



Recomendación GRADE:
Tocilizumab para pacientes
hospitalizados con **COVID-19**
grave o crítico

RESUMEN

Justificación

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19) es una patología respiratoria de humanos producida por SARS-CoV-2. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento se han reportado en Argentina más de 3.000.000 casos confirmados y 68.000 muertes.

Los síndromes de dificultad respiratoria aguda (SDRA) asociados a COVID-19 se observan después de la segunda semana, y no se relacionan sólo con la replicación viral no controlada, sino con la respuesta del huésped.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado aprobado por ANMAT para el manejo de diversas enfermedades entre las que se incluye la artritis reumatoide. En COVID-19, existen estados de hiperinflamación en personas severa o críticamente enfermas, donde la inmunosupresión y el bloqueo de este tipo de receptores de IL-6 podría ser beneficiosa.

Ante esta situación con apoyo del grupo metodológico con experiencia en el método GRADE, expertos clínicos y en gestión en salud de la provincia de Río Negro y el resto del país se ha desarrollado una guía de práctica clínica para orientar al personal de salud y a los generadores de políticas públicas del Ministerio de Salud de Río Negro acerca del uso de tocilizumab para pacientes con enfermedad severa y crítica por coronavirus. El presente documento brinda información científica actualizada y confiable y se ha elaborado en base a la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), con la finalidad de evitar la progresión a formas severas de la enfermedad y eventos fatales.

Objetivo

Esta guía está enfocada en emitir recomendaciones para uso de tocilizumab para pacientes con enfermedad severa y crítica por coronavirus.

Metodología

La presente guía de práctica clínica fue confeccionada siguiendo los métodos de elaboración de guías de la OMS⁸. De forma general, se conformó un grupo desarrollador multidisciplinario compuesto por expertos temáticos clínicos y en políticas públicas, metodólogos y usuarios. Dado que no se identificaron guías susceptibles de ser adaptadas, la guía se desarrolló de novo. Se realizaron búsquedas de estudios aleatorizados hasta 17 de abril de 2021, en la base de datos L.OVE de la fundación Epistemonikos. Se elaboró la síntesis y los perfiles de evidencia utilizando el enfoque GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) y se desarrolló un modelo para valorar el impacto presupuestario de la incorporación de tocilizumab desde la perspectiva del Ministerio de Salud de Río Negro. Posteriormente, las recomendaciones fueron graduadas en un panel de expertos en la atención de pacientes con enfermedad severa y crítica por coronavirus. La guía fue evaluada por pares temáticos y metodológicos. Todos los participantes del panel y del grupo desarrollador firmaron una declaración de conflicto de intereses, los cuales fueron analizados por la coordinación de la guía.

Recomendaciones

La presente guía brinda recomendaciones para el tratamiento de pacientes adultos con sospecha o confirmación de infección por coronavirus

¿DEBE UTILIZARSE TOCILIZUMAB PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD SEVERA Y CRÍTICA POR CORONAVIRUS?	
Grado de recomendación	Resumen
CONDICIONAL	<p>Se sugiere utilizar tocilizumab en hospitalizados con COVID-19 severa y crítico Certeza en la evidencia moderada ⊕⊕⊕○</p> <p>Consideraciones para la implementación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 8 mg/kg de peso real, única dosis, por vía endovenosa, en infusión lenta (durante una hora), dosis máxima 800 mg • Administrar dexametasona 8 mg (o equivalente) por 10 días conjuntamente con tocilizumab • La recomendación aplica a; 1. pacientes con enfermedad severa definida como SpO2 ≤92% con aire ambiente y/o pacientes que reciben oxígeno suplementario (incluyendo cánula nasal de alto flujo y ventilación no invasiva); 2. pacientes con enfermedad crítica: pacientes que requieren ventilación mecánica • En base a la incertidumbre en el acceso a la droga el panel consideró que puede no ser factible disponer de las reservas necesarias para indicar tocilizumab al universo completo de pacientes con enfermedad severa y crítica definidos en el punto anterior. Por lo tanto, se sugieren los siguientes puntos para apoyar el mejor juicio clínico del equipo médico tratante para seleccionar los pacientes que recibirán tocilizumab priorizando aquellos grupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficio <ol style="list-style-type: none"> 1. pacientes que reciben ventilación mecánica en las primeras 72 horas de iniciada la misma. Luego de las primeras 72 horas el efecto del tocilizumab es incierto 2. dentro del universo de pacientes severas debe considerarse: el nivel y respuesta al flujo de oxígeno y soporte ventilatorio no invasivo instaurados (a mayor nivel y peor respuesta, mayor riesgo de requerir VMI y de muerte), y los factores de riesgo sociodemográficos, clínicos y de laboratorio asociados a mala evolución • Frente a un potencial aumento en la inmunosupresión debe instaurarse una vigilancia activa para la detección y tratamiento temprano de infecciones bacterianas y fúngicas según protocolos institucionales vigentes • Se sugiere valorar la compra centralizada, a través del Ministerio de Salud con el objetivo de no comprometer los presupuestos hospitalarios • Se sugiere emprender la gestión necesaria que permita la articulación de los 3 subsistemas de salud para asegurar el acceso equitativo a tocilizumab a los pacientes, independientemente de la cobertura de salud de los habitantes de la Provincia • Los comités hospitalarios pueden considerarse para sustentar y dar apoyo al equipo de salud para el uso de tocilizumab por fuera de la indicación actual aprobada por ANMAT (uso off-label)

PALABRAS CLAVE: Guía, Infecciones por Coronavirus; Quimioterapia

Abreviaturas y siglas

- GRADE: por su sigla en inglés Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
- IC95%: Intervalo de confianza del 95%
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PICO: Pacientes, Intervención/Comparación y Resultados (de sus siglas en inglés Population, intervention, comparison, and outcomes)
- DR: diferencia de riesgo
- RR: riesgo relativo
- RS: revisión sistemática
- SOF: Cuadros de resumen de resultados, de sus siglas en inglés Summary of findings (Metodología GRADE)
- UCI: Unidad de cuidados intensivos
- CNAF: cánula nasal de alto flujo
- VNI: ventilación no invasiva
- ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea
- SDRA: síndrome de distres respiratorio del adulto
- SpO2: saturación digital de oxígeno
- VMI: ventilación mecánica invasiva
- IPROSS: Obra social de la Provincia de Río Negro
- PAMI: Programa de Atención Médica Integral
- SOSUNC: Servicio de Obra Social de la Universidad Nacional del Comahue

Introducción

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 – Coronavirus Disease 2019) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección 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 al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 13 mayo del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina con más de 3.000.000 casos confirmados y 68.807 muertes.^{1,2} La evidencia actual muestra que la infección por el SARS-CoV-2 progresa en diferentes etapas. Los síndromes de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se observan después de la segunda semana, y no se relacionan sólo con la replicación viral no controlada, sino con la respuesta del huésped.³

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, que actúa a través de la inhibición de la citocina interleucina 6 (IL-6), involucrada en procesos inflamatorios y sistémicos propios del sistema inmune. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y en nuestro país, ANMAT, autorizó su uso para el manejo de diversas enfermedades entre las que se incluye la artritis reumatoide (artritis reumatoide, artritis Artritis idiopática juvenil sistémica, de células gigantes y artritis idiopática juvenil Múltiples articulaciones).⁴⁻⁵

Aunque los inmunomoduladores no deben usarse en forma rutinaria en pacientes con COVID-19, existen estados de hiperinflamación en personas severa o críticamente enfermas, donde la inmunosupresión

y el bloqueo de este tipo de receptores de IL-6 podría ser beneficiosa.⁶

Las guías informadas por la evidencia se constituyen una de las herramientas más útiles para mejorar la salud pública y la práctica clínica, ofrecer intervenciones con sólidas pruebas de eficacia, evitar riesgos innecesarios, utilizar razonablemente los recursos, disminuir la variabilidad en la práctica clínica y, en esencia, mejorar la salud y garantizar una atención de calidad, razón de ser de los sistemas y servicios de salud.

Su elaboración, a partir de la metodología propuesta por el Grupo de Trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)⁷, se apoya en el desarrollo de revisiones sistemáticas rigurosas y el adecuado resumen del cuerpo de la evidencia. La metodología GRADE incorpora, además del análisis de la calidad de la evidencia, la efectividad de las intervenciones recomendadas y el balance entre las consecuencias deseables e indeseables de estas, aspectos como los valores y las preferencias de los individuos o poblaciones que se benefician de ellas, la utilización de los recursos para la implementación de las recomendaciones y los costos para el sistema de salud, entre otros.

El presente documento fue confeccionado siguiendo estos lineamientos, con el objetivo de proveer, a los profesionales de la salud y los generadores de políticas en salud de una guía para orientar el uso de tocilizumab en pacientes con enfermedad grave y crítica por coronavirus. En la primera parte (I), se presenta la guía, detallando el alcance y usuarios, el marco teórico y justificación, así como el objetivo y población diana. En la segunda parte (II), se expone la metodología utilizada para el desarrollo de la guía. La tercera parte (III) contiene las preguntas y las recomendaciones formuladas en respuesta a las mismas, con un resumen de los juicios emitidos por el panel como justificación. En la cuarta parte (IV), se presentan estrategias relacionadas con la implementación de la recomendación. La sección de anexos contiene información adicional relacionada con el proceso de construcción de las recomendaciones (descripción detallada de las preguntas en formato PICO, búsqueda bibliográfica, cuadros de perfil de evidencia y resumen de resultados y cuadros GRADE de traspaso de evidencias a recomendaciones) y detalla la composición y declaración de conflictos de interés del grupo elaborador.

Con apoyo del grupo metodológico, expertos clínicos y en gestión en salud de la provincia y el resto del país se ha desarrollado una guía de práctica clínica que oriente al personal de salud y a los generadores de políticas públicas del Ministerio de Salud de Río Negro acerca del uso de tocilizumab para pacientes con enfermedad severa y crítica por coronavirus. El presente documento brinda información científica actualizada y confiable y se ha elaborado en base a la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)⁷, con la finalidad de evitar la progresión a formas más graves de la enfermedad y eventos fatales.

Alcance y usuarios

La presente guía provee recomendaciones informadas en la evidencia para pacientes adultos con sospecha o con diagnóstico confirmado de coronavirus. Las recomendaciones están dirigidas a profesionales de la salud, incluidos médicos especialistas en medicina interna, terapia intensiva y médicos residentes, quienes están de una u otra forma involucrados en la atención de

pacientes con enfermedad severa y crítica por coronavirus en la provincia de Río Negro. La guía también está dirigida a orientar a los generadores de políticas en salud de la provincia quienes tienen la responsabilidad de definir la implementación de esta y otras guías. En forma secundaria este documento puede ser de utilidad para médicos y generadores de políticas en salud en otras provincias o países.

Objetivos y población diana

Esta guía se desarrolló con el objetivo de orientar el uso de tocilizumab para el manejo de los pacientes con enfermedad severa y crítica por coronavirus. La enfermedad severa se define como SpO2 ≤92% con aire ambiente y/o pacientes que reciben oxígeno suplementario (incluyendo cánula nasal de alto flujo y ventilación no invasiva); la enfermedad crítica se define como pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva.

Cómo usar esta guía

La pregunta clínica presenta una recomendación que brinda indicaciones para el uso de tocilizumab en el manejo de los pacientes con enfermedad severa y crítica por coronavirus. Dicha recomendación presenta la calidad de la evidencia siguiendo el sistema GRADE:

Juicio	Características
Alta ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Además, se indica la fuerza de cada recomendación con arreglo al sistema GRADE:

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional o débil	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

I. METODOLOGÍA

Esta sección está adaptada de la plantilla de reporte de guías informadas en la evidencia que se encuentra en la directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia de la OPS ⁸.

