marzo y el 19 de mayo del 2020.

Así, se realizó la actualización del presente reporte breve. Para esta actualización se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Embase (<https://www.embase.com/>). Además, se utilizó una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de publicaciones relevantes. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), la Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>) y la U.S. Food and Drug Administration (FDA) (<https://www.fda.gov/>). Finalmente, se buscaron resultados de estudios que no hayan sido publicados aún en los repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org). La fecha de búsqueda fue el 19 de mayo de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (tocilizumab[Supplementary Concept] OR tocilizumab[tiab] OR Actemra [tiab]). La estrategia de búsqueda en Embase incluyó los términos: ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR (novel AND ('coronavirus'/exp OR coronavirus)) OR 'sars cov 2' OR 'sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19') AND ('tocilizumab' OR 'tocilizumab'/exp OR tocilizumab OR actemra OR 'actemra'/exp OR actemra). Finalmente, la estrategia de búsqueda en medRxiv y bioRxiv fue: (tocilizumab) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

Se identificaron tres estudios observacionales (dos de ellos en pre-impresión). Adicionalmente, en la página web del National Institutes of Health de Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) se identificaron 34 estudios registrados (12 de ellos, ensayos

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

clínicos fase III o fase IV) sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19 y en la página web Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn/>) se identificaron otros tres estudios registrados.

Estudios observacionales

Klopfenstein et al. 2020. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients (Klopfenstein et al. 2020).

Este fue un estudio retrospectivo realizado en el *Nord Franche-Comte Hospital* y tuvo como objetivo comparar la mortalidad/admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) entre los pacientes tratados con tocilizumab o con el tratamiento estándar. El tratamiento estándar consistió en hidroxiclороquina o lopinavir-ritonavir + antibióticos y corticoides (con menor frecuencia) y fue ofrecido a pacientes que requerían oxigenoterapia. Por otro lado, los criterios utilizados para el uso de tocilizumab incluyeron: No contraindicación de tocilizumab, diagnóstico de COVID-19 mediante RT-PCR, falla del tratamiento estándar, aparición de síntomas menor a 7 días, oxigenoterapia mayor o igual a 5 L/min, compromiso pulmonar mayor a 25% en la tomografía de tórax, dos o más parámetros de inflamación o marcadores biológicos de mortalidad (ferritina, proteína C reactiva, dímero D, linfopenia y lactato deshidrogenasa). Adicionalmente, como es posible observar falsos negativos en la prueba RT-PCR durante la segunda semana se sugirió tratar a todos los pacientes con alta sospecha de COVID-19 sin diagnóstico diferencial; a pesar de presentar resultados negativos en la prueba RT-PCR. El grupo "tocilizumab" estuvo conformado por pacientes que recibieron tocilizumab (una o dos dosis) entre el 01 y el 13 de abril de 2020. Este grupo incluyó a pacientes con COVID-19 confirmado por RT-PCR o que fueron diagnosticados durante el periodo de enrolamiento. El grupo con tratamiento estándar estuvo conformado por los pacientes adultos con COVID-19 confirmado por RT-PCR y hospitalizados entre el 01 y el 18 de marzo de 2020. En el grupo con tratamiento estándar, se excluyeron a los pacientes con enfermedad moderada (menos de 48 horas de hospitalización y/o quienes no recibieron el tratamiento estándar y/u oxigenoterapia) o que recibieron algún tratamiento que no fuese administrado de forma rutinaria dentro del hospital; por ejemplo: remdesivir o inmunoglobulinas.

El estudio evaluó un desenlace compuesto (mortalidad o admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI)) para poder incrementar el poder estadístico.

Resultados

Se evaluaron a 20 pacientes que recibieron tocilizumab y 25 pacientes que recibieron tratamiento estándar. Los grupos de comparación no presentaron diferencia estadística en términos de edad, sexo, índice de severidad q-SOFA, porcentaje de saturación de oxígeno y prevalencia de: comorbilidades, presión arterial menor a 100 mmHg, escala Glasgow menor de 15, tasa respiratoria mayor a 22. Sin embargo, el grupo que recibió tocilizumab tuvo mayor índice de comorbilidad (Índice de Charlson promedio: 5.3 ± 2.4 versus 3.4 ± 2.6 , valor- $p=0.014$), mayor proporción de pacientes mayores de 70 años de edad (75% versus 44%, valor- $p=0.036$), mayor concentración de proteína C reactiva (158 mg/L versus 105 mg/L, valor- $p=0.017$) y menor recuento linfocitario ($676/\text{mm}^3$ versus $914/\text{mm}^3$, valor- $p=0.037$).

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

La mortalidad fue similar entre ambos grupos (5/20 (25%) entre los que recibieron tocilizumab versus 12/25 (48%) entre los que recibieron tratamiento estándar, valor- $p=0.066$); pero el desenlace compuesto (muerte + admisión a UCI) fue menor en el grupo que recibió tocilizumab (5/20 (25%) versus 18/25 (72%), valor- $p=0.002$).

Wadud et al. 2020. Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome patients with Tocilizumab administration. Publicado el 16 de mayo de 2020 (pre-impresión) (Wadud et al. 2020).

Este es un estudio retrospectivo realizado en el *Orange Regional Medical Center*. Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR en muestras de hisopado nasofaríngeo y que fueron admitidos entre el 15 de marzo de 2020 y el 20 de abril de 2020.

Todos los datos fueron obtenidos de los resultados de laboratorio, registros de procedimientos y de hospitalización. Los desenlaces incluyeron: tiempo de hospitalización, días en ventilación mecánica, mortalidad e incidencia de alta hospitalaria. Se realizó el mejor pareamiento posible en base a la edad, sexo, índice de masa corporal, puntaje HS (usado para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico reactivo), ferritina, triglicéridos, AST y fibrinógeno.

