



CONCLUSIONES

Evidencia de muy baja calidad proveniente de dos series de pacientes con infección respiratoria tratados con tocilizumab adicionado a otros tratamientos, no permite establecer su la eficacia en la reducción de la mortalidad o mejoría clínica en pacientes con infección por COVID-19.

El Ministerio de Salud de la Argentina no recomienda su empleo, debido a la incertidumbre en torno a su efectividad y su elevado costo. Entidades como la Organización Mundial de la Salud o el Centro de Control de Infecciones de los Estados Unidos (CDC), no mencionan su uso. Algunas organizaciones como la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Quebec, y un consenso de expertos en Bélgica, mencionan su uso en el contexto de un ensayo clínico y en casos graves o críticos. El consenso de expertos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Italia (Lombardía) recomiendan su uso en pacientes con enfermedad respiratoria grave.

Al momento de realizar este documento es muy alta la incertidumbre asociada a la eficacia y seguridad del tocilizumab en el tratamiento de la infección por COVID-19, debido a que la evidencia disponible es de muy baja calidad metodológica y los resultados no son consistentes entre los estudios. Esta incertidumbre, no permite emitir una recomendación a favor de su empleo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que - se encuentran en curso más de 20 estudios experimentales- por lo que puede ser que la incertidumbre actualmente existente se reduzca en el corto a mediano plazo.

Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Gonzalez L, García Martí S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Ciapponi A. **Tocilizumab en infección por COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 766, Buenos Aires, Argentina. 24 de abril de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar*

1. Contexto clínico

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta este 01 de abril su circulación se ha reportado en 205 países reportándose más de 800.000 casos y la muerte 40.000 personas.²

El período de incubación de la infección por 2019-nCoV es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible.³ La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales.³ El departamento de medicina interna del Hospital de Brigham de la escuela de medicina de Harvard ha postulado una clasificación clínico-terapéutica de la enfermedad que divide el curso de la misma en diferentes etapas y a su vez identifica dos subconjuntos patológicos superpuestos pero diferentes entre sí, desencadenados el primero de ellos por el virus y el segundo por la respuesta del huésped al virus.⁴

Las etapas a su vez son las siguientes:

Etapas I (leve), infección temprana: La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el virus se multiplica y establece la residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio. El diagnóstico en esta etapa incluye PCR de muestras respiratorias, junto con imágenes de tórax, hemograma completo y pruebas de función hepática. El hemograma puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anormalidades significativas. El tratamiento en esta etapa está dirigido principalmente al alivio sintomático. En pacientes que pueden mantener el virus limitado a esta etapa de COVID-19, el pronóstico y la recuperación son excelentes. Es en esta etapa donde se contemplaría el uso de tratamientos específicos que tendrían por objeto reducir la carga viral del paciente.

Etapas II compromiso pulmonar: En la segunda etapa de la enfermedad se establece el compromiso pulmonar, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una PaO₂ / FiO₂ de <300 mmHg). Las imágenes (radiografía de tórax o tomografía computarizada) revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Los análisis de sangre revelan un aumento de la linfopenia, junto con la elevación de las transaminasas. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no notablemente. Es en esta etapa que la mayoría de los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercanos. El tratamiento consistiría principalmente en medidas de apoyo debido a que no se ha establecido aún un tratamiento antiviral específico, aunque sería en esta etapa donde teóricamente mostrarían un mayor grado de eficacia.

Etapas III (grave) de hiper-inflamación sistémica: Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiper-inflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. La infección por COVID-19 produce una disminución en los recuentos de células T auxiliares, supresoras y reguladoras. Los estudios han demostrado que las citocinas inflamatorias y los biomarcadores como la interleucina (IL) -2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , el factor de necrosis tumoral- α , la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D están significativamente elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave. La Troponina y péptido natriurético de tipo B N-

terminal pro (NT-proBNP) también se puede elevar. La terapia personalizada en el estadio III depende del uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que resulte en una disfunción multiorgánica sin retorno. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y despliegue de dicha terapia puede tener el mayor rendimiento.