Composición del grupo desarrollador

El grupo desarrollador contó con la participación de expertos temáticos en el tratamiento de pacientes con enfermedad severa y crítica por coronavirus y expertos en metodología para el desarrollo de guías de práctica clínica con la metodología GRADE. En el anexo 1 se presenta la composición íntegra del grupo desarrollador.

En la elaboración de la guía participaron tres grupos. En primer lugar, el grupo coordinador cumplió las funciones de organización, dirección y coordinación. En segundo lugar, el grupo de expertos fue seleccionado entre profesionales con experiencia en el diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad por coronavirus y sus funciones consistieron en: 1) formular las recomendaciones en respuesta a las preguntas planteadas por el grupo coordinador; 2) identificar estrategias para optimizar la implementación de las recomendaciones y 3) participar en el proceso de redacción del documento definitivo. Por último, las funciones del grupo de metodólogos consistieron en: 1) realizar la revisión sistemática de la literatura con el objetivo de recopilar la evidencia necesaria para contestar la pregunta planteada; 2) resumir la evidencia; 3) proveer soporte metodológico al grupo de expertos para la formulación de las recomendaciones; y 4) participar del proceso de redacción del documento definitivo.

Declaración de conflictos de intereses

Todos los miembros del grupo desarrollador y del panel de expertos, así como las personas que participaron en la revisión externa, firmaron una declaración de conflicto de intereses. Los coordinadores generales de la guía revisaron todas las declaraciones con el fin de detectar algún conflicto que pudiera afectar los juicios de valor y las recomendaciones. Todos los involucrados declararon no tener conflictos de interés frente a la formulación de las recomendaciones, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre la temática ni haber recibido donaciones o prestaciones por parte de los grupos de interés. De forma general, no se constató ningún conflicto con potencial para introducir sesgo a las recomendaciones de la guía. El análisis de los conflictos se presenta en el anexo 1

Declaración de independencia editorial

El Ministerio de Salud de la Provincia de Río Negro, brindó los recursos económicos para el trabajo del equipo metodológico. El grupo desarrollador de la guía se encargó, de manera independiente, del trabajo científico de investigación y de la elaboración de las recomendaciones.

Definición de los alcances y objetivos de la guía de práctica clínica

El grupo coordinador definió los alcances y objetivos de esta guía con el propósito de servir de apoyo a los profesionales de la salud, para permitirles brindar una atención médica homogénea, con calidad, equidad y eficiencia. Revisada la literatura pertinente, el grupo desarrollador redactó un documento con los objetivos, los antecedentes y la justificación para confeccionar esta guía de práctica clínica. También se definió la población objeto de la guía y los aspectos clínicos centrales.

El objetivo de esta guía es actualizar, ordenar y valorar las recomendaciones sobre el uso de tocilizumab en pacientes con enfermedad severa y crítica por coronavirus. La misma fue impulsada por el Ministerio de Salud de Río Negro, buscando favorecer la interacción técnica y científica sobre este asunto entre los profesionales de la región y del resto del país.

Esta guía pone a disposición del resto de las provincias de nuestro país y de los Estados vecinos, la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones, con el fin de reducir la morbilidad por coronavirus, además de contribuir al control de esta enfermedad como PROBLEMA de salud pública.

Decisión sobre desarrollo de novo o adaptación

Se realizó un análisis de la calidad y la pertinencia clínica de guías existentes y no se encontraron guías susceptibles a ser adaptadas ^{9,10,11}. Al momento de desarrollo de esta guía, las recomendaciones no incluían la evidencia actualizada, ni todos los desenlaces de interés del panel y desarrolladores del documento ni una evaluación apropiada de diversos factores que pudieran ser adaptados a la perspectiva de la provincia de Río Negro. Se procedió entonces a desarrollar una guía de novo.

Formulación de preguntas clínicas

El grupo coordinador revisó los aspectos clínicos relevantes que debían ser abordados y formuló la pregunta específica mediante su estructuración en formato PICO (población, intervención, comparación y resultados). La pregunta PICO se encuentra en el anexo 3.

Identificación y graduación de los desenlaces de la guía de práctica clínica

El grupo coordinador y el equipo metodológico realizaron un ejercicio de priorización de desenlaces con el ánimo de señalar los que resultaron claves y debieran ser incluidos en base a calificaciones realizadas en el contexto de las guías terapéuticas de la organización mundial de la salud ¹². Cada desenlace fue clasificado como "crítico", "importante no crítico" y "no importante" para los pacientes, con arreglo a una escala de nueve unidades propuesta por el grupo GRADE y consensuado con el panel de expertos ¹³.

Búsqueda y resumen de la evidencia

Revisión sistemática

El equipo metodológico realizó la búsqueda utilizando la plataforma L-ove de Epistemonikos para identificar estudios aleatorizados. Se registraron todas las citas y se valoró la inclusión de todos los estudios primarios potencialmente relevantes según el título. Los mismos fueron analizados por dos metodólogos en paralelo, para definir su inclusión. Las discrepancias se resolvieron mediante deliberación. En el anexo 2 se detalla la pregunta PICO y la búsqueda bibliográfica. En el anexo 3 se detallan las características de los estudios incluidos.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

Se utilizó la herramienta Cochrane RoB 2.0¹⁴. En el anexo 4 se detalla el análisis de riesgo de sesgo. Generación de las estimaciones de efecto y evaluación de la certeza en el cuerpo de la evidencia. El grupo de metodólogos extrajo y analizó la información contenida en las mencionadas publicaciones de la siguiente manera:

1. Para los desenlaces seleccionados se meta-analizaron los riesgos relativos con el paquete metafor del software "R"¹⁵, utilizando el método estadístico de Mantel-Haenszel. En el anexo 5 se encuentran disponibles los gráficos de Forest para los desenlaces de interés
2. Se analizó la credibilidad de un efecto de subgrupo según la severidad de la enfermedad de los pacientes al ingreso a los estudios seleccionados. Dicho análisis se encuentra disponible en el anexo 6
3. Para resumir los riesgos basales utilizamos los riesgos basales o las tasas de eventos observados en las ramas control de los estudios aleatorizados
4. El grupo de metodólogos evaluó la evidencia a través de los estudios separando la información por desenlace evaluado. En el anexo 7 está disponible el perfil de evidencia según la metodología GRADE⁷¹⁶

Traspaso de evidencias a recomendaciones

El proceso de construcción de recomendaciones se realizó en una reunión virtual realizada el día 30 de Abril de 2021. De dicha reunión participaron los coordinadores, los expertos temáticos y los expertos en metodología. Para facilitar todo el proceso realizado durante la reunión, que se describe a continuación, se utilizó software GRADEpro¹⁷

Para el traspaso de evidencias a recomendaciones, el grupo de metodólogos preparó planillas con el objetivo de facilitar el proceso (evidence-to-decision frameworks o marcos de referencia) según las recomendaciones del grupo GRADE¹⁸. En dichas planillas incluyeron: 1) la pregunta desarrollada en formato PICO; 2) el cuadro de resumen de resultados construido con la evidencia encontrada; 3) información sobre valores y preferencias de los pacientes; 4) información sobre utilización de recursos y costos; y 5) información relacionada con la factibilidad de aplicación y la equidad.

El grupo de metodólogos realizó una búsqueda bibliográfica rápida con el objetivo de identificar información adicional relevante en relación con cada uno de estos aspectos. El panel de expertos

valoró la evidencia recopilada en el momento de debatir y definir los componentes que terminaron influyendo en cada una de las recomendaciones. Para el dominio relacionado al uso de recursos se desarrolló un modelo de impacto presupuestario

El grupo de expertos emitió un juicio para cada uno de los aspectos relevantes a la recomendación en respuesta a cada una de las preguntas. Dicho juicio fue consensuado por el grupo y, en los casos en los que no fue posible alcanzar el consenso, se votó a mano alzada. Se registraron los resultados de cada votación. Sin embargo, la mayoría de las decisiones fueron alcanzadas por consenso sin necesidad de recurrir al recurso de la votación.

El panel de expertos definió las recomendaciones considerando los juicios alcanzados sobre cada uno de los aspectos relevantes. Para ello, decidieron tanto sobre la dirección (a favor o en contra de la intervención) como la fuerza (fuerte o débil), siguiendo los lineamientos del grupo GRADE⁷. Al igual que con los componentes individuales, la fuerza y la dirección de la recomendación, se votó a mano alzada, ya que no fue posible lograr un consenso y se registraron los resultados de la votación. Para definir una recomendación como fuerte, era necesario un acuerdo mínimo del 80% de los integrantes del panel; de no alcanzarse ese grado de acuerdo, la recomendación se definió como condicional.

La metodología GRADE ofrece dos grados de fuerza de recomendación: "fuerte" y "débil" o "condicional"). Una vez que se contempló el equilibrio entre riesgo y beneficio, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias y el contexto de la provincia de Río Negro, se determinó la fuerza de cada recomendación con base en la siguiente estructura:

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

El proceso de definición de la fuerza de recomendación comprendió una discusión extensa, por parte del panel de expertos, en torno fundamentalmente a: la magnitud del beneficio esperado, el potencial impacto presupuestario para el subsistema público de salud de la Provincia de Río Negro y las potenciales barreras en el acceso frente a un aumento exponencial y sostenido en la demanda por parte del único productor.

Por último, se verificó que el panel de expertos estuviera de acuerdo con la recomendación definitiva y las consideraciones de implementación, incorporando la perspectiva de los participantes.

Incorporación de aspectos relacionados con costos, preferencias de los pacientes, equidad e implementación

El equipo metodológico desarrolló un modelo de impacto presupuestario desde la perspectiva del subsistema público de salud de la Provincia de Río Negro. Se estimó el impacto presupuestario del uso de tocilizumab en pacientes críticos y severos con COVID 19 de la provincia de Río Negro. La estimación de costos se realizó desde la perspectiva del financiador, Salud Pública de Río Negro, con un horizonte temporal de 6 meses.

Para estimar la población elegible para recibir tocilizumab, se trabajó con la información epidemiológica del número de casos incidentes de pacientes con Covid-19 positivo por semana epidemiológica que brinda la Sala de Situación de Salud del Ministerio de Salud de Río Negro¹⁹.

Según esta información se calcula un promedio de 1000 casos incidentes por semana epidemiológica y se estima que el 10%²⁰ de dichos casos se hospitalizan, asumiendo que corresponde a pacientes con enfermedad severa o crítica (pacientes que requieren alguna forma de oxigenoterapia). A partir de la información de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018²¹, se estima que en Río Negro el 26,9% tiene cobertura exclusiva de salud pública. De esta forma se estimó una población blanco mensual de 108 pacientes elegibles para recibir tocilizumab. Para calcular los costos de la intervención se tomó el valor de tocilizumab de ampollas de 400 mg según valor de referencia Kairos²² menos el 30%, para incorporar los descuentos por compra institucional. Se calculó una dosis única promedio de 800 mg por paciente (dosis de 8 mg por kilo) en base a la revisión de los estudios primarios incluidos en este informe. A partir de las estimaciones de efecto de esta guía, se tomó un promedio de 13,6 días de estadía en UCI en pacientes tratados con Tocilizumab y 20 días en pacientes del grupo control, mientras que el requerimiento de VMI fue establecido en un 12,8% en pacientes tratados con tocilizumab y de 16% en el grupo control. Para calcular los costos de la internación en UCI se utilizaron los valores seguridad social de Río Negro, la Obra social Universitaria y PAMI en base a la consulta de los nomencladores de valores de IPROSS, SOSUNC y PAMI respectivamente. Se supuso en base a las estimaciones del equipo metodológico, una tasa de difusión de la tecnología del 10 % por mes, iniciando en el 50% el mes 1 y llegando al 100% en el mes 6. Cuestiones específicas de equidad, aceptabilidad y factibilidad se sustentaron en la experiencia y las percepciones de los integrantes del panel de expertos que desarrollan tareas afines en la provincia de Río Negro y el juicio de dicha información por parte de todo el panel de expertos. La información referida a valores y preferencias, se obtuvo de la guía de práctica clínica para tratamientos covid-19¹² y el juicio de todo el panel de expertos.