Resultados

Se evaluaron a 94 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria y COVID-19; de los cuales 44 recibieron tocilizumab (una o dos dosis). En la medición basal, los pacientes que recibieron tocilizumab tuvieron mayor puntaje HS, nivel de IL-6, triglicéridos, AST y ferritina (valor- $p<0.0001$). El estudio reporta que el grupo que recibió tocilizumab tuvo mayor tiempo de hospitalización (promedio de 17.9 días, valor- p no reportado) y mayor sobrevida (61.36% versus 48%, valor- $p <0.00001$). Sin embargo, al realizar la prueba chi-cuadrado para comparar la mortalidad, el valor- p obtenido por el equipo evaluador fue 0.194; es decir, la diferencia observada no es estadísticamente significativa.

Ramaswamy et al. 2020. Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19 Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study. Publicado el 19 de mayo de 2020 (pre-impresión) (Ramaswamy et al. 2020).

Este es un estudio observacional cuyo objetivo fue evaluar en el impacto de tocilizumab en la sobrevida a corto plazo de pacientes con COVID-19 severo. Los datos fueron obtenidos de los registros médicos del sistema de salud *Cone Health*; el cual incluye: cinco hospitales, tres centros de atención ambulatoria, tres centros de cirugía ambulatoria, cuatro centros de atención de urgencias y una casa de retiro (Cone Health 2020).

Se evaluaron a 86 pacientes consecutivos, hospitalizados y con infección por SARS-Cov-2 confirmada mediante prueba de amplificación de ácido nucleico. Los pacientes fueron enrolados entre el 16 de marzo y el 22 de abril de 2020. Se incluyeron a 21 pacientes que recibieron tocilizumab. De ellos, 14 recibieron una dosis fija de 400mg y los 7 restantes recibieron 8mg/Kg hasta una dosis máxima de 800mg.

Resultados

**REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

Los grupos de comparación tuvieron similar carga de comorbilidad. Los pacientes que recibieron tocilizumab mostraron niveles altos de proteína C reactiva (15.9 versus 11.2 mg/dL) e IL-6 (371.9 versus 64.4 pg/mL) en la evaluación basal (valores-p no reportados). Durante la hospitalización, los pacientes que recibieron tocilizumab requirieron niveles más altos de oxígeno con mayor frecuencia (47.6% versus 20%), mayor frecuencia de ventilación mecánica (61.9% versus 15.4%), mayor necesidad de terapia de reemplazo renal agudo (23.8% versus 4.6%) y mayor *modified early warning score*.

La mortalidad fue similar entre ambos grupos (3/21(14.3%) en el grupo que recibió tocilizumab versus 8/65(12.3%) en el grupo control). Sin embargo, en los modelos de regresión ajustados, el grupo que recibió tocilizumab mostró menor mortalidad: *hazard ratio*=0.25; IC95%: 0.07-0.90 y RR=0.472; IC95%: 0.449-0.497.

Ensayos clínicos en desarrollo.

En la página web clinicaltrials.gov del NIH se identificaron 12 ensayos clínicos fase III o fase IV registrados (National Institutes of Health 2020) y en la página web de Chinese Clinical Trial Registry se identificaron otros 3 ensayos (Chinese Clinical Trial Register 2020) que tienen como objetivo evaluar el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. A continuación se presenta una tabla con las características de dichos estudios.

Código de registro	Estado	Población	Diseño de estudio	País
NCT04345445	No reclutando	COVID-19 (n=310)	Fase 3	Malasia
NCT04372186	No reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=379)	Fase 3	No especificado
NCT04320615	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=330)	Fase 3	Estados Unidos
NCT04377750	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=500)	Fase 4	Israel
NCT04356937	No reclutando	Infección por SARS-CoV-2 (n=300)	Fase 3	Estados Unidos
NCT04361032	No reclutando	Unidad de Cuidados Intensivos por COVID-19 (n=260)	Fase 3	Túnez
NCT04361552	Reclutando	Infección por SARS-CoV-2 y comorbilidades (n=180)	Fase 3	Estados Unidos
NCT04330638	Reclutando	COVID-19 (n=342)	Fase 3	Bélgica
NCT04381936	Reclutando	Síndrome Respiratorio Agudo Severo por COVID-19 (n=12000)	Fase 2 Fase 3	Reino Unido
NCT02735707	Reclutando	Neumonía adquirida en la comunidad, Influenza, COVID-19 (n=7100)	Fase 4	Australia
NCT04346693	Reclutando por invitación	COVID-19 (n=320)	Fase 3	Rusia
NCT04349410	Reclutando por invitación	COVID-19 (n=500)	Fase 2 Fase 3	Estados Unidos
ChiCTR2000029765	Reclutando	Neumonía COVID-19 (n=188)	Fase 3	China
ChiCTR2000030196	No reclutando	Neumonía COVID-19 (n=60)	Fase 2	China

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

ChiCTR2000030894	Reclutando	Neumonía COVID-19 (n=150)	Fase 4	China
------------------	------------	---------------------------	--------	-------

CONCLUSIÓN (VERSIÓN 19 DE MAYO DE 2020)

Desde la última actualización, el 29 de abril, hasta la fecha, 19 de mayo, solo se identificaron tres nuevas publicaciones (dos de ellas en pre-impresión); las cuales corresponden a tres estudios observacionales retrospectivos, que compararon los resultados de pacientes que recibieron tocilizumab versus pacientes que no lo recibieron. Como primera impresión, los resultados de estos estudios sugerirían que tocilizumab reduce la mortalidad en pacientes con COVID-19. Sin embargo, estos estudios presentan limitaciones que afectan su validez interna.

Una de estas limitaciones es el pequeño tamaño de muestra. Un pequeño tamaño de muestra afecta tanto la certeza, como la precisión de las estimaciones. Esto lo podemos observar en la variabilidad de la mortalidad entre los tres estudios (desde 10% hasta 50%, aproximadamente) y la amplitud de los intervalos de confianza, como el del *hazard ratio* calculado por Ramaswamy et al. Que va de 0.07 a 0.90. Aunque, esta diferencia también podría deberse a las características de la población estudiada, la descripción de la metodología utilizada es insuficiente para determinar qué tan similares son las poblaciones de estudio.