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distress respiratorio agudo.³ La mayoría de los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica). En una serie de 138 casos tratados en China, la mediana de estancia hospitalaria entre los pacientes egresados vivos fue de 10 días.⁵ Esta serie de casos, reportó que el 26% de los mismos requirió ingreso a UTI y que el 4,3% había fallecido. Otro reporte en cambio, sobre 41 casos reportó que el 32% había ingresado a UTI y el 15% de éstos había fallecido. Debido a que la epidemia se encuentra en curso, no es posible estimar la tasa de letalidad del COVID-19^{5,6}

Actualmente el tratamiento de la COVID-19 es sintomático y de sostén no existiendo un esquema farmacológico específico curativo.^{3,7,8} Se han propuesto tratamientos con diferentes drogas en base a la extrapolación de efectividad de las mismas en cuadros similares.⁸ Uno de estos tratamientos descritos es el uso de tocilizumab. El fundamento del uso de esta droga se basa en la observación del aumento de los niveles de mediadores de la inflamación (citocinas) en pacientes con cuadros severos respiratorios por COVID-19 ingresados a las unidades de cuidados intensivos.⁹ Las citocinas son proteínas que actúan como mensajeras celulares en la respuesta inmunitaria, y como se mencionó anteriormente, los niveles altos de citocinas pueden causar una respuesta inflamatoria exagerada, lo que se conoce como síndrome de liberación de citocinas, desencadenando la falla multiorgánica y la muerte. En el caso del compromiso respiratorio severo por SARS-CoV-2, éste se une a las células epiteliales alveolares, activando el sistema inmunitario, lo que resulta en la liberación de una gran cantidad de citocinas, incluida la IL-6, aumentando la permeabilidad vascular, lo que genera la acumulación de una gran cantidad de líquido y células sanguíneas en los alvéolos, derivando en insuficiencia respiratoria. Respecto al rol de la medición de los niveles de IL-6 en pacientes con COVID 19, Coomes y Haghbayan publicaron en línea en la plataforma *medRxiv* una RS con MA, con fecha final de búsqueda al 15 de marzo de 2020.¹⁰ Sobre un total de seis estudios, metaanalizaron datos de 1302 casos en los que compararon los niveles de IL-6 en pacientes con enfermedad complicada (pacientes con síndrome de distress respiratorio del adulto, que requirieron la admisión a UTI, o que tenían enfermedad "grave" o "crítica" según el puntaje del Programa de Prevención y Control de la Neumonía por Nuevo Coronavirus en China) versus pacientes con enfermedad no complicada (definida por la ausencia de los criterios anteriores). Los niveles de IL-6 en aquellos con enfermedad complicada fue 2,9 veces mayor (IC 95%, 1,17-7,19; $p < 0,01$; $I^2 = 100\%$). Los autores encontraron resultados consistentes cuando compararon pacientes que requirieron ingreso en UTI versus ninguna admisión a la UTI. Asimismo identificaron que los niveles elevados de IL-6 se relacionaron con la presencia de compromiso pulmonar bilateral, y que las reducciones en los niveles de esta citocina se asociaron con mejoría clínica e imagenológica.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al receptor de IL-6. La administración intravenosa está indicada en el síndrome de liberación de citocinas por otras causas, por lo que se postula que podría estar indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad severa por COVID 19 y enfermedad pulmonar extensa que presenten niveles elevados de IL-6 , con el objeto de detener la hiperinflamación sistémica.⁹

En este documento se evalúa el uso de tocilizumab como tratamiento de la insuficiencia respiratoria en infección por COVID-19.