Esta información se resumió de forma narrativa y se incluyó en los marcos de evidencia a la decisión.

Inclusión de comentarios de los evaluadores externos

Esta guía de práctica clínica fue revisada de forma independiente por pares expertos en metodología y contenido temático

II. Recomendación

Pregunta. En pacientes con enfermedad severa y crítica por coronavirus ¿Debe utilizarse tocilizumab junto con el tratamiento estándar en comparación con el uso del tratamiento estándar sin tocilizumab?

Recomendación

Se sugiere utilizar tocilizumab en pacientes hospitalizados con COVID-19 severa o crítica

(recomendación CONDICIONAL sustentada en MODERADA CERTEZA en la evidencia).

La dirección de la recomendación se sustenta en los probables beneficios en reducción de la mortalidad e ingreso a ventilación mecánica invasiva. El carácter CONDICIONAL se sustenta en

1. El impacto en el uso de los recursos: los costos de adquisición de tocilizumab son elevados (entre \$128.626 y \$ 153.274); siendo incierto el impacto sobre el presupuesto en salud surgido de su incorporación al esquema de tratamiento (fundamentalmente por el riesgo de sesgo en la estimación de reducción de los tiempos de internación en UCI y la incertidumbre en los costos de internación en dicha unidad)
2. Las potenciales barreras surgidas de una posible incapacidad del productor de proveer la droga frente a un aumento sustancial en la demanda si se implementa el uso de tocilizumab en pacientes con enfermedad severa y crítica por COVID-19

Consideraciones de implementación:

- Dosis: 8 mg/kg de peso real, única dosis, por vía endovenosa, en infusión lenta (durante una hora), dosis máxima 800 mg
 - Administrar dexametasona 8 mg (o equivalente) por 10 días conjuntamente con tocilizumab
 - La recomendación aplica a; 1. pacientes con enfermedad severa definida como SpO₂ ≤92% con aire ambiente y/o pacientes que reciben oxígeno suplementario (incluyendo cánula nasal de alto flujo y ventilación no invasiva); 2. pacientes con enfermedad crítica: pacientes que requieren ventilación mecánica
 - En base a la incertidumbre en el acceso a la droga el panel consideró que puede no ser factible disponer de las reservas necesarias para indicar tocilizumab al universo completo de pacientes con enfermedad severa y crítica definidos en el punto anterior. Por lo tanto, se sugieren los siguientes puntos para apoyar el mejor juicio clínico del equipo médico tratante para seleccionar los pacientes que reciban tocilizumab priorizando aquellos grupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficio
1. pacientes que reciben ventilación mecánica en las primeras 72 horas de iniciada la misma. Luego de las primeras 72 horas el efecto del tocilizumab es incierto
 2. dentro del universo de pacientes severos debe considerarse: el nivel y respuesta al flujo de oxígeno y soporte ventilatorio no invasivo instaurados (a mayor nivel y peor respuesta, mayor riesgo de requerir VMI y de muerte), y los factores de riesgo sociodemográficos, clínicos y de laboratorio asociados a mala evolución²³
- Frente a un potencial aumento en la inmunosupresión debe instaurarse una vigilancia activa para la detección y tratamiento temprano de infecciones bacterianas y fúngicas según protocolos institucionales vigentes

- Se sugiere valorar la compra centralizada, a través del Ministerio de Salud con el objetivo de no comprometer los presupuestos hospitalarios
- Se sugiere emprender la gestión necesaria que permita la articulación de los 3 subsistemas de salud para asegurar el acceso equitativo a tocilizumab a los pacientes, independientemente de la cobertura de salud de los habitantes de la Provincia
- Los comités hospitalarios pueden considerarse para sustentar y dar apoyo al equipo de salud para el uso de tocilizumab por fuera de la indicación actual aprobada por ANMAT (uso off-label)

Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos: Los resultados de 8 ECA^{24,25,26,27,28,29,30,31}, con 4116 pacientes incluidos, evaluaron tocilizumab en pacientes con COVID-19. La mayoría incluyó a pacientes con enfermedad severa o crítica, como lo demuestran las tasas de mortalidad en los grupos de control, que oscilaron entre el 12 y el 39%. La media de edad de los pacientes fue de 60 años. La media del tiempo del inicio de los síntomas a la infusión de tocilizumab fue de 10 días. Tanto RECOMUY como REMAP CAP (los dos ensayos de tocilizumab que mayor información aportan a las estimaciones de efecto de este informe) iniciaron el tratamiento en forma temprana (mediana de 48 horas de hospitalización al momento de la aleatorización en RECOMUY; menos de 24 horas en la UCI para REMAP-CAP). La dosis utilizada más frecuentemente fue de 8 mg/kg de peso con un máximo de 800 mg.

La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como MODERADA por imprecisión. En el Anexo 8 está disponible el cuadro resumen de resultados)

Beneficios y daños: Tocilizumab probablemente reduce la mortalidad, RR 0,83 (IC del 95%: 0,75 a 0,93); en pacientes con enfermedad severa la diferencia de riesgo (DR) es de 2,2% menos (IC del 95%: de 3,2% menos a 0,9% menos); en pacientes críticos, la DR es de 6,6% (IC95% de 2,7% menos a 9,8% menos); reduce el ingreso a ventilación mecánica invasiva, RR 0,79 (IC del 95%: 0,72 a 0,87); DR 3,5% menos (IC del 95%: de 2% menos hasta 5% menos) y probablemente no aumenta significativamente los eventos adversos graves, RR 0,89 (IC del 95%: 0,74 a 1,07); DR 1,2% menos (IC del 95%: 2,9% menos a 0,8% más). Además, tocilizumab probablemente provoque una disminución de la duración de estadía en unidad de cuidados intensivos y críticos; diferencia de medias 6 días menos (IC del 95%: de 6 días menos a 7 días menos) y podría reducir el requerimiento de terapia de sustitución renal, RR 0.75 (IC 95% 0.59 a 0.96); DR 1.7% menos (IC95% de 2.8 menos a 0.3 menos)

Uso de recursos: Desde la perspectiva del Ministerio de Salud de Río Negro, el costo del tratamiento con 2 ampollas de tocilizumab por paciente oscila entre \$128.626 y \$ 153.274: mientras que el costo diario de internación en UCI oscila entre \$ 23.590 y \$47.538: mediana \$ 38.879

La estimación del costo del tratamiento de un paciente con tocilizumab se estima entre \$474.098 y \$750.784 y el valor del costo del tratamiento de un paciente sin tocilizumab se estima entre \$471.800 y \$878.594. El principal inductor de costos está definido por el costo de los días de internación.

Tocilizumab podría asociarse a ahorros moderados por paciente tratado (mediana -\$71.042; rango -\$127.811 a \$2.298); la certeza en la evidencia es BAJA considerando en el riesgo de sesgo en la estimación del efecto de tocilizumab sobre los tiempos de internación en UCI y el margen de error

en la estimación de ahorro (surgido fundamentalmente de la variabilidad en los costos estimados de internación en UCI)

Teniendo en cuenta los costos de internación de los diferentes financiadores, el análisis de impacto presupuestario, considerando una tasa de difusión progresiva de la tecnología de 50%, a 100%, con un incremento mensual de 10% para los meses 1 a 6, es la que se presenta en el siguiente cuadro:

Mes	Seguridad social	PAMI	Obra social universitaria
1	\$ 123.657,36	-\$ 3.822.066,53	-\$ 6.876.223,00
2	\$ 148.388,84	-\$ 4.586.479,83	-\$ 8.251.467,60
3	\$ 173.120,31	-\$ 5.350.893,14	-\$ 9.626.712,21
4	\$ 197.851,78	-\$ 6.115.306,45	-\$ 11.001.956,81
5	\$ 222.583,25	-\$ 6.879.719,75	-\$ 12.377.201,41
6	\$ 247.314,73	-\$ 7.644.133,06	-\$ 13.752.446,01

Existe incertidumbre en el impacto presupuestario surgido de la incorporación de tocilizumab (mediana mes 2 - \$4.600.000, rango - \$8.251.000 a \$148.000; mediana mes 4 - \$6.100.000, rango - \$11.000.000 a \$198.000). La certeza en la evidencia es MUY BAJA considerando: 1. la incertidumbre en la estimación de la población elegible (considerando el potencial impacto de la vacunación con 1 dosis en la incidencia y la tasa de difusión de la tecnología en un escenario de potenciales PROBLEMAS de acceso); 2. el riesgo de sesgo en la reducción en los tiempos de UCI y 3. margen de error en la estimación de ahorro (surgido fundamentalmente de la variabilidad en los costos estimados de internación en UCI).

Impacto sobre la equidad, aceptabilidad y factibilidad: No hubo consenso en el panel respecto del impacto de la incorporación de tocilizumab sobre la equidad. Es factible que poblaciones desfavorecidas con mayor riesgo de mala evolución, considerando los conocidos factores de riesgo sociodemográficos²³, presenten mayores beneficios en términos absolutos. Esto es posible considerando la igualdad en la atención de pacientes que permite la concentración de los mismos en hospitales de alta complejidad de la Provincia, independientemente de su vulnerabilidad. Sin embargo, los pacientes que por su condición económica o de empleo sean atendidos fuera del subsistema público (sistema de obras sociales o medicina prepaga) pueden no tener o ver demorado el acceso a tocilizumab si los financiadores de dicho sistema deciden no dar cobertura al mismo.

Se consideró en forma mayoritaria que es probable que los financiadores del subsistema público acepten la implementación de una recomendación a favor de tocilizumab y su compra centralizada para abastecer al subsistema, a la luz del beneficio estimado en salud y la mejor estimación de efecto sobre el impacto en el uso de recursos. Se consideró que la falta de aprobación por ANMAT para esta indicación específica posiblemente no impacte en la aceptabilidad considerando que los comités hospitalarios asignados pueden dar sustento para su uso sin la aprobación nacional. En caso que la compra de tocilizumab no sea centralizada en el subsistema público, los administradores de los hospitales pueden no considerar aceptable los costos de adquisición de la droga frente a

la incertidumbre de los potenciales ahorros considerando el presupuesto hospitalario y el costo de oportunidad. En caso que los subsistemas de obras sociales y medicina prepaga consideren no dar cobertura a tocilizumab, la judicialización en torno a la demanda de cobertura por el subsistema público podría disminuir la aceptabilidad por parte del mismo. Considerando la situación epidemiológica actual de la Provincia de Río Negro se consideró que probablemente existan barreras mayores para el usar tocilizumab en la totalidad de pacientes con enfermedad severa y crítica, fundamentalmente por la incertidumbre en la capacidad del productor de proveer tocilizumab frente a un aumento sustancial en la demanda. Por el mencionado PROBLEMA de acceso es posible también que la infusión de la droga se haga por fuera de los tiempos establecidos como criterios de inclusión en los estudios que dan sustento a los beneficios que avalan el uso de la droga. Luego de completar la formulación de la recomendación, el equipo metodológico y el panel de expertos tuvieron acceso a un documento diseminado por el productor donde el mismo destaca que ha "trabajado de manera urgente para incrementar la capacidad de fabricación y el suministro a nivel global, aumentando nuestra propia red de producción y colaborando activamente con socios externos para maximizar la producción de Actemra® (tocilizumab) y satisfacer la demanda global proyectada (...) En la Argentina, se registra una demanda inesperada a nivel local, que supera el suministro proyectado. Por este motivo, desde Roche Argentina estamos haciendo todos los esfuerzos para regularizar el abastecimiento y la entrega de producto de acuerdo a la demanda local durante el mes de junio 2021"³²

Balance entre beneficios y aspectos negativos: El panel otorgó en forma mayoritaria mayor peso a una reducción pequeña en la mortalidad y el requerimiento de VMI y menor peso a los PROBLEMAS de acceso, para definir la dirección a favor de tocilizumab. El carácter condicional de la recomendación se sustenta en la incertidumbre en el impacto presupuestario y los potenciales PROBLEMAS de acceso.