Otra de las limitaciones es el diseño observacional, retrospectivo; el cual introduce riesgo de sesgo debido a la falta de comparabilidad entre los grupos de tratamiento. Aunque algunos de los estudios intentaron reducir este riesgo de sesgo restringiendo la población del grupo control (Klopfenstein et al. 2020) o realizando pareamiento entre los grupos de comparación (Wadud et al. 2020), estos no estuvieron adecuadamente balanceados. Es más, la descripción de los pacientes que recibieron tocilizumab muestra que estos tenían más características de severidad. Aunque al observar menor mortalidad en un grupo con características de mayor severidad podría sugerir que el tratamiento es eficaz, debemos tomar en cuenta que se había intentado formar grupos comparables. Eso quiere decir que es posible que haya otras características no medidas que expliquen las diferencias observadas a favor de tocilizumab.

Finalmente, los desenlaces evaluados y la forma en que fueron reportados afectan la interpretación de los mismos. Tal es así, el estudio de Klopfenstein et al. concluye que el uso de tocilizumab redujo la admisión a UCI y/o mortalidad sin tomar en cuenta sus limitaciones. En este estudio, la mortalidad fue similar en ambos grupos de comparación y solo se observó una diferencia estadísticamente significativa al unir la mortalidad y la admisión a UCI en un solo desenlace. Aunque la admisión a UCI es un indicador de la severidad de la enfermedad, este no puede considerarse al igual que la mortalidad. Además, al tratarse de un estudio observacional, no es prudente realizar esta comparación sin antes controlar el efecto de posibles variables confusoras. Por otro lado, los dos estudios en pre-impresión son más prudentes en sus conclusiones señalando que se necesitan estudios de mayor calidad antes de determinar si tocilizumab es realmente eficaz. Sin embargo, en la sección de resultados, Ramaswamy et al. deja de mencionar que la mortalidad no ajustada es muy similar entre ambos grupos; por el contrario, enfatiza el resultado de su modelo de regresión ajustado; aun cuando su intervalo de confianza es tan amplio, que prácticamente provoca que la

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

estimación calculada carezca de utilidad práctica. Finalmente, el estudio de Wadud et al. es el único que menciona una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida de ambos grupos; sin embargo, al replicar el análisis, se observa que esta diferencia estadísticamente significativa no existe.

Por otro lado, actualmente, en las páginas web de clinicaltrials.gov y chictr.org.cn hay registrados 15 ensayos clínicos fase III o fase IV (10 de ellos en periodo de reclutamiento) que evalúan la eficacia comparativa de tocilizumab. Al tratarse de ensayos clínicos con grupo control, sus resultados ofrecerán una mejor aproximación para determinar si tocilizumab es realmente eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Teniendo en cuenta la poca evidencia disponible a la fecha (19 de mayo de 2020) y las limitaciones de la misma, el IETSI mantiene la conclusión expresada en la versión previa de este reporte breve de que no es posible sustentar una recomendación a favor del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. La evidencia disponible actualmente aun presenta muchas limitaciones que afectan la validez interna de los resultados; por lo tanto, los resultados observados deben tomarse con precaución. En este escenario, es recomendable que el uso de tocilizumab se mantenga restringido a los ensayos clínicos mientras se esperan los resultados provenientes de estudios de mayor calidad (especialmente los ensayos clínicos actualmente en curso en diferentes partes del mundo).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chinese Clinical Trial Register. 2020. "Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The World Health Organization International Clinical Trials Registered Organization Registered Platform." 2020. <http://www.chictr.org.cn/>.
- Cone Health. 2020. "Cone Health." 2020. <https://www.conehealth.com/>.
- Klopfenstein, T., S. Zayet, A. Lohse, J.-C. Balblanc, J. Badie, P.-Y. Royer, L. Toko, et al. 2020. "Tocilizumab Therapy Reduced Intensive Care Unit Admissions and/or Mortality in COVID-19 Patients." *Médecine et Maladies Infectieuses*, May, S0399077X20301293. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.05.001>.
- National Institutes of Health. 2020. "ClinicalTrials.Gov." 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- Ramaswamy, Murali, Praveen Mannam, Robert Comer, Emily Sinclair, Douglas Brent McQuaid, and Monica L. Schmidt. 2020. "Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19 Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study." *MedRxiv*, May, 2020.05.14.20099234. <https://doi.org/10.1101/2020.05.14.20099234>.
- Wadud, Nafisa, Naim Ahmed, Mannu Mannu Shergil, Maida Khan, Murali G. Krishna, Aamir Gilani, Samer El Zarif, et al. 2020. "Improved Survival Outcome in SARS-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome Patients with Tocilizumab Administration." *MedRxiv*, May, 2020.05.13.20100081. <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20100081>.

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

ACTUALIZACIÓN AL 29 DE ABRIL DE 2020

En la última semana del mes de abril se ha difundido la opinión de diversos profesionales de salud en medios de comunicación y en redes sociales sobre la potencial eficacia de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. El IETSI había publicado un reporte breve el 18 de marzo donde concluía que a dicho punto en el tiempo no se tenía sustento técnico proveniente de ensayos clínicos como para poder hacer alguna recomendación acerca del uso de tocilizumab en pacientes COVID-19. Siendo que ha habido un resurgimiento del interés de la comunidad médica en el uso de este medicamento para el manejo de pacientes COVID-19, el IETSI ha realizado una nueva búsqueda sistemática de nuevos estudios que hayan podido ser publicados en las diversas bases de datos de literatura científica entre el 18 de marzo y el 29 de abril del 2020.