2. Tecnología

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el receptor humano de interleucina 6 (IL-6) del subtipo de inmunoglobulina IgG1. Se administra lentamente (infusión durante 60 minutos) por vía intravenosa a una dosis de 8mg / kg en pacientes > 30 kg o 12 mg / kg en pacientes <30 kg. En pacientes con mala respuesta, se pueden administrar dos dosis adicionales (máximo 3 dosis en total) administradas, con un intervalo mínimo de 8 horas entre dosis.

Tocilizumab se encuentra aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) desde el año 2017 para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas del inglés *cytokine release syndrome*) grave o potencialmente mortal causado por terapia CAR-T (del inglés *Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy*). También tiene indicaciones aprobadas por la FDA para artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis idiopática juvenil sistémica. En la Argentina se encuentra aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Tocilizumab altera la forma en que funciona el sistema inmunitario del paciente, y con el potencial de aumentar la probabilidad de que el paciente contraiga infecciones o empeore cualquier infección actual. Datos obtenidos de seguridad en seguimiento de pacientes con enfermedades reumatológicas resultó en tasas globales de eventos adversos (EA) leves (dolor de cabeza, reacciones en el sitio de la inyección) y EA graves fueron 278,2 / 100 personas/año y 14,4 / 100 personas/año, respectivamente. Estos eventos incluyeron infecciones graves (4,7 / 100 personas/año), infecciones oportunistas (0,23 / 100 personas/año), perforaciones gastrointestinales (0,28 / 100 personas/año), malignidad (1,1 / 100 personas/año), infarto de miocardio (0,25 / 100 personas/año) y accidente cerebrovascular (0,19 / 100 personas/año).¹¹ Sin embargo, se aclara que no son datos obtenidos en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de tocilizumab en el tratamiento de la infección por COVID-19

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas y guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en *medRxiv* en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con infección por COVID-19
Intervención	Tocilizumab adicionado a medidas habituales de sostén
Comparador	Medidas habituales de sostén
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida, días de uso de soporte ventilatorio mecánico, días de uso de oxigenoterapia no invasiva, días de internación, carga viral. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos estudios observacionales, una ETS y 12 GPC o recomendaciones, acerca del uso de tocilizumab en el tratamiento de la infección por COVID-19

5.1 Eficacia

No se dispone de estudios comparativos acerca de la eficacia o seguridad de tocilizumab en pacientes con infección respiratoria grave por COVID-19.

Xu y colaboradores publicaron la experiencia del uso de tocilizumab en una serie de 21 pacientes con neumonía grave o muy grave por COVID-19 que recibieron tocilizumab agregado a los cuidados habituales y en algunos casos tratamiento específico (lopinavir y/o metilprednisona sin aclarar los autores el número de pacientes que lo recibieron).¹² Todos los pacientes incluidos cumplieron con los criterios graves o críticos definidos por el Programa de Prevención y Control de la Neumonía por Nuevo Coronavirus en China patrocinado por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China (ver anexo II). La edad promedio de los pacientes fue de $56,88 \pm 16,5$ años (25 a 88 años) con mayoría de hombres (85%). Diecisiete pacientes presentaban criterios de gravedad y cuatro eran pacientes críticos, todos presentaban alteraciones en la tomografía computada de tórax realizada al ingreso y 14/21 casos presentaba fiebre. Veinte pacientes requirieron oxigenoterapia, en nueve casos fue terapia de oxígeno de alto flujo (45.0%), cánula nasal en siete pacientes (35.0%), máscara de oxígeno en un paciente (5.0%), ventilación no invasiva en un paciente (5.0 %) y ventilación invasiva en dos pacientes (10.0%). Todos los pacientes presentaban niveles anormalmente elevados de IL-6 y de proteína C reactiva y cambios tomográficos compatibles con neumonía. La dosis de tocilizumab fue de 400 mg vía endovenosa, 18 pacientes recibieron solo una dosis y en tres casos la dosis se repitió a las 12 horas por presentar fiebre. Los autores reportaron que los pacientes febriles normalizaron la temperatura corporal a las 24 horas de administrado el tratamiento y se mantuvieron afebriles, los síntomas clínicos y requerimiento de oxígeno suplementario mejoró paulatinamente y en 15 de 20 casos redujeron totalmente la necesidad de oxigenoterapia. Un paciente en asistencia respiratoria mecánica no requirió de su asistencia al día siguiente del tratamiento con tocilizumab, mientras que otro caso a quien previamente se le había dado ventilación invasiva había reducido los parámetros del respirador y esperaba estar fuera del respirador al momento de reportar los resultados. A los siete días el 90,5% de los pacientes había mejorado