En el Anexo 9 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos en el cuadro GRADE de evidencia a la recomendación

III. Plan de implementación

Acciones necesarias para la implementación de la recomendación

1. Difusión, distribución y reconocimiento de la versión abreviada en formato digital e impreso (Anexo 10. Documento para la implementación) para los Hospitales de tercer nivel de la provincia de Río Negro
2. Difusión, distribución y reconocimiento de la versión completa en formato digital para los Hospitales de tercer nivel de la provincia de Río Negro

Barreras de implementación

1. Falta de adherencia por parte de los profesionales de salud a la recomendación
2. Reducción en la provisión de la droga por parte del productor
3. Falta de presupuesto hospitalario para hacer frente a la compra de tocilizumab

Estrategias de implementación

1. Difusión, distribución y reconocimiento de la versión abreviada y completa en formato digital para los Hospitales de tercer nivel de la provincia de Río Negro
2. Presentación del proceso de la construcción de la recomendación en reuniones virtuales con representantes de los servicios de clínica médica y terapia intensiva de los Hospitales de tercer nivel de la provincia de Río Negro
3. Compra centralizada por parte del Ministerio de Salud
4. Generación de comités hospitalarios para dar sustento a la elección de pacientes de mayor probabilidad de beneficio frente a la incertidumbre en el acceso para el universo completo de pacientes con enfermedad severa y crítica y la falta de aprobación por ANMAT

Indicadores

A continuación, se presentan los indicadores de proceso y resultado de la implementación de la guía de práctica clínica.

Indicadores de proceso

1. Número de pacientes hospitalizados con COVID severa y crítica que reciben tocilizumab / total de pacientes hospitalizados con COVID severa y crítica
2. Número de médicos capacitados que indican tocilizumab para pacientes hospitalizados con COVID severa y crítica /Número total de médicos capacitados

Indicadores de resultado o impacto

- Tasa de letalidad hospitalaria de COVID severa y crítica

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
3. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, y col. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1141-7.
4. EMA - CHMP "Public assessment report for RoActemra. EMEA/H/C/000955/II/0086/G" 14 noviembre 2019: 166 páginas. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemraepar-product-information_en.pdf
5. A.N.M.A.T. Actemra: Tocilizumab. Disposición 2011-17, de <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=tocilizumab>.
6. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England), 395(10229), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
7. GRADE working group. Acceso en <https://www.gradeworkinggroup.org/> (Mayo 2021)
8. Organización Panamericana de la Salud. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2018
9. RECOMENDACIONES CLÍNICAS BASADAS EN EVIDENCIA CORONAVIRUS / COVID-19 Uso de tocilizumab en personas con diagnóstico de COVID-19. Ministerio de Salud de Chile. Acceso en <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/en-personas-con-diagnostico-de-covid-19-se-debe-usar-tocilizumab-en-comparacion-a-no-usar/> (Abril 2021)
10. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 4.2.0. Acceso en <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (Abril 2021)
11. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Acceso en <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/> (Abril 2021)
12. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. The latest evidence. Acceso en <https://app.magicapp.org/#/guideline/5058> (Abril 2021)
13. Zhang Y, Alonso-Coello P, Guyatt GH, et al. GRADE Guidelines: 19. Assessing the certainty of evidence in the importance of outcomes or values and preferences—Risk of bias and indirectness. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2019;111:94-104. doi:10.1016/j.jclinepi.2018.01.013
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

15. Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T.A., & Ebert, D. D. (2019). Doing Meta-Analysis in R: A Hands-on Guide. https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R/.
16. Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R, Santesso N, et al. Improving GRADE evidence tables part 1: a randomized trial shows improved understanding of content in summary of findings tables with a new format. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016;74:7-18. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.12.007
17. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponible en grade.pro.org
18. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016. doi:10.1136/bmj.i2016
19. Sala de Situación Salud (2021). Situación Epidemiológica Río Negro. Disponible en: <https://www.rionegro.gov.ar/index.php?contID=67055#>
20. Schönfeld D, Arias S, Bossio JC, Fernández H, Gozal D, et al. (2021) Clinical presentation and outcomes of the first patients with COVID-19 in Argentina: Results of 207079 cases from a national database. *PLOS ONE* 16(2): e0246793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246793>
21. INDEC (2019) 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos – 1 ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
22. Kairos web. Disponible en: <https://ar.kairosweb.com/>
23. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS one*. 2020;15(11):e0241955.
24. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. medRxiv 2021: Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2.full> [Preprint 9 January 2021]. .
25. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> [Preprint 12 September 2020]. .
26. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020, 32-40., 181(1):. .
27. Salama C, Han J, You L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021, 20-30., 384(1):. .
28. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020, 24-31., 181(1):. .
29. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020, 2333-44., 383: .
30. Veiga VC, Prats J, Fariñas DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021, n84., 372: .
31. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258> [Preprint 11 February 2021].
32. Herzog, Luccioni. ROCHE. Carta a los profesionales de la salud. Mayo 2021

ANEXOS

Anexo 1

1.1 Grupo que desarrolló alcance, objetivos y preguntas clínicas de la guía

El primer paso para desarrollar la guía de práctica clínica fue determinar el alcance y objetivos de la guía, así como las preguntas clínicas que fueron sujetas a una revisión sistemática. Para llevar esto a cabo, se conformó un equipo multidisciplinario, el cual se detalla a continuación:

Equipo metodológico

Nombre	Especialidad	Cargo	Afiliación
Martin Alberto Ragusa	Medico clinico	Coordinación general/ Equipo metodológico	Ministerio de Salud de Rio Negro.Hospital Fernandez de Buenos Aires
Fernando Tortosa	Medico clinico	Coordinación general/ Equipo metodológico	Ministerio de Salud de Rio Negro. Universidad Nacional de Rio Negro
Gabriela Carrasco	Bioquímica clínica	Equipo metodológico	Red Argentina pública de evaluación de tecnologías sanitarias
Guadalupe Montero	Médica clinica	Equipo metodológico	Centro universitario de estudio de salud, economía y bienestar de la universidad nacional del Comahue (CUESEB)
Laura Lamfre	Economista	Equipo metodológico	Centro universitario de estudio de salud, economía y bienestar de la universidad nacional del Comahue (CUESEB)
Dana Prandi	Licenciada en enfermería	Equipo metodológico	Comité de evaluación de tecnologías. Hospital Area Programa Bariloche "Ramón Carrillo"
Pedro Haluska	Médico tocoginecólogo	Equipo metodológico	Comité de evaluación de tecnologías. Hospital Area Programa Bariloche "Ramón Carrillo"

1.2 Grupo Desarrollador

Para la elaboración de la guía de tratamiento, se conformó un panel de expertos multidisciplinario que incluyó médicos, farmacéuticos y responsables de la gestión de medicamentos de la Provincia de Río Negro que incluyó quienes estuvieron a cargo del desarrollo de las recomendaciones siguiendo los más altos estándares metodológicos.

Panel de expertos

Nombre	Especialidad	Cargo	Afiliación
Elisa Estenssoro	Medica Intensivista	Panel de expertos	Jefa de terapia intensiva. Hospital San Martín de La Plata
Juan Pablo Sottile	Médico intensivista	Panel de expertos	Hospital Area Programa Bariloche "Ramón Carrillo"
Jorgelina Alvarez	Farmacéutica	Panel de expertos	Ministerio de Salud de Mendoza. Red Argentina Pública de evaluación de tecnologías sanitarias
Rogelio Cioffi	Médico internista y emergentólogo	Panel de expertos	Hospital Fernandez, Buenos Aires
Claudio Amadio.	Infectólogo.	Panel de expertos	Obra social de empleados públicos de Mendoza
Natalí Cambuzzi.	Licenciada en ciencias del ambiente.	Panel de expertos	Secretaria de gestión hospitalaria y edicamentos, Ministerio de salud de la provincia de Río Negro
Laura Arslanian.	Médica Internista.	Panel de expertos	Jefa de Departamento medico. Hospital de Viedma, Río Negro

1.3 Resumen del análisis de conflictos de intereses

A continuación, se presenta el análisis de la declaración de intereses que cada miembro del grupo desarrollador diligenció, así como la decisión de los líderes.

Nombre	A. Interés económico personal específico y/o no específico	C. Interés no financiero personal	D ¿Alguna otra circunstancia que pudiera afectar a su objetividad o independencia en el proceso?
Fernando Tortosa	No	No	No
Martin Alberto Ragusa	No	No	No
Fernando Tortosa	No	No	No
Gabriela Carrasco	No	No	No
Guadalupe Montero	No	No	No
Laura Lamfre	No	No	No
Juan Pablo Sottile	No	No	No
Dana Prandi	No	No	No
Pedro Haluska	No	No	No
Elisa Estenssoro	No	No	No
Juan Pablo Sottile	No	No	No
Jorgelina Alvarez	No	No	No
Rogelio Cioffi	No	No	No
Claudio Amadio.	No	No	No
Natalí Cambruzzi.	No	No	No
Laura Arslanian.	No	No	No

Anexo 2.

2.1 Pregunta clínica: PICO

POBLACIÓN	Pacientes severos* y críticos** con COVID-19
INTERVENCIÓN	Tocilizumab con tratamiento estándar
COMPARADOR	Tratamiento estándar sin Tocilizumab
DESENLACES	Muerte, VMI, eventos adversos graves, internación en UCIC

Definiciones de gravedad:

* La enfermedad severa se define como pacientes con SpO2 \leq 94% con aire ambiente, incluidos los pacientes que reciben oxígeno suplementario (incluyendo CNAF y VNI)

** Enfermedad crítica se define como pacientes en ventilación mecánica y/o ECMO. La enfermedad crítica incluye la disfunción de órganos terminales como se ve en la sepsis / shock séptico. En COVID-19, la forma más común de disfunción de órganos terminales es el SDRA

2. 2 Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda en la plataforma L • OVE o Living OVerview of Evidence (L • OVE) se basa en los métodos generales de la plataforma L • OVE 2 (perteneciente a la plataforma Epistemonikos utiliza más de 20 bases de datos bibliográficas que respondan a la pregunta de investigación)

Se utilizó la siguiente estrategia para buscar la infección por coronavirus (COVID-19 y otras infecciones por coronavirus que afectan a los seres humanos).

coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR covid* OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)) OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related" OR sars* OR sari OR "severe acute respiratory syndrome" OR antisars* OR "anti-sars-cov-2" OR "anti-sars-cov2" OR "anti-sarscov-2" OR "anti-sarscov-2" OR "post-COVID-19" OR "Not-of-COVID-19" OR "corona patients"

Anexo 3.