Así, se realizó la actualización del presente reporte breve, mediante una búsqueda de bibliografía de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Se consideró extraer información con una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de las RS, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas que sean de relevancia. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>), U.S. Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/>) y una búsqueda manual avanzada en Google (https://www.google.com/advanced_search). Adicionalmente, se buscaron resultados de RS y ECA que no hayan sido publicados aún en el repositorio de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org). La fecha de búsqueda fue el 27 de abril de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (tocilizumab[Supplementary Concept] OR tocilizumab[tiab] OR Actemra [tiab]). Por su parte la búsqueda en medRxiv y bioRxiv, incluyó: (tocilizumab) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

Se identificó un nuevo estudio retrospectivo y un reporte de dos casos; además de 23 ensayos clínicos registrados en la página web del National Institutes of Health de Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) y 2 ensayos clínicos registrados en la página web Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn/>) sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19; los cuales se describen a continuación.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Estudios observacionales sobre tocilizumab como tratamiento de la COVID-19
Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. Publicado el 06 de abril de 2020 (pre-impresión) (Luo et al. 2020)

Este fue un estudio observacional retrospectivo que presentó los resultados de 15 pacientes tratados con tocilizumab (80-600 mg por toma) en el hospital Tongji, en Wuhan, China. Todos los datos de los pacientes se recogieron de las historias clínicas. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de ciencia y tecnología Huazhong.

La enfermedad fue clasificada en cuatro estadios (leve, moderada, seria y crítica) de acuerdo con la guía de diagnóstico y tratamiento de neumonía por el nuevo coronavirus proporcionada por la Comisión Nacional de Salud de China. Se recolectaron los valores séricos de proteína C reactiva (PCR) e interleuquina-6 (IL-6) antes de iniciado el tratamiento con tocilizumab y una semana después de iniciado. Los desenlaces clínicos también fueron evaluados una semana después de iniciado el tratamiento con tocilizumab. No se reportaron otros desenlaces después del séptimo día de iniciado el tratamiento con tocilizumab.

Resultados

Se incluyeron a 12 varones y 3 mujeres con COVID-19, de entre 62 y 80 años de edad (mediana de 73 años). Dos pacientes tuvieron enfermedad moderada, seis tuvieron enfermedad seria y siete tuvieron enfermedad crítica. Además, 10 pacientes tuvieron alguna comorbilidad. Ocho pacientes recibieron tocilizumab en combinación con metilprednisolona y cinco pacientes recibieron tocilizumab en más de una ocasión.

Al séptimo día de iniciado el tratamiento con tocilizumab, 3 pacientes habían fallecido (los 3 con enfermedad crítica), 2 presentaron empeoramiento de la enfermedad (1 con enfermedad seria y 1 con enfermedad crítica), 9 presentaron estabilización clínica y solo 1 (con enfermedad seria) presentó mejoría clínica.

Al séptimo día de iniciado el tratamiento con tocilizumab, los valores de PCR se redujeron en los 15 pacientes, de una mediana de 126.9 (10.7-257.9) mg/L a una mediana de 3.4 (0.5 – 93.5) mg/L. De los 12 pacientes sobrevivientes, solo uno permaneció con valores de PCR muy por encima de lo normal; además de presentar empeoramiento de la enfermedad.

Por otro lado, al séptimo día de iniciado el tratamiento con tocilizumab, los valores de IL-6 solo se redujeron en 3 de los 15 pacientes (de 46.5 a 45.7 pg/mL al sexto día, de 71.1 a 66.6 pg/mL al sexto día y de 627.1 a 249.0 pg/mL al séptimo día). En dos casos, la IL-6 tuvo una elevación inicial antes de empezar a descender.

Así, es de notar que se trata de una serie de casos con solo 15 pacientes seguidos retrospectivamente de manera no controlada ni sistemática. Con ello, no es posible interpretar sus resultados respecto a qué efectos pueden ser atribuibles al tocilizumab y qué efectos se corresponden a la evolución natural de la enfermedad o a las otras intervenciones que los pacientes recibieron como parte de su manejo clínico durante su hospitalización. Si nos enfocamos en los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, se puede ver que la evolución de 5 de los 15 pacientes no fue óptima ya que murieron o empeoraron, 9 se mantuvieron sin mejoría, y solo 1 presentó

REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

mejoría en el tiempo de seguimiento cubierto por el estudio. Estos resultados en desenlaces clínicos no impresionan alentadores.

Use of tocilizumab for COVID-19 infection-induced cytokine release syndrome: A cautionary case report. Publicado el 25 de abril (pre-impresión) (Radbel, Narayanan, and Bhatt 2020)

Este es un reporte de dos pacientes con COVID-19 y síndrome de liberación de citoquinas tratados con tocilizumab.

Resultados

Primer paciente: varón de 40 años sin antecedentes de enfermedad previa, con 5 días de fiebre, tos seca y disnea. El paciente fue diagnosticado con COVID-19 con una prueba PCR positiva. Inició tratamiento con hidroxicloroquina y azitromicina. Dos días después, la hipoxemia empeoró y aparecieron infiltrados pulmonares bilaterales requiriendo intubación y traslado a la unidad de cuidados intensivos. Ahí fue diagnosticado con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y recibió tratamiento ventilatorio. Cuatro días después de la admisión (nueve desde la aparición de los síntomas), desarrolló shock séptico e inició tratamiento con noradrenalina. Debido a la descompensación e incremento de los marcadores inflamatorios, fue tratado con una dosis de tocilizumab (400 mg endovenoso). Al día siguiente, el paciente presentó alteraciones en el electrocardiograma y se le diagnosticó miocarditis viral. Al día siguiente, el paciente desarrolló fiebre y signos de shock séptico refractario al tratamiento con 4 agentes vasopresores y luego falleció. Los análisis de laboratorio sugirieron el desarrollo de linfocitosis hemofagocítica secundaria. Esta descompensación ocurrió a pesar de la disminución del nivel de proteína C reactiva post-tocilizumab.