las lesiones observadas en la tomografía computada. El tiempo promedio de hospitalización de los 19 casos que fueron dados de alta fue de $13,5 \pm 3,1$ días y durante el período del estudio no se reportaron muertes en este grupo de pacientes. No se registraron eventos adversos atribuibles al uso de tocilizumab.

Pan Luo y col publicaron un estudio observacional relatando la experiencia en el uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19.¹³ Incluyeron datos de 15 pacientes (12 hombres y tres mujeres) con edad promedio de 73 años (62-80). Dos presentaban enfermedad moderada (13,3%), seis (40%) pacientes presentaban enfermedad grave y siete (46,7%) enfermedad crítica según la clasificación de la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China. Diez (66,7%) pacientes tenían una o más comorbilidades, incluidas enfermedades cardiocerebrovasculares y enfermedades del sistema endocrino. Ocho (53,3%) pacientes recibieron tocilizumab en combinación con metilprednisona. Al inicio del tratamiento todos los pacientes presentaban niveles elevados de IL-6 (definido como valores superiores a 7,0 pg/mL) y de PCR (superior a 5 mg/mL). Los valores de laboratorio se normalizaron o acercaron al rango normal dentro de la semana post inicio del tratamiento en los pacientes que mejoraron o se estabilizaron clínicamente (11 casos), sin embargo clínicamente tres de los cuatro pacientes críticos fallecieron y el cuarto al cierre del estudio presentaba un empeoramiento de su estado clínico y persistían niveles extremadamente altos de PCR e IL-6.

Actualmente se encuentran registrados en el sitio clinicaltrials.gov, 27 protocolos de investigación que contemplan el uso de tocilizumab, ninguno de ellos se encuentra finalizado.¹⁴

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto Nacional de Excelencia en Sanidad y Servicios Sociales de Quebec, Canadá (INESSS, sus siglas del francés *Institut National d'excellence en Santé et en Services Sociaux*) realizó un informe de respuesta rápida con fecha de publicación del 16 de abril de 2020 evaluando la eficacia y seguridad de tocilizumab en COVID-19¹⁵. Concluyen que la incertidumbre de los datos que documentan la eficacia de las terapias dirigidas contra el receptor de la interleucina-6 no les permite recomendar su uso fuera de un protocolo de investigación en pacientes con un diagnóstico confirmado de COVID-19 cuya condición clínica requiere hospitalización con una elevación de los marcadores inflamatorios o una progresión compatible con un síndrome de liberación de citocinas.

5.3 Costos de la tecnología

El precio de venta al público de la ampolla de 400 mg es de 75.469,24 ARS¹⁶

5.4 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

A continuación, se detalla el contenido de las guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas relevadas. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

El Ministerio de Salud de la República Argentina a través de la ampliación de las recomendaciones elaboradas por la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva no recomienda su uso hasta contar con más evidencia acerca de su efectividad y seguridad remarcando asimismo lo elevado de su costo.¹⁷

La Organización Mundial de la Salud, el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, del inglés *Center of Disease Control*) en su información para médicos sobre opciones terapéuticas para pacientes con COVID-19, actualizado al 13 de abril de 2020 menciona que no existen medicamentos u otras terapias aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. para prevenir o tratar COVID-19 no mencionando el uso de tocilizumab.^{2,3} La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, sus siglas del inglés *Infectious Diseases Society of America*) menciona en sus recomendaciones el uso de tocilizumab solo dentro del contexto de protocolos de investigación y en pacientes hospitalizados.¹⁸