Características de los estudios incluidos

	Nº TO-TAL	SEVEROS (%)	SEVEROS/ CNAF/VNI (%)	CRÍTICOS (%)	FIS (días)	DOSIS	OBSERVACIONES
Horby 2021 RECOMUY	4116	1871 (45)	1686 (41)	562 (14)	10	800 mg si peso > 90 kg; 600 mg si peso > 65 y ≤ 90 kg; 400 mg si peso > 40 y ≤ 65 kg; y 8 mg / kg si el peso es ≤ 40 kg	54% algún factor de riesgo
Gordon 2021 RE-MAP-CAP	865	3 (0,3)	608 (70)	254 (29)	NA	8 mg por kilogramo de peso corporal (hasta un máximo de 800 mg), se administró como infusión IV durante un periodo de 1 hora; esta dosis podría repetirse de 12 a 24 horas después, a criterio del médico tratante	DENTRO DE LAS 48 HS DEL INGRESO
Rosas 2020 CO-VACTA	538	122 (23)	133 (25)	168 (31)	11	Una dosis 8 mg por kilogramo de peso corporal, con una dosis máxima de 800 mg	media 5 días AVM
Salama 2021 EM-PACTA	377	242 (64)	100 (27)	0 (0)	NA	4-8 mg / kg administrados como una única infusión intravenosa de 60 minutos	severos no críticos
Hermine 2020 CO-RIMUNO	130	130 (100)	0 (0)	0 (0)	10	8 mg / kg el día 1. Administración de una dosis fija adicional, 400 mg IV, el día 3 si el requerimiento de oxígeno no disminuyó en más del 50%,	WHO 3
Veiga 2020	129	67 (52)	41 (32)	21 (16)	NA	Una dosis 8 mg por kilogramo de peso corporal, con una dosis máxima de 800 mg)	100% al menos uno de DBT/HTA u OBESIDAD
Salvarani 2020 RCT-TCZ COVID-19	126	126 (100)	0 (0)	0 (0)	8	Una dosis 8 mg por kilogramo de peso corporal, con una dosis máxima de 800 mg)	WHO 3
Stone 2020 BACC	243	194 (80)	10 (4)	1 (0,4)	9	Una dosis 8 mg por kilogramo de peso corporal, con una dosis máxima de 800 mg	
Total	6524	2755 (42)	2578 (40)	1006 (15)	10		

Anexo 4.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Riesgo de sesgo para el desenlace mortalidad 28 días e ingreso en asistencia ventilatoria mecánica

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
ROBINS-I	Random	●	●	●	●	●	●
	Blinded	●	●	●	●	●	●
	Subgroups	●	●	●	●	●	●
	Strata	●	●	●	●	●	●
	Subtotal	●	●	●	●	●	●
	Confidence	●	●	●	●	●	●
	Weight	●	●	●	●	●	●
	Overall	●	●	●	●	●	●

Domains:
D1: Bias due to randomisation.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing data.
D4: Bias due to outcome measurement.
D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement:
● High
● Some concerns
● Low

Riesgo de sesgo para días libres de respirador, tiempo de hospitalización en UCI, eventos adversos graves, terapia de sustitución renal

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
ROBINS-I	Random	●	●	●	●	●	●
	Blinded	●	●	●	●	●	●
	Subgroups	●	●	●	●	●	●
	Strata	●	●	●	●	●	●
	Subtotal	●	●	●	●	●	●
	Confidence	●	●	●	●	●	●
	Weight	●	●	●	●	●	●
	Overall	●	●	●	●	●	●

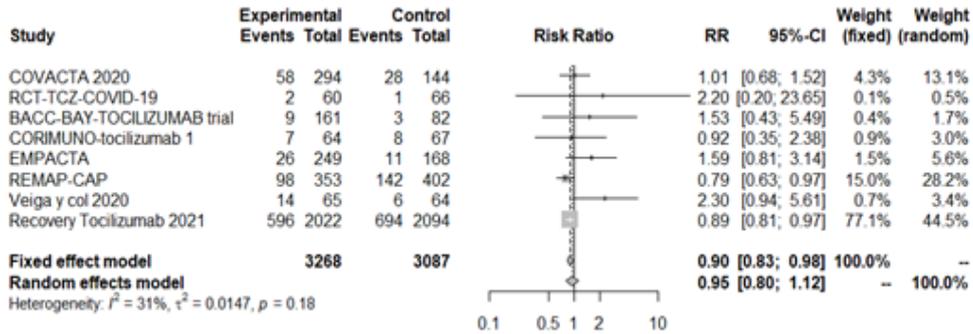
Domains:
D1: Bias due to randomisation.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing data.
D4: Bias due to outcome measurement.
D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement:
● High
● Some concerns
● Low

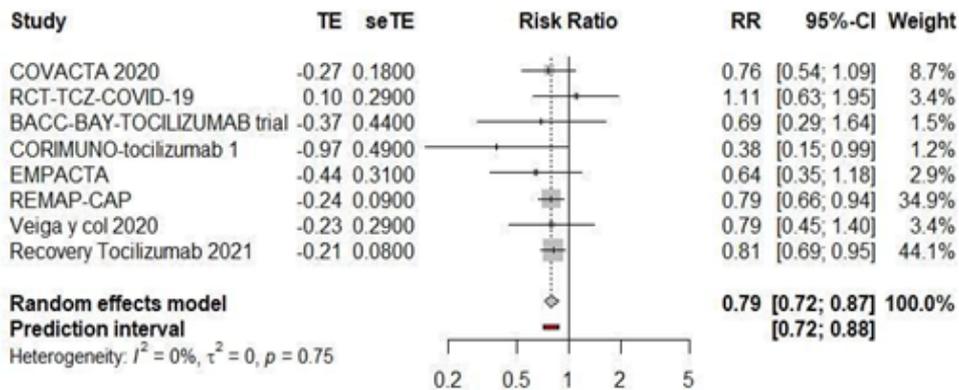
Anexo 5.

Metaanalysis

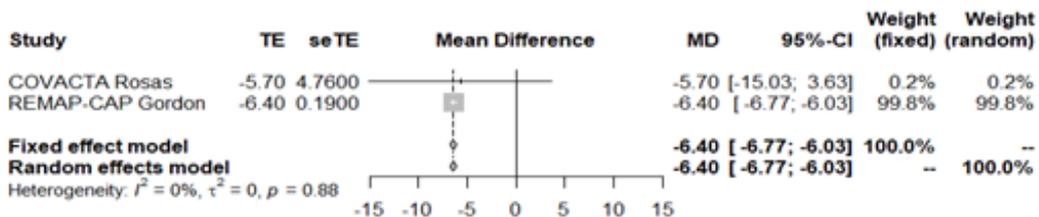
5.1 Tocilizumab+cuidado estandar versus cuidado estandar. Mortalidad a 21-28 dias



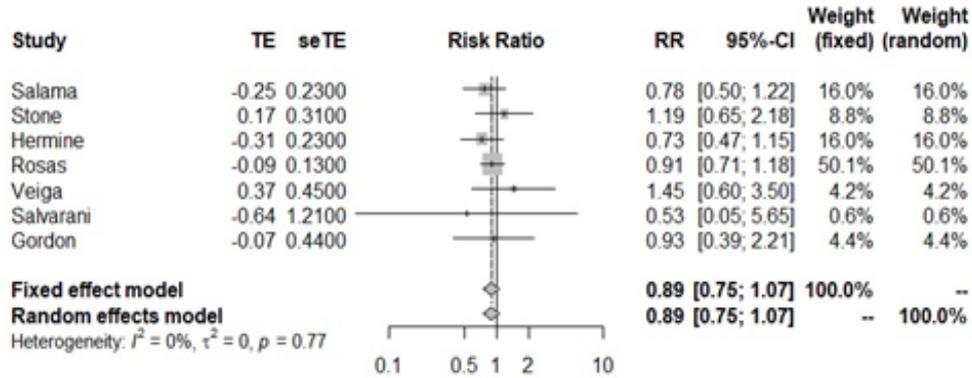
5.2 Tocilizumab+cuidado estándar versus cuidado estándar. Ingreso a VMI a 21-28 días



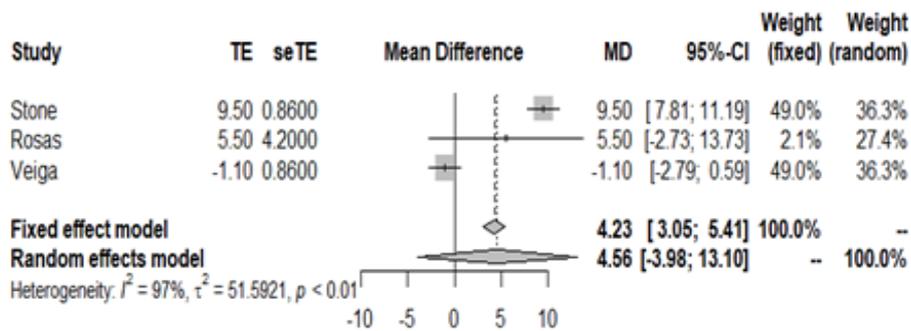
5.3 Tocilizumab+cuidado estandar versus cuidado estandar. Dias de internación en UCI. Diferencia de medias



5.4 Tocilizumab+cuidado estándar versus cuidado estándar. Eventos adversos graves al máximo tiempo de seguimiento



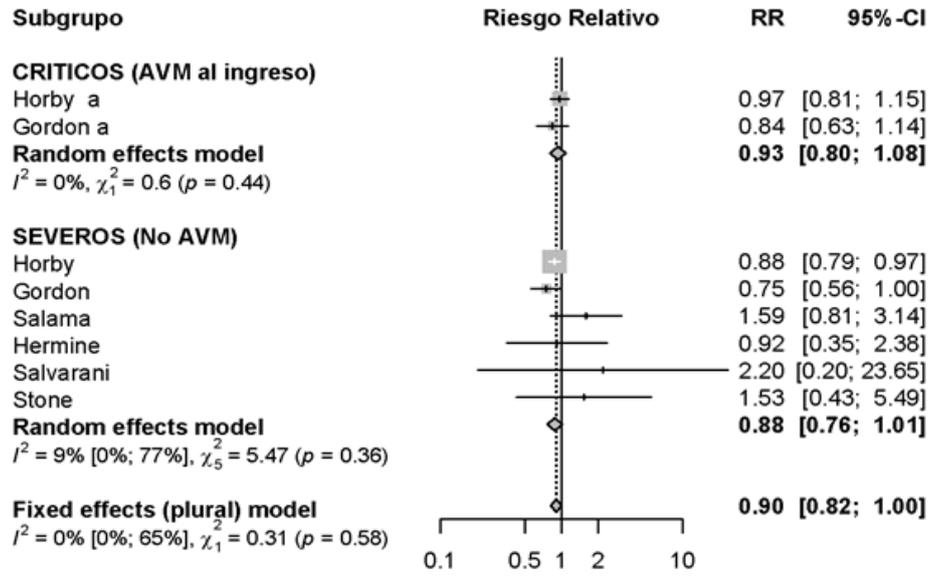
5.5 Tocilizumab+cuidado estándar versus cuidado estándar. Tiempo de soporte ventilatorio



Anexo 6.