Segundo paciente: mujer de 69 años con antecedente de diabetes mellitus tipo II, artritis reumatoide y anemia aplásica, con 6 días de tos productiva, dolor pleural, fiebre, fatiga y dolor abdominal. La paciente fue diagnosticada con COVID-19 mediante una prueba molecular positiva y se inició tratamiento con hidroxicloroquina y azitromicina. Dos días después (7 después del inicio de síntomas), la paciente progresó rápidamente a falla respiratoria hipoxémica aguda. La paciente fue intubada, inició tratamiento con noradrenalina y recibió una dosis de tocilizumab (560 mg endovenoso). Al día siguiente, el shock empeoró; requiriendo 3 agentes vasopresores. Adicionalmente, desarrolló daño renal que requirió de hemodiálisis. Al día siguiente, los marcadores inflamatorios continuaron incrementándose y recibió una segunda dosis de tocilizumab (700 mg endovenoso). La condición clínica empeoró, desarrolló linfocitosis hemofagocítica secundaria y falleció. El deterioro ocurrió a pesar de la disminución de los valores de proteína C reactiva post-tocilizumab.

Ensayos clínicos registrados

En la página web clinicaltrials.gov del NIH se identificaron 23 estudios registrados (National Institutes of Health 2020) y en la página web de Chinese Clinical Trial Registry se identificaron otros 2 estudios (Chinese Clinical Trial Register 2020) que tienen como

**REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

objetivo evaluar el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. A continuación se presenta una tabla con las características de dichos estudios.

Código de registro	Estado	Población	Diseño de estudio	País
NCT04317092	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=400)	Fase 2	Italia
NCT04331795	Reclutando	COVID-19 (n=50)	Fase 2	Estados Unidos
NCT04332094	Reclutando	COVID-19 (n=276)	Fase 2	España
NCT04346355	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=398)	Fase 2	Italia
NCT04335071	Reclutando	Infección por SARS-CoV-2 (n=100)	Fase 2	Suiza
NCT04363853	Reclutando	Sars-CoV2 (n=200)	Fase 2	Mexico
NCT04363736	No reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=100)	Fase 2	
NCT04335305	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=24)	Fase 2	España
NCT04339712	Reclutando	COVID-19 y síndrome de activación de macrófagos (n=40)	Fase 2	Grecia
NCT04333914	Reclutando	Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) y tumor sólido o neoplasia hematológica (n=273)	Fase 2	Francia
NCT04315480	Activo, no reclutando	COVID-19 y neumonía intersticial multifocal severa (n=38)	Fase 2	Italia
NCT04322773	Reclutando	COVID-19 (n=200)	Fase 2	Dinamarca
NCT04331808	Activo, no reclutando	COVID-19 (n=228)	Fase 2	Francia
NCT04310228	Reclutando	COVID-19 (n=150)	Fase 3	China
NCT04345445	No reclutando	COVID-19 (n=310)	Fase 3	Malasia
NCT04356937	No reclutando	SARS-CoV 2 (n=300)	Fase 3	Estados Unidos
NCT04320615	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=330)	Fase 3	Estados Unidos
NCT04361032	No reclutando	Pacientes con COVID19 en unidad de cuidados intensivos (n=260)	Fase 3	Túnez
NCT04361552	Reclutando	Infección por SARS-CoV-2 y alguno de los siguientes (n=180): - Enfermedad cerebrovascular - Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica - Insuficiencia renal	Fase 3	Estados Unidos

**REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

		crónica - Enfermedad coronaria - Diabetes Mellitus - Neoplasia maligna		
NCT04330638	Reclutando	COVID-19 (n=342)	Fase 3	Bélgica
NCT04359667	Reclutando	Neumonía severa por COVID-19 (n=30)	Observacional	Croacia
NCT04332913	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=30)	Observacional	Italia
NCT04306705	Reclutando	Covid-19 y síndrome de liberación de citoquinas (n=120)	Observacional	China
ChiCTR2000029765	Reclutando	Neumonía COVID-19 (n=188)	Fase 3	China
ChiCTR2000030196	Pendiente	Neumonía COVI-19 (n=60)	Fase 2	China

CONCLUSIÓN (VERSIÓN 29 DE ABRIL 2020)

Desde la última actualización, el 18 de marzo, a la fecha, 29 de abril, solo se identificaron dos nuevas publicaciones; ambas en pre-impresión: un nuevo estudio retrospectivo que evalúa los resultados del tratamiento tocilizumab en 15 pacientes con COVID-19 (Luo et al. 2020) y un reporte de dos pacientes con diagnósticos de COVID-19 y síndrome de liberación de citoquina que fueron tratados con tocilizumab (Radbil, Narayanan, and Bhatt 2020). Los resultados del estudio retrospectivo de Luo et al muestran que una semana después de iniciar el tratamiento con tocilizumab, los pacientes redujeron sus valores de PCR, pero aumentaron los valores de IL-6. Adicionalmente, solo un paciente mostró mejoría clínica, nueve no mejoraron, dos empeoraron y tres fallecieron. Por otro lado, en el reporte de casos de Radbil et al, los dos pacientes con COVID-19 que recibieron tocilizumab tuvieron deterioro clínico y fallecieron; a pesar que los valores de PCR se redujeron.