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios menciona el uso de tocilizumab como tratamiento disponible para el manejo de la infección respiratoria por COVID-19 recomendando su empleo en forma precoz, en aquellas fases de la enfermedad donde su uso resulte teóricamente más efectivo en

frenar la cascada inflamatoria tal que tenga un efecto favorable sobre la necesidad de ventilación.¹⁹ Tocilizumab se encuentra dentro del listado de medicamentos que probablemente sean eficaces en el tratamiento de COVID-19 según el grupo de trabajo multidisciplinario conformado por la Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (Sección de Lombardía).²⁰ En el Vademecum realizado al respecto indican el uso de tocilizumab en casos que presenten empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, que requiera ventilación o intubación no invasiva, junto con altos niveles de marcadores inflamatorios como IL-6 (> 40 pg / ml) (alternativamente, niveles altos de dímero d (> 1500 o en aumento), PCR, ferritina o fibrinógeno). El grupo de tareas conformado en Bélgica para emitir recomendaciones acerca del manejo de COVID-19 menciona que el uso de tocilizumab solo debe considerarse en casos individualizados de pacientes y dentro del contexto de protocolos de investigación.²¹

Tabla 2. Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas sobre tocilizumab

Institución	País	Año	Recomendación	Observaciones
ARGENTINA				
Ministerio de Salud de la Nación ^{17,22}	Argentina	2020	NM	
Sociedad Argentina de Infectología ²³	Argentina	2020	NM	
OTROS PAÍSES				
Centers for Disease Control and Prevention ³	EEUU	2020	NM	
Infectious Diseases Society of America ¹⁸	EEUU	2020	SI	Solo recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico
NHS ²⁴	UK	2020	NM	
Organización Mundial de la Salud ⁷	Internacional	2020	NM	
INESS ¹⁵	Canada (Quebec)	2020	No	Solo menciona su uso en el contexto de un ensayo clínico
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ¹⁹	España	2020	Si*	
Haute Autorité de Santé	Francia	2020	NM	
Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (sección de Lombardía) ²⁰	Italia	2020	Si**	
Grupo de tareas de COVID-19 ²¹	Belgica	2020	Si***	Solo en el contexto de protocolos de investigación, idealmente cohortes Belgas o internacionales
National Health Commission of the People's Republic of China (7ma edición) ²⁵	China	2020	Si****	Indicado en casos de neumonía grave

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la información relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización.

* Recomiendan contemplar el uso de una segunda dosis a las 12 horas de administrada la primera, en aquellos pacientes que experimenten una recaída luego de la primera dosis.

** Indican el uso de tocilizumab en casos que presenten empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, que requiera ventilación o intubación no invasiva, junto con altos niveles de marcadores inflamatorios como IL-6 (> 40 pg / ml) (alternativamente, niveles altos de dímero d (> 1500 o en aumento), PCR, ferritina o fibrinógeno)

*** Podría considerarse en forma individual en cada paciente con inflamación persistente (IL-6 elevado, PCR, dímeros D, y/o ferritina) y síndrome de distress respiratorio y que requieren ventilación mecánica, sin evidencia de sobreinfección bacteriana y/o sepsis.