Análisis de subgrupo según la severidad de la enfermedad de los pacientes al ingreso a los estudios

El siguiente análisis se desarrolló siguiendo las recomendaciones de la herramienta ICEMAN¹



6.1 Debemos considerar en primera instancia si la modificación del efecto potencial es relevante, antes de analizar si la misma es creíble

Si está claro que las consecuencias para la toma de decisiones no dependen de la modificación del efecto (potencialmente creíble), entonces puede que no valga la pena analizar la credibilidad. Por ejemplo, si un fármaco muestra un efecto grande en los hombres y un efecto muy grande en las mujeres, podría no ser importante considerar si el sexo podría ser un modificador del efecto creíble. Asumiendo que el efecto de subgrupo es creíble y utilizando metodología GRADE presentamos los resultados para su análisis

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Sin Tocilizumab	Con Tocilizumab	Diferencia		
Mortalidad: Subgrupo CRÍTICO o necesidad de VMI Nº de participantes : 372 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0.93 (0.80 a 1.08)	48.0%	44.6% (38.4 a 51.8)	3.4% menos (9,6 menos a 3,8 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	En el subgrupo de pacientes con necesidad de VMI al ingreso, el <u>Tocilizumab</u> probablemente reduzca la mortalidad
Mortalidad: subgrupo severo NO en VMI Nº de participantes : 2534 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0.88 (0.76 a 1.01)	12.8%	11.3% (9.7 a 12.9)	1.5% menos (3,1 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	En el subgrupo de pacientes severas no críticos (sin necesidad de VMI al ingreso) el <u>Tocilizumab</u> probablemente reduzca la mortalidad

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **MD:** Diferencia media; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

- a. Aunque algunos estudios no cegaron a los participantes ni a los investigadores, es poco probable que esto afecte la mortalidad.
- b. Imprecisión

En este caso vemos que la magnitud del beneficio esperado es mayor para el grupo de pacientes críticos y que la certeza que acompaña ambas estimaciones es similar (MODERADA, considerando que el margen de error incluye la posibilidad de que tocilizumab no disminuya la mortalidad en ambos grupos de pacientes)

Por lo antedicho, en este escenario podría no ser necesario avanzar con el análisis para estimar cuán creíble es el efecto de subgrupo planteado

6.2 Análisis de credibilidad de subgrupo de acuerdo a la herramienta ICEMAN

- a. ¿El análisis de la modificación del efecto se basa en la comparación dentro de los ensayos y no entre ellos?. **Definitivamente si**

La modificación del efecto informada para los dos estudios con subgrupo según severidad son similares en dirección y magnitud. La razón de riesgos relativos críticos/severos es 1.1 en el estudio de Horby y 1.12 en el estudio de Gordon. Estas similitudes apoyan la credibilidad del efecto de subgrupo. La modificación del efecto sugerida por una comparación entre estudios (es decir, subgrupos de estudios) generalmente es mucho menos creíble que la modificación del efecto sugerida por una comparación dentro de los estudios (es decir, subgrupos de individuos). Una preocupación importante con las comparaciones entre estudios es la confusión a nivel de estudio: una asociación observada entre un variable de nivel de estudio (p. ej., tipo de intervención) y un resultado pueden confundirse con otras variables de nivel de estudio (p. ej., riesgo de sesgo). Si es así, la modificación del efecto aparente puede ser falsa. La confusión a nivel de estudio podría ser particularmente engañosa cuando el modificador de efecto putativo es un resumen a nivel de estudio de una variable a nivel de participante (p. ej., edad media o proporción de hombres). El resumen a nivel de estudio a menudo variará poco entre los estudios y no reflejará la verdadera variación dentro de los estudios. Como consecuencia, el poder de identificar una verdadera modificación del efecto dentro del ensayo puede ser muy baja y una modificación del efecto aparente podría estar impulsada en gran medida por factores de confusión a nivel de estudio.

- b. ¿Se hipotetizó correctamente y a priori la dirección de la modificación efecto? **Probablemente no.**

Es difícil hipotetizar la dirección de la modificación en este escenario sobre todo considerando que la droga no fue estudiada en un escenario clínico similar (ej. neumonía).

Un sector de los médicos tratantes y de la comunidad científica puede considerar que los pacientes críticos que evolucionaron en forma rápida y presentan elevación de marcadores inflamatorios, podrían beneficiarse mucho más de la intervención que aquellos pacientes con enfermedad severa que no se encuentren ventilados y por lo tanto se espera un efecto relativo mayor. En el estudio REMAP-CAP, Gordon y col concluyen que es posible que el máximo beneficio de la inhibición de IL6 se observe en los pacientes más gravemente enfermos con Covid-19.

En el estudio observacional más grande publicado hasta la fecha (STOP-COVID), Gupta et al. compararon 433 pacientes críticamente enfermos que recibieron tocilizumab dentro de los primeros 2 días desde la admisión en la UCI y 3,491 pacientes que no recibieron este bloqueador de IL-6. Después de una mediana seguimiento de 27 días, el riesgo de muerte entre los pacientes tratados con tocilizumab había disminuido en un tercio (HR: 0,71; IC del 95%.0,56-0,92). Este beneficio fue más evidente en el subgrupo con una presión parcial de oxígeno arterial / fracción inspirada relación de oxígeno (PaO₂ / FiO₂) <200 y ventilado mecánicamente al Ingreso a la UCI.

Por otra parte, otros, pueden considerar que los pacientes críticos están en un punto de “no retorno” donde los antiinflamatorios ya no tienen lugar y esperan un efecto relativo menor. En esa línea, Gordon y col. remarcan que es importante tener en cuenta que en su ensayo, los pacientes debían enrolarse dentro de las 24 horas posteriores al inicio del soporte ventilatorio. Este puede ser un factor importante para maximizar la efectividad; tratar pacientes críticamente enfermos en forma temprana, mientras que cualquier disfunción orgánica en desarrollo puede ser más reversible. En el estudio RECOVERY donde se hipotetizó el menor efecto en pacientes críticos, no está claro el tiempo en esa condición transcurrido hasta la infusión de la droga. **Este análisis disminuye la credibilidad del efecto de subgrupo.**

La credibilidad es mayor si los investigadores anticipan correctamente la dirección de la modificación del efecto (por ejemplo, que una intervención es más efectiva en pacientes más jóvenes que en pacientes mayores), menor si no pudieron anticipar una dirección, y más bajo si anticiparon la dirección opuesta.

Este elemento captura una serie de consideraciones de credibilidad: La anticipación correcta de una modificación del efecto implica que los investigadores tenían una hipótesis específica en mente, generalmente basado en un fundamento biológico o causal, o algunas veces basado en evidencia externa. Por ejemplo, los investigadores pueden haber anticipado un efecto relativo más fuerte en pacientes más jóvenes que en pacientes mayores porque una enfermedad puede estar demasiado avanzada en pacientes mayores para que la intervención sea eficaz. Si los datos se ajustan a esta hipótesis, la credibilidad aumenta, de lo contrario disminuye. Si la especificación a priori de la hipótesis de modificación del efecto no incluye una dirección (por ejemplo, especificando la edad del protocolo de que el efecto puede variar según la edad, pero no dice si el efecto es mayor en los ancianos que en los jóvenes o al revés) esto es más débil y probablemente no mucho mejor que no tener ninguna hipótesis previa.

- c. La prueba de interacción, indica que el azar es una explicación poco probable de la aparente modificación del efecto? **Definitivamente no.**

La probabilidad de que las diferencias en los efectos relativos entre los subgrupos según severidad se deba al azar es de 56% ($p=0.56$). **Este análisis disminuye en gran magnitud la credibilidad del efecto de subgrupo.**

La credibilidad es mayor si la prueba estadística de interacción sugiere que el azar es una explicación poco probable para la modificación del efecto aparente si la hipótesis nula (es decir, ninguna modificación del efecto) fuera verdadera. La credibilidad es menor si una prueba de interacción sugiere que una modificación del efecto aparente es compatible con el azar, o no hay ninguna prueba disponible e imposible de calcular.

d. ¿Se probaron solamente un pequeño número de modificadores de efecto?: **Incierto**

Considerando el manejo de la información actual en este contexto de emergencia, los autores del presente análisis revisaron los estudios clave en busca de modificadores de efecto antes de planificar el metanálisis lo que posiblemente oculte posibles PROBLEMAS de multiplicidad de análisis que pudieran haber sido hipotetizados en un escenario de desconocimiento previo del cuerpo de la evidencia. **Este análisis disminuye la credibilidad del efecto de subgrupo.**

La realización de múltiples pruebas es una preocupación importante en el contexto del análisis de modificación de efectos. Por lo general, miden una gran cantidad de variables de base, muchas de las cuales se podrían probar para determinar la posible modificación del efecto. Debido a que múltiples pruebas aumentan el riesgo de un hallazgo por azar, la credibilidad es mayor si los investigadores han probado solo un pequeño número de modificadores de efectos. Por el contrario, la credibilidad disminuye con el número de efectos modificadores testeados. Por lo tanto, recomendamos contar el número de modificadores de efecto candidatos indicados, idealmente verificados en un protocolo. Los PROBLEMAS de multiplicidad pueden surgir de diferentes maneras. Las más obvias son las situaciones en las que los investigadores prueban múltiples modificadores de efectos candidatos y resaltar los resultados significativos.

En conclusión la credibilidad de un efecto relativo diferencial del tocilizumab para pacientes con infección por covid es baja a muy baja. ICEMAN sugiere que frente a una credibilidad baja o muy baja: valorar la certeza en la evidencia usando la estimación global de efecto relativo.

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		
		Sin tocilizu mab	Con tocilizumab	Diferencia
Mortalidad a 28 días seguimiento: media 28 días Nº de participantes : 6669 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0.90 (0.78 a 1.03)	Oxigenoterapia bajo o alto flujo		
		13.8%	12.4% (10.8 a 14.2)	1.4% menos (3 menos a 0.4 más)
		Oxigenoterapia alto flujo o VNI		
		22.0%	19.8% (17.2 a 22.7)	2.2% menos (4.8 menos a 0.7 más)
		VMI		
		44.0%	39.6% (34.3 a 45.3)	4.4% menos (9.7 menos a 1.3 más)

Anexo 7.

Perfil de evidencia GRADE

Evaluación de certeza							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Totales	tratamiento de sostén	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Mortalidad a 28 días (seguimiento: media 28 días)

8 <small>1,2,3,4,5,6,7,8</small>	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	810/3268 (24.8%)	13.8% ^c	RR 0.90 (0.78 a 1.03)	14 menos por 1,000 (de 30 menos a 4 más)	⊕⊕⊕⊙ MODERADO	CRÍTICO
								22.0% ^c		22 menos por 1,000 (de 48 menos a 7 más)		
								44.0% ^c		44 menos por 1,000 (de 97 menos a 13 más)		

Ingreso a VMI

8 <small>1,2,3,4,5,6,7,8</small>	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	365/2510 (14.5%)	7.0% ^c	RR 0.79 (0.72 a 0.87)	15 menos por 1,000 (de 20 menos a 9 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
								15.0% ^c		31 menos por 1,000 (de 42 menos a 20 menos)		

Eventos adversos serios (seguimiento: media 28 días)

7 <small>2,3,4,5,6,7,8</small>	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ⁱ	ninguno	477/910 (51.8%)	266/569 (46.7%) ^j	RR 1.04 (0.89 a 1.22)	19 más por 1,000 (de 51 menos a 103 más)	⊕⊕⊕⊙ MODERADO	CRÍTICO
-----------------------------------	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	------------------------------	-----------------------	--	------------------	---------

Necesidad de terapia de reemplazo renal

1 ^k	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio ⁱ	ninguno	103/2003 (5.1%)	142/2075 (6.8%)	RR 0.75 (0.59 a 0.96)	17 menos por 1,000 (de 28 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕⊙ MODERADO	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	--	------------------	------------

Tiempo de soporte ventilatorio (evaluado con : destete de la ventilación mecánica invasiva al día 28)

1 ^k	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ⁱⁱ	muy serio ^a	ninguno	91/268 (34.0%)	94/294 (32.0%)	RR 1.07 (0.80 a 1.43)	22 más por 1,000 (de 64 menos a 137 más)	⊕⊙⊙⊙ MUY BAJA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	-------------	-------------	---------------------	------------------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	--	------------------	------------

Tiempo de soporte ventilatorio (seguimiento: rango 21 días a 29 días ; evaluado con : días libres de soporte ventilatorio (CNAF, VNI o VMI))

3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno	712	610	-	MD 4.7 días más alto. (3 menor a 12 más alto.)	⊕⊙⊙⊙ MUY BAJA	IMPORTANTE
--------------------	--------------------	--------------------	------------------------	-------------	-------------	---------	-----	-----	---	--	------------------	------------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

- a. Aunque algunos estudios no cegaron a los participantes ni a los investigadores, es poco probable que esto afecte el desenlace ingreso a VMI
- b. El margen de error incluye la ausencia de beneficios
- c. rama control 1811 pacientes; estudio SOLIDARITY. OMS
- d. combinación de oxígeno bajo flujo, alto flujo y ventilación NO invasiva. Rama dexametasona estudio RECOMUY. 1279 pacientes
- e. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03540-6>. 8940 pacientes
- f. 933 pacientes en la rama control de RECOMUY
- g. 1800 pacientes rama control, estudio RECOMUY
- h. Los estudios con médicos tratantes y asesores de eventos ciegos representan más del 50% del meta-análisis y agrupan 210 eventos
- i. El IC 95% incluye potencial daño como beneficio; Pocos eventos informados y la mayor parte de los estudios no cumplen con el tamaño de información óptimo y sugieren fragilidad en la estimación.
- j. número total de eventos en la rama control de los estudios aleatorizados
- k. estimación basada en un único estudio sin cegamiento del personal tratante, lo que pudo haber influenciado la indicación de iniciar terapia de sustitución renal
- l. estimación fragilidad: tamaño óptimo de la muestra 4426
- m. es considerando la baja tasa de desete al día 28, se considera que el tiempo de seguimiento es más corto del necesario para valorar en forma confiable el impacto sobre este desenlace. Se decidió restar un nivel por evidencia indirecta
- n. el margen de error de la estimación incluye beneficios moderados o grandes y perjuicios significativos
- o. el estudio que reportó mayores beneficios y con mayor peso en la estimación global no cegó a los médicos tratantes e incluye ventilación no invasiva. Se considero restar un nivel por riesgo de sesgo
- p. heterogeneidad no explicada por el riesgo de sesgo o la definición del desenlace con estimaciones que incluyen beneficios moderados o grandes y otras que reportan perjuicios pequeños. Se considero restar 2 niveles por inconsistencia
- q. el estudio que define la estimación de efecto no incluyó el cegamiento de los profesionales que definieron el desenlace lo que puede comprometer la confianza en forma muy considerable. Sin embargo considerando la alta certeza en la reducción de ingreso a VMI apoya la reducción de estancia en UCI. Se decidió restar un solo nivel por riesgo de sesgo

Referencias

1. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. medRxiv 2021: Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2.full> [Preprint 9 January 2021]. . .
2. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> [Preprint 12 September 2020]. . .
3. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderado or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2020, 32-40., 181(1): . .
4. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med 2021, 20-30., 384(1): . .
5. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2020, 24-31., 181(1): . .
6. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020, 2333-44., 383: . .
7. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ 2021, n84., 372: . .
8. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOMUY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258> [Preprint 11 February 2021]. . .

Anexo 8.

Cuadro de resumen de resultados

Tocilizumab comparado con tratamiento de sostén para COVID-19						
Paciente o población: COVID-19						
Intervención: Tocilizumab +tratamiento de sostén						
Comparación: tratamiento de sostén						
Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Sin tocilizumab	Con tocilizumab	Diferencia		
Mortalidad a 28 días seguimiento: media 28 días Nº de participantes : 6669 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{1,2,3,4,5,6,7,8}	RR 0.90 (0.78 a 1.03)	Oxigenoterapia bajo o alto flujo			⊕⊕⊕⊕ MODERADO ^{9,10}	Tocilizumab probablemente reduce la mortalidad en pacientes graves y críticos con enfermedad por coronavirus (COVID-19)
		13.8% ^a	12.4% (10.8 a 14.2)	1.4% menos (3 menos a 0.4 más)		
		Oxigenoterapia alto flujo o VNI				
		22.0% ^a	19.8% (17.2 a 22.7)	2.2% menos (4.8 menos a 0.7 más)		
Ingreso a AVM Nº de participantes : 5362 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{1,2,3,4,5,6,7,8}	RR 0.79 (0.72 a 0.87)	AVM			⊕⊕⊕⊕ ALTA ¹¹	Tocilizumab reduce el ingreso a asistencia ventilatoria mecánica (AVM) en pacientes graves y críticos con COVID-19
		44.0% ^c	39.6% (34.3 a 45.3)	4.4% menos (9.7 menos a 1.3 más)		
		Oxigenoterapia de bajo o alto flujo				
Tiempo de soporte ventilatorio evaluado con : destete de la ventilación mecánica invasiva al día 28 Nº de participantes : 562 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ⁹	RR 1.07 (0.80 a 1.43)	Oxigenoterapia o VNI			⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ¹²	Existe incertidumbre en el impacto de tocilizumab sobre el tiempo de soporte ventilatorio
		7.0% ^d	5.5% (5 a 6.1)	1.5% menos (2 menos a 0.9 menos)		
Tiempo de soporte ventilatorio evaluado con : días libres de soporte ventilatorio (CNAF, VNI o AVM) seguimiento: rango 21 días a 29 días Nº de participantes : 1322 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{1,2,7}	-	Oxigenoterapia de bajo o alto flujo			⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ¹³	Existe incertidumbre en el impacto de tocilizumab sobre el tiempo de soporte ventilatorio
		15.0% ^e	11.8% (10.8 a 13.1)	3.1% menos (4.2 menos a 1.9 menos)		
		32.0%	34.2% (25.6 a 45.7)	2.2% más (6.4 menos a 13.7 más)		
		La mediana tiempo de soporte ventilatorio era 16 días	-	MD 4.7 días más alto. (3 menor a 12 más alto.)		

Tocilizumab comparado con tratamiento de sostén para COVID-19

Paciente o población : COVID-19
Intervención: Tocilizumab +tratamiento de sostén
Comparación: tratamiento de sostén

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Sin tocilizumab	Con tocilizumab	Diferencia		
Eventos adversos serios seguimiento: media 28 días Nº de participantes : 1479 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{2,3,4,5,6,7,8}	RR 1.04 (0.89 a 1.22)	52% ¹	47%	3.9% más (5 menos a 10 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ¹⁰⁰	Tocilizumab probablemente no se asocie con mayor ocurrencia de eventos adversos graves
Necesidad de terapia de reemplazo renal Nº de participantes : 4078 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ⁹	RR 0.75 (0.59 a 0.96)	6.8%	5.1% (4 a 6.6)	1.7% menos (2.8 menos a 0.3 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO ⁹²	Tocilizumab podría reducir el requerimiento de terapia de sustitución renal (CERTEZA DE MODERADA A BAJA)
Duración de estadía en UCI Nº de participantes : 1193 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{1,2}	-	La media duración de estadía en UCI era 28 días	-	MD 6.4 días menos (6.78 menos a 6.02 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO ⁹⁴	El Tocilizumab podría tener un beneficio marginal en los días de estadía en UTI

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; HR: Razón de riesgos instantáneos

Grados de evidencia del GRADE Working Group

- Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto
- Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente
- Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
- Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

- rama control 1811 pacientes; estudio SOLIDARITY. OMS
- combinación de oxígeno bajo flujo, alto flujo y ventilación NO invasiva. Rama dexametasona estudio RECOMUY. 1279 pacientes
- <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03540-6>. 8940 pacientes
- Aunque algunos estudios no cegaron a los participantes ni a los investigadores, es poco probable que esto afecte el desenlace ingreso a AVM
- El margen de error incluye la ausencia de beneficios
- 933 pacientes en la rama control de RECOMUY
- 1800 pacientes rama control, estudio RECOMUY
- es considerando la baja tasa de destete al día 28, se considera que el tiempo de seguimiento es mas corto del necesario para valorar en forma confiable el impacto sobre este desenlace. Se decidió restar un nivel por evidencia indirecta
- el margen de error de la estimación incluye beneficios moderados o grandes y perjuicios significativos
- el estudio que reportó mayores beneficios y con mayor peso en la estimación global no cego a los medicos tratantes e incluyo ventilación no invasiva. Se considero restar un nivel por riesgo de sesgo
- heterogeneidad no explicada por el riesgo de sesgo o la definición del desenlace con estimaciones que incluyen beneficios moderados o grandes y otras que reportan perjuicios pequeños. Se considero restar 2 niveles por inconsistencia
- numero total de eventos en la rama control de los estudios aleatorizados

- m. Los estudios con médicos tratantes y asesores de eventos ciegos representan más del 50% del meta-análisis y agrupan 210 eventos
- n. El IC 95% incluye potencial daño como beneficio; Pocos eventos informados y la mayor parte de los estudios no cumplen con el tamaño de información óptimo y sugieren fragilidad en la estimación.
- o. estimación basada en un único estudio sin cegamiento del personal tratante, lo que pudo haber influenciado la indicación de iniciar terapia de sustitución renal
- p. estimación fragilidad: tamaño óptimo de la muestra 4426
- q. el estudio que define la estimación de efecto no incluyó el cegamiento de los profesionales que definieron el desenlace lo que puede comprometer la confianza en forma muy considerable. Sin embargo considerando la alta certeza en la reducción de ingreso a AVM apoya la reducción de estancia en UCI. Se decidió restar un solo nivel por riesgo de sesgo

Referencias

1. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. medRxiv 2021: Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2.full> [Preprint 9 January 2021]. . .
2. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> [Preprint 12 September 2020]. . .
3. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020, 32-40., 181(1):. . .
4. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021, 20-30., 384(1):. . .
5. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020, 24-31., 181(1):. . .
6. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020, 2333-44., 383:.. .
7. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021, n84., 372:.. .
8. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOMUy): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258> [Preprint 11 February 2021]. . .

Anexo 9.

Cuadro GRADE de evidencia a la recomendación

PREGUNTA

¿Debería usarse tocilizumab versus tratamiento de sostén para COVID-19?	
MAIN OUTCOMES:	Mortalidad a 28 días; Ingreso a AVM; Tiempo de soporte ventilatorio; Tiempo de soporte ventilatorio; Eventos adversos serios; Necesidad de terapia de reemplazo renal; Duración de estadía en UCI
PERSPECTIVA:	SUBSISTEMA PUBLICO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE RIO NEGRO
CONFLICTOS DE INTERES:	Todos los miembros del panel declararon no tener conflictos de interés financieros o intelectuales

EVALUACIÓN

PROBLEMA		
¿Es este PROBLEMA una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente NO <input type="radio"/> Probablemente SI <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable <input type="radio"/> No se sabe		
Efectos deseables		
¿Cuán sustanciales son los efectos deseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Variable <input type="radio"/> No se sabe	<p><i>Ver cuadro de resumen de resultados</i></p> <p>Número necesario a tratar para la mejor estimación del efecto:</p> <p>MUERTE Moderado (riesgo basal 13.8%) --> <u>NNT 71</u> Alto (riesgo basal 22%) --> <u>NNT 45</u> Muy alto (riesgo basal 44%) --> <u>NNT 22</u></p> <p>INGRESO A AVM Moderado (riesgo basal 7%) --> <u>NNT 66</u> Alto (riesgo basal 15%) --> <u>NNT 33</u></p>	<p>Un miembro de panel destacó que la menor duración de la estancia en UTI era un desenlace de importante a crítico en la situación de potencial colapso del sistema de salud</p> <p>Para los pacientes con mayor riesgo basal de muerte e ingreso a AVM el panel considero que los beneficios eran entre moderados y pequeños</p>
Efectos no deseados		
¿Cuán sustanciales son los efectos no deseados anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeños <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Variable <input type="radio"/> No se sabe	<p><i>Ver cuadro de resumen de resultados</i></p>	<p>1 miembro del panel destaco que, frente a un potencial aumento de riesgo de sobreinfección bacteriana y/o fúngica el impacto de este evento adverso puede no haber sido capturado en la tabla de resumen de resultados.</p> <p>En forma mayoritaria el panel considero que estos eventos adversos específicos pueden ser importantes frente al uso masivo de la droga pero que su incidencia posiblemente sea lo suficientemente baja como para no generar un aumento significativo en la mortalidad en el corto o mediano plazo</p>

Certeza en la evidencia		
¿Cuál es la certeza en la evidencia global?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy Bajo <input type="radio"/> Bajo <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> No hay estudios incluidos 		<p>Pese a la incertidumbre en el impacto sobre el tiempo de VMI se consideró que la alta certeza en la reducción en el ingreso a VMI no justifica una reducción en la certeza global</p> <p>El panel consideró que la certeza en la evidencia de la reducción de tiempo en UCI era de MODERADA a BAJA considerando que la estimación de efecto de basa fundamentalmente en la información aportada por un estudio, planteando un potencial riesgo de sesgo por reporte selectivo de desenlaces REMAP-CAP). Sin embargo el otro estudio que mayor información aporta al cuerpo de la evidencia no incluyó este desenlace en su protocolo (RECOVERY) y el desenlace fue considerando NO crítico (frente a la certeza en la reducción en el ingreso a AVM). Por lo tanto la certeza global fue considerada moderada</p>
Valores		
Existe incertidumbre o variabilidad en como el público valora los desenlaces de interés?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> Posiblemente no hay incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> Probablemente NO Incertidumbre o variabilidad importante <input checked="" type="radio"/> No Incertidumbre o variabilidad importante 	No se dispone de evidencia	El panel considera que la mayoría de la población no tendría objeciones en recibir el tratamiento dada la distribución de beneficio, perjuicios y carga de tratamiento esperada
Balance de efectos		
El balance entre efectos deseados y no deseados favorece la intervención o la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probably Favorece la comparación <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Variable <input type="radio"/> No se sabe 		
Recursos requeridos		
¿Cuán importantes son los recursos requeridos?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandes costos <input type="radio"/> Moderado costos <input type="radio"/> Negligible costos and savings <input type="radio"/> Moderado savings <input type="radio"/> Grandes savings <input type="radio"/> Variable <input checked="" type="radio"/> No se sabe 	<p>(reusumen del analisis economico desarrollado para esta recomendación)</p> <p><u>Tocilizumab podría asociarse a ahorros moderados por paciente tratado (mediana - \$71.042; rango - \$127.811 a \$2.298); la certeza en la evidencia es BAJA considerando en el riesgo de sesgo en la reducción en los tiempos de UCI y el margen de error en la estimación de ahorro (surgido fundamentalmente de la variabilidad en los costos estimados de internación en UCI)</u></p> <p>Existe incertidumbre en el impacto presupuestario surgido de la incorporación de tocilizumab (mediana mes 2 - \$4.600.000, rango - \$8.251.000 a \$148.000; mediana mes 4 - \$6.100.000, rango - \$11.000.000 a \$198.000). La certeza en la evidencia es MUY BAJA considerando: 1. la incertidumbre en la estimación de la población elegible (considerando el potencial impacto de la vacunación con 1 dosis en la incidencia y la tasa de difusión de la tecnología en un escenario de potenciales PROBLEMAS de acceso); 2. el riesgo de sesgo en la reducción en los tiempos de UCI y 3. margen de error en la estimación de ahorro (surgido fundamentalmente de la variabilidad en los costos estimados de internación en UCI).</p>	<p>El panel consideró que el impacto en el uso de recursos es incierto, además de lo analizado en el modelo, por que: 1. no hay estimaciones (de micro o macro costeo) actualizadas del costo e internación en UCI, desde la perspectiva del sistema de salud de la provincia de Río Negro; 2. es posible que el precio actual de compra se vea sustancialmente modificado frente a un aumento significativo en la demanda y 3. la certeza en la reducción de estadía en UCI es de MODERADA a BAJA</p> <p>Se plantea además la incertidumbre en el costo de oportunidad frente a la incertidumbre de los potenciales ahorros y la necesidad de recursos para afrontar la compra de tocilizumab frente a otros recursos con probada eficacia</p>

Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

¿Cuál es la certeza en la evidencia de los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy Bajo ○ Bajo ○ Moderado ○ Alto ○ No hay estudios incluidos 	<p><u>Tocilizumab podría asociarse a ahorros moderados por paciente tratado (mediana -\$99.400; rango - \$549.619 a \$2.298); la certeza en la evidencia es BAJA considerando en el riesgo de sesgo en la reducción en los tiempos de UCI y el margen de error en la estimación de ahorro (surgido fundamentalmente de la variabilidad en los costos estimados de internación en UCI)</u></p> <p><u>Existe incertidumbre en el impacto presupuestario surgido de la incorporación de tocilizumab (mediana mes 2 - \$2.300.000, rango - \$8.251.000 a \$148.000; mediana mes 4 - \$3.080.000, rango - \$11.000.000 a \$198.000). La certeza en la evidencia es MUY BAJA considerando: 1. la incertidumbre en la estimación de la población elegible (considerando el potencial impacto de la vacunación con 1 dosis en la incidencia y la tasa de difusión de la tecnología en un escenario de potenciales PROBLEMAS de acceso); 2. el riesgo de sesgo en la reducción en los tiempos de UCI y 3. margen de error en la estimación de ahorro (surgido fundamentalmente de la variabilidad en los costos estimados de internación en UCI)</u></p>	

Equidad

¿Cuál será el impacto en la equidad?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probablemente NO impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Variable ● No se sabe 	<p>No se dispone de evidencia</p>	<p>No hubo consenso en el panel respecto del impacto de la incorporación de tocilizumab sobre la equidad.</p> <p><u>Factores planetados que podrían aumentar la equidad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● es factible que poblaciones desfavorecidas con mayor riesgo de mala evolución, considerando los reconocidos factores de riesgo sociodemográficos, presenten mayores beneficios en términos absolutos. Esto es posible considerando la igualdad en la atención de pacientes que permite la concentración de los mismos en hospitales de alta complejidad de la Provincia, independientemente de su vulnerabilidad <p><u>Factores planetados que podrían disminuir la equidad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Los pacientes que por su condición económica o de empleo sean atendidos fuera del subsistema público (sistema de obras sociales o medicina prepaga) pueden no tener acceso a tocilizumab si los financiadores de dicho sistema deciden no dar cobertura al mismo

Aceptabilidad		
¿Es la intervención aceptable para todas las partes interesadas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente NO <input checked="" type="radio"/> Probablemente SI <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable <input type="radio"/> No se sabe	<p>La droga no se encuentra aprobada por ANMAT para esta indicación</p>	<p>Se considero en forma mayoritaria que es probable que los financiadores del subsistema publico acepten la implementacion de una recomendacion a favor de tocilizumab y su compra centralizada para abastecer al subsistema, a la luz del beneficio estimado en salud y la mejor estimacion de efecto sobre el imapcto en el uso de recursos. Se considero que la falta de aprobacion por ANMAT para esta indicacion especifica posiblemente no impacte en la aceptabilidad considerando que los comites hospitalarios asignados pueden dar sustento para su uso sin la aprobacion nacional</p> <p>En caso que la compra de tocilizumab no sea centralizada en el subsistema publico, los administradores de los hospitales pueden no considerar aceptable los costos de adquisicion de la droga frente a la incertidumbre de los potenciales ahorros considerando el presupuesto hospitalario y el costo de oportunidad</p> <p>En caso que los subsistemas de obras sociales y medicina prepaga consideren no dar cobertura a tocilizumab, la judicializacion entorno a la demanda de cobertura por el subsistema publico podria disminuir la aceptabilidad por parte del mismo</p>
Factibilidad		
¿Es la intervención factible para su implementación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente NO <input type="radio"/> Probablemente SI <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable <input type="radio"/> No se sabe	<p>No se dispone de evidencia</p>	<p>Considerando la situación epidemiologica actual de la Provincia de Rio Negro se consideró que probablemente existan barreras mayores para el usar tocilizumab en la totalidad de pacientes con enfermedad grave y critica, fundamentalmente por la incertidumbre en la capacidad del productor de proveer tocilizumab frente a un aumento sustancial en la demanda.</p> <p>Por el mencionado PROBLEMA de acceso es posible tambien que la infusion de la droga se haga por fuera de los tiempos establecidos como criterios de inclusion en los estudios que dan sustento a los beneficios que avalan el uso de la droga.</p>

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente NO	Probablemente SI	SI		Variable	No se sabe
EFFECTOS DESEADOS	Trivial	Pequeños	Moderado	Grandes		Variable	No se sabe
EFFECTOS NO DESEADOS	Grandes	Moderado	Pequeños	Trivial		Variable	No se sabe
CERTEZA	Muy Bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente no hay incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente NO Incertidumbre o variabilidad importante	No Incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente Favorece la comparación	Does not favor either the intervention or the comparison	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Variable	No se sabe
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Moderado costos	Costos y ahorros pequeños	Ahorros moderados	Ahorros importantes	Variable	No se sabe
CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE RECURSOS REQUERIDOS	Muy Bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
EQUIDAD	Reduced	Probablemente reducidos	Probablemente NO impacto	Probablemente aumentados	Aumentados	Variable	No se sabe
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente NO	Probablemente SI	SI		Variable	No se sabe
FACTIBILIDAD	No	Probablemente NO	Probablemente SI	SI		Variable	No se sabe

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Recomendación fuerte en contra de la opción <input type="radio"/>	Recomendación condicional en contra de la opción <input type="radio"/>	Recomendación condicional tanto para la opción como la comparación <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la opción <input checked="" type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la opción <input type="radio"/>
--	---	---	--	--

CONCLUSIONES

Recomendación

Se sugiere utilizar tocilizumab para el tratamiento de pacientes con enfermedad grave o crítica por covid 19 (recomendación OPCIONAL sustentada en MODERADA certeza en la evidencia)

Justificación

Justificación global

Justificación

EFFECTOS DESEADOS

El beneficio estimado en reducción de la mortalidad y los requerimientos de VMI definieron la dirección de la recomendación a favor de tocilizumab

Recursos requeridos

La incertidumbre en el impacto presupuestario desde la perspectiva del Ministerio de Salud de la Provincia de Río Negro contribuyó al carácter CONDICIONAL de la recomendación

Factibilidad

La incertidumbre en la capacidad del productor de proveer la droga frente a un aumento sustancial en la demanda, contribuyó al carácter