Estos resultados no son alentadores y no apoyan la hipótesis de que tocilizumab podría ser una alternativa de beneficio en el tratamiento de pacientes con COVID-19 como lo sugería el estudio retrospectivo previo (Xu et al 2020). Sin embargo, al tratarse de estudios descriptivos, retrospectivos, sin grupo control y con pequeño tamaño muestral, no podemos formar una conclusión sobre la eficacia de tocilizumab. Para poder formular conclusiones sobre la eficacia de tocilizumab se necesitan ensayos clínicos aleatorizados bien conducidos. Actualmente, hay 5 ensayos clínicos controlados llevándose a cabo, además de otros 3 ensayos clínicos controlados que no han empezado el reclutamiento, 14 ensayos sin grupo control y 3 estudios observacionales, que están evaluando la eficacia de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Los resultados de estos ensayos clínicos nos brindarán información para discernir con certeza si tocilizumab es o no eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Con todo ello, el IETSI con la limitada evidencia disponible a la fecha (29 de abril 2020), mantiene la conclusión expresada en la versión previa de este reporte breve de que no

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

es posible sustentar una recomendación a favor del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. La evidencia del uso de tocilizumab para el tratamiento del COVID-19 está aún en etapas muy preliminares y no existe evidencia robusta proveniente de ensayos clínicos publicados que hayan evaluado la seguridad y eficacia del uso de tocilizumab para el tratamiento de COVID-19. Así, es recomendable que el uso de tocilizumab se restrinja únicamente a contextos de ensayos clínicos mientras se esperan los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso en diferentes partes del mundo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chinese Clinical Trial Register. 2020. "Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The World Health Organization International Clinical Trials Registered Organization Registered Platform." 2020. <http://www.chictr.org.cn/enIndex.aspx>.
- Luo, Pan, Yi Liu, Lin Qiu, Xiulan Liu, Dong Liu, and Juan Li. 2020. "Tocilizumab Treatment in COVID-19: A Single Center Experience." *Journal of Medical Virology*, April. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>.
- National Institutes of Health. 2020. "Search of: Tocilizumab | Covid-19 - List Results - ClinicalTrials.Gov." 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid-19&term=Tocilizumab&cntry=&state=&city=&dist=>.
- Radbel, J, N Narayanan, and PJ Bhatt. 2020. "Use of Tocilizumab for COVID-19 Infection-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report. - PubMed - NCBI." *Chest* S0012-3692 (20): 30764–69.
- Xu et al, Xiaoling. 2020. "Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab."

REPORTE BREVE Nº 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

VERSIÓN ORIGINAL. ACTUALIZACIÓN AL 18 DE MARZO DE 2020

Estudios previos han mostrado que existe una tormenta de citoquinas en la patogénesis del SARS, incluyendo IL-6²⁷. Asimismo, investigaciones en el síndrome respiratorio del medio oriente, causado por otro coronavirus (MERS-CoV) mostraron incrementos en las citoquinas IL-6, IL-1 β e IL-8²⁸.

Recientes investigaciones sobre la infección por el COVID-19 encontraron que las células T aberrantes patógenas y los monocitos inflamatorios son rápidamente activados y producen enormes cantidades de citoquinas que inducen una tormenta inflamatoria, entre ellos el GM-CSF y la IL-6, que son las citoquinas claves que conducen a la tormenta inflamatoria y que puede resultar en un incremento de la disfunción del intercambio de gases a nivel de la interfase alveolo-capilar, especialmente alteración de la difusión del oxígeno y eventualmente la fibrosis pulmonar²⁹. Por lo tanto, se ha sugerido que el IL-6 pueda jugar un rol clave en la tormenta de citoquinas y que interfiriendo con el IL-6 pueda ser un potencial tratamiento de los casos severos y críticos de COVID-19.

El receptor de la IL-6 tiene dos formas: el receptor ligado a la membrana (mIL6R) y el receptor IL-6 soluble (sIL-6R). El IL-6 se une a sIL-6R y forma un complejo que se une a gp130 en la membrana celular, el que por medio una transducción juega un rol pro inflamatorio³⁰. El tocilizumab es un anticuerpo recombinante humanizado del receptor de IL-6 y puede unirse específicamente al sIL-6R y mIL-6R e inhibir la señal de transducción. El tocilizumab se usa actualmente en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Reporte de casos de tocilizumab en Covid-19:

1. *Xiaoling Xu et al., 2020. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab*³¹.

Este fue un estudio retrospectivo en que se describió los resultados clínicos del tratamiento estándar combinado con tocilizumab, un bloqueador de IL-6, en 21 pacientes con infección grave y crítica con COVID-19. Todos los pacientes debían firmar un consentimiento informado antes de usar tocilizumab y aprobar la publicación de esta serie de casos. Los datos se recogieron a partir de las historias clínicas.

Los 21 pacientes fueron tratados con tocilizumab entre el 5 y 14 de febrero del 2020, procedentes de dos hospitales en China. Todos los pacientes incluidos cumplían con los criterios de gravedad según el protocolo de tratamiento y diagnóstico de neumonía por el nuevo virus de coronavirus (6ta edición interina)

²⁷ Li Y, Chen M, Cao H, Zhu Y, Zheng J, Zhou H. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microbes Infect* 2013;15:88-95.

²⁸ Lau SK, Lau CC, Chan KH, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol* 2013;94:2679-90.

²⁹ Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv* 2020:2020.02.12.945576. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>

³⁰ Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine* 2014;70:11-20.

³¹ Xiaoling Xu et al., 2020. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

auspiciada por la comisión nacional para la salud de las personas de la República de China³².

El diagnóstico se realizó mediante el frotis faríngeo realizados con medidas asépticas y evaluadas en tiempo real mediante la prueba de reacción de cadena de polimerasa reversa transcriptasa (RT-PCR), la cual fue desarrollada según la secuencia viral difundida.

El diagnóstico de severidad se realizó cuando se cumplían cualquiera de las siguientes condiciones:

- Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/minuto.
- SpO₂ $\leq 93\%$ respirando medios con O₂ 21%.
- PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg.

Un caso crítico fue definido cuando presentaba cualquiera de las siguientes condiciones

- Falla respiratoria con necesidad de ventilación mecánica.
- Shock.
- Concomitante falla de otro órgano.
- Necesidad de ser admitido en UCI.

Todos los pacientes recibieron atención estándar de acuerdo al protocolo de tratamiento y diagnóstico de neumonía por coronavirus de China incluyendo lopinavir, metilprednisolona, otros sintomáticos y oxigenoterapia; a este tratamiento se agregó el uso de tocilizumab, administrado en una dosis de 400 mg vía endovenosa.