****Para pacientes con lesiones pulmonares extensas y casos graves que también muestran un mayor nivel de IL-6 en pruebas de laboratorio. La dosis inicial es de 4-8mg / kg con la dosis recomendada de 400mg, si la dosis inicial no es efectiva, se puede administrar una dosis adicional después de 12 horas (la misma dosis). No deben administrarse más de 800 mg.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Roche y a la Sociedad Argentina de Infectología y a la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva - SATI

Informe de Respuesta Rápida

Tocilizumab en infección por COVID-19

Fecha de realización: 24 de abril de 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 16 de abril de 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (Tocilizumab[Supplementary Concept] OR Tocilizumab[tiab] OR Actemra[tiab] OR Roactemra[tiab] OR IL6 Monoclonal[tiab])

Anexo II. Clasificación clínica de la 7ma Edición del Programa de Prevención y Control de la Neumonía por Nuevo Coronavirus en China patrocinado por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China²⁵

Clasificaciones clínicas en adultos

(1) Forma leve.

Los síntomas clínicos son menores, las imágenes no muestran signos de inflamación pulmonar.

(2) Forma moderada.

Presenta fiebre y síntomas del tracto respiratorio, las imágenes muestran inflamación pulmonar visible.

(3) Forma severa.

Pacientes que presenten cualquiera de los siguientes signos:

Falta de aliento, FR > 30 respiraciones / minuto

Saturación de oxígeno <93% en reposo y con aire ambiente

Presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) / fracción de oxígeno inspirado (FiO₂) <300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa).

Aclaración: El paciente debe ser tratado como un caso grave si la imagen pulmonar muestra una progresión sustancial de las lesiones (más del 50%) dentro de las 24-48 horas.

(4) Forma crítica. Cumplir con cualquiera de los siguientes criterios:

Presencia de insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica;

Shock;

Falla combinada de otros órganos que requiere monitoreo en la UTI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J. [Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2]. *Rev Esp Quimioter*. April 2020. doi:10.37201/req/098.2020
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard. Accessed april 14 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed April 16, 2020.
4. Siddiqi HK, Mehra MR. JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
6. Coronavirus Mortality Rate (COVID-19) - Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/#hfr>. Accessed April 22, 2020.
7. COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. <https://www.paho.org/en/documents/covid-19-chloroquine-and-hydroxychloroquine-research>. Accessed April 12, 2020.
8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama*. 2020;2019. doi:10.1001/jama.2020.6019
9. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. March 2020:105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
10. Coomes E, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20048058v1.full.pdf>. Accessed April 22, 2020.
11. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. doi:10.1186/ar3455
12. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>. Accessed April 17, 2020.
13. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol*. 2020:0-2. doi:10.1002/jmv.25801
14. Search of: tocilizumab | COVID 19 - List Results - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID+19&term=tocilizumab&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>. Accessed April 24, 2020.
15. *Réponse Rapide COVID-19 et Biothérapies Dirigées Contre l' Interleukine 6 Ou Son Récepteur.*; 2020.
16. ACTEMRA PRECIO. <https://www.alfabeta.net/precio/actemra.html>. Accessed April 24, 2020.
17. Arnaldo Dubin D, Elisa Estenssoro D. *Ampliación de Las Recomendaciones Sobre El Uso de Heparina y Corticoides COVID19 Documento Elaborado En El Marco Del Proyecto Capacitación Situada y Permanente. Resolución 723/2020 Tele-Revista de UTI Sociedad Argentina de Terapia Intensiva*.
18. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed April 16, 2020.
19. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>. Accessed April 17, 2020.
20. Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Guidelines for the treatment of people with COVID-19. 2020;8(March):143-152.
21. INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM 07 Avril 2020; Version 7. www.notifierunefetindesirable.be. Accessed April 16, 2020.
22. Ministerio de Salud de la Republica Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 | Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>. Accessed April 7, 2020.
23. SADI - Sociedad Argentina de Infectología - Protocolos de atención. <https://www.sadi.org.ar/coronavirus/protocolos-de-atencion?start=5>. Accessed April 24, 2020.
24. Products - COVID-19 | Topic | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/infections/covid19/products?Status=Published>. Accessed April 16, 2020.
25. 7ma Edición del Programa de Prevención y Control de la Neumonía por Nuevo Coronavirus en China patrocinado por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China.

<http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>. Accessed April 23, 2020.