Resultados

La edad promedio de los pacientes fue 56.8 ± 16.5 años (rango: 25 – 88), 18 eran varones (85.7%) y 3 mujeres (14.3%). El 43% de los pacientes padecía de hipertensión arterial, el 24% de diabetes y el 10% enfermedad coronaria. 17 pacientes (81.0%) fueron catalogados como graves y 4 como críticos (19.0%). 18 pacientes (85.7%) recibieron tocilizumab una vez y 3 pacientes (14.3%) recibieron una segunda dosis debido a fiebre dentro de 12 horas.

Todos los pacientes presentaron fiebre como el primer síntoma, seguido de tos seca (14/21, 66.7%), esputo blanco en pequeña cantidad (9/21, 42.9%), fatiga (6/21, 28.6%) y disnea (6/21, 28.6%). Cuatro pacientes tuvieron náuseas (19.0%). Otros síntomas incluyendo rinorrea y dolor torácico fueron raros (4.8%). El promedio de tiempo desde el inicio de la fiebre y el desarrollo de la disnea fue de 6 días (rango: 2-14). La mayoría (20/21) de los pacientes necesitaron oxigenoterapia, incluyendo a alto flujo en 9 pacientes (45.0%), cánula nasal en 7 pacientes (35.0%), máscara de oxígeno en un paciente (5.0%), ventilación no invasiva en un paciente (5.0%) y ventilación invasiva en 2 pacientes (10.0%).

Se observó linfopenia en el 85.0% de los pacientes (17/20), los niveles de PCR se incrementaron en 20 pacientes (95%) (media, 75.06 ± 66.80 mg/L). Los niveles de IL-6 antes del uso de tocilizumab tuvieron una media de 132.38 ± 278.54

³² Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (6th interim edition). China NHCOTPSRO.

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

pg/ml. Todos los pacientes tenían una tomografía anormal de inicio. La principal anomalía de la tomografía inicial fueron imágenes similares a placas, opacidades en vidrio esmerilado y consolidación focal.

Después del tratamiento

La temperatura retornó a valores normales después del primer día de tratamiento con tocilizumab. Los síntomas también disminuyeron en los siguientes días, así como la saturación de oxígeno. Quince pacientes (15/20, 75.0%) disminuyeron las concentraciones de oxígeno. Diez pacientes retornaron a valores normales (10/19, 52.6%). El PCR disminuyó significativamente y retorno a valores normales en 84.2% pacientes (16/19, media, 2.72 ± 3.60 mg/L) al quinto día de evolución. No se reportaron los resultados de los cambios de la IL-6.

Las tomografías mostraron mejoras de las lesiones pulmonares en 19 pacientes (90.5%) y pequeña mejora en el resto. Se dieron de alta a 19 pacientes (90.5%) incluyendo a los dos pacientes críticos y el resto permaneció hospitalizado. El promedio del tiempo de hospitalización fue de 13.5 ± 3.1 d después del tratamiento con tocilizumab. No se reportaron infecciones pulmonares posteriores o deterioro de la enfermedad o muerte. No se reportaron eventos adversos durante el tiempo de hospitalización.

Protocolos de estudios en curso de LPV/r en COVID-19

1. Xiaoling Xu et al 2020 "A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19)"³³.

Este es un ECA en proceso de reclutamiento en China y cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con neumonía por nuevo coronavirus (NCP) regulares (incluyendo con factores de riesgo severo) y pacientes críticos. Los grupos a comparar serán el tratamiento convencional (control, 94 pacientes) con el de tratamiento convencional + tocilizumab (experimental, 94 pacientes). El desenlace clínico primario será la curación (definición no disponible) y los desenlaces secundarios incluyen a: muerte, uso de ventilador y días de hospitalización.

Criterios de inclusión.

- a. Pacientes con diagnóstico del tipo común de neumonía por el nuevo coronavirus (NCP), (incluyendo con factores de riesgo severos) y casos graves de NCP.
- b. Edad 18-85 años.
- c. IL-6 elevada (por medio del método Elisa y usando el mismo kit de la compañía).
- d. Pacientes o familiares que se hayan ofrecido voluntariamente a participar y con consentimiento informado firmado.

³³ Chinese Clinical Trial Registry. A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). Feb 13, 2020. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409> (accessed March 17, 2020).

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

Definición de casos clínicos de neumonía por el nuevo coronavirus (NCP).

- Pacientes con NCP regular o común (incluyendo con factores de riesgo): pacientes con lesión pulmonar dual en base a síntomas clínicos comunes de la NCP acompañado con o sin fiebre
- Pacientes con NCP críticos: en "New Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan (Fifth Edition)" formulated by the National Health Commission

Criterios de exclusión.

- a. Pacientes que ya estén participando en otros ensayos clínicos
- b. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- c. ALT/AST > 5 valores normales altos, neutrófilos < 0.5, plaquetas menos de 50
- d. Diagnóstico definitivo de enfermedades inmunológicas reumáticas
- e. Uso crónico de medicamentos inmunomoduladores o anti-rechazo
- f. Hipersensibilidad a tocilizumab o alguno de sus excipientes
- g. Pacientes con tuberculosis pulmonar activa, con infección bacteriana o fúngica definida.

Guías y protocolos de tratamiento

1. OMS-2020 guía interina "Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected"³⁴.

La OMS hace recomendaciones generales para el tratamiento de los casos severos. Respecto a los potenciales tratamientos antivirales, en esta guía se menciona que no existe evidencia actual para recomendar un tratamiento específico contra el COVID-19. En su lugar, se han agregado enlaces sobre los ensayos clínicos que están evaluando varios antivirales potenciales registrados en la página de clínica trial (<https://clinicaltrials.gov>) y el registro de ensayos clínicos en China (<http://www.chictr.org.cn/abouten.aspx>).

Se debe hacer mención que en la página de *clinicaltrial* no existe algún ensayo que esté investigando el uso de tocilizumab como tratamiento de los casos de infección por COVID-19. El ensayo en curso de Xiaoling Xu et al se encuentra registrado en la página de ensayos clínicos de China.

2. CDC 2020 "Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)"³⁵.

En esta guía igualmente se menciona que no existen actualmente antivirales aprobados por la FDA para tratar pacientes infectados con COVID-19. En los

³⁴ OMS 2020. Guía interina. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Disponible en [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

³⁵ CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.htm#foot43>

REPORTE BREVE N° 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Estados Unidos, los institutos Nacionales de salud (NIH) y colaboradores se encuentran investigando tratamientos antivirales contra COVID-19. Se menciona también que, aunque algunos estudios in-vitro o in-vivo sugieren potencial actividad terapéutica contra coronavirus, no existe información disponible proveniente de ensayos clínicos en humanos que apoyen la recomendación de algún tratamiento en investigación para ser recomendado en pacientes con infección COVID-19 confirmado o sospechado.

En esta guía se menciona que remdesivir es un antiviral en investigación que ha mostrado tener actividad in-vitro contra SARS-CoV-2. Este medicamento inicialmente investigado en China, fue aprobado por para su uso en USA en pacientes después de un ensayo adaptativo aleatorizado realizado por NIH. Este medicamento se sigue investigando en USA (casos moderados y severos).

Igualmente, en esta guía se hace referencia al enlace de clinicaltrial y de los registros de estudios en China.

3. Sociedad Española de Farmacología-2020 “procedimientos de farmacia hospitalaria para la gestión del tratamiento con antivirales en la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)”³⁶.

En casos de dificultad respiratoria aguda se está añadiendo en algunos casos tocilizumab basándose en datos muy preliminares procedentes de una serie de 21 casos en los que se administró dosis fija de 400 mg en dosis única. En el momento actual no existe evidencia robusta sobre el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. Se debe valorar que no se presenten contraindicaciones. Evitar en pacientes con ALT/AST mayor de 5 veces el límite superior de la normalidad, neutrófilos <500 células /mm³, plaquetas <50.000 células/mm³, en pacientes con tuberculosis pulmonar, o infecciones bacterianas o fúngicas, tratamiento inmunomodulador o anti-rechazo.

Preparación y administración: tocilizumab se prepara diluido en 100 ml de SF y administrar IV en 1 hora. tocilizumab diluido es estable 4 h a temperatura ambiente y 24 h en nevera.

ANÁLISIS

La única evidencia disponible del uso de tocilizumab en pacientes infectados con COVID-19 proviene de una pequeña serie de casos recogidos de manera retrospectiva. Un total de 21 pacientes con neumonía por COVID-19 en estado grave o crítico recibieron tratamiento convencional y una dosis de tocilizumab 400 mg. Todos los pacientes tenían alteraciones en las imágenes como tomografía pulmonar y requirieron oxigenoterapia, principalmente no invasiva. Estos pacientes permanecieron

³⁶ Sociedad Española de Farmacología. Procedimientos de farmacia hospitalaria para la gestión del tratamiento con antivirales en la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19).

REPORTE BREVE Nº 03 versión 8: USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

hospitalizados una media de 13.5 días, al cabo del cual solo dos pacientes permanecían hospitalizados. Con estos resultados los investigadores del estudio concluyeron que la adición de tocilizumab a la terapia convencional para los casos graves y críticos de neumonía por COVID-19, puede ofrecer un beneficio clínico, al mejorar los síntomas, la hipoxemia y las imágenes de tomografía.

Sin embargo, estos datos son considerados como muy preliminares debido al pequeño número de pacientes, además de padecer significativo riesgo de sesgos derivado del diseño del estudio. Estas observaciones preliminares requieren de evidencia posterior para confirmar los supuestos. Por ello, los mismos autores realizarán un ECA con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19, casos regulares y graves.

Este ECA que planea reclutar a 188 pacientes se encuentra en fase de reclutamiento y prevé terminar el estudio en mayo de este año.

CONCLUSIONES

1. Estudios sobre la patogénesis de la infección por varios virus respiratorios con casos severos, incluyendo el actual COVID-19, muestran que ocurre una gran producción de citoquinas como la IL-6 y otros mediadores inflamatorios, denominado tormenta de citoquinas. Estas observaciones han llevado a sugerir que el IL-6 es un factor clave en la tormenta de citoquinas y que la interrupción de su acción pueda ser un potencial tratamiento de los casos severos y críticos de COVID-19.
2. El tocilizumab es un anticuerpo recombinante humanizado del receptor de IL-6, que al unirse con sus receptores inhibe la señal de transducción y por tanto la respuesta inflamatoria. Su uso solo se encuentra aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide.
3. La evidencia del uso de tocilizumab para el tratamiento del COVID-19 está aún en fase muy preliminar y la información actual proviene de un pequeño reporte de casos.
4. Existe un ECA en curso que evaluará la seguridad y eficacia del uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19, casos regulares y graves. Se prevé que finalice para mayo del 2020. Asimismo, un protocolo de tratamiento realizado por la sociedad española de farmacología indica que en casos severos de dificultad se está usando tocilizumab, no obstante, señala que la evidencia no es robusta.
5. Las guías de CDC y OMS mencionan que no existe evidencia importante para recomendar un antiviral específico. En su lugar han referenciado los enlaces de los registros de ensayos clínicos como el de *clinicaltrials* y el de China. Se debe mencionar que dentro de la página de *clinicaltrials* no existe algún ensayo en progreso que este investigando los efectos de tocilizumab en el tratamiento del COVID-19.
6. Actualmente no existe evidencia robusta proveniente de ensayos clínicos publicados que hayan evaluado la seguridad y eficacia del uso de tocilizumab para el tratamiento de COVID-19 que permitan sustentar una recomendación. Se mantiene expectativa en los resultados de los ensayos clínicos en curso, especialmente el que culminará en mayo.

**REPORTE BREVE N° 03 versión 8:
USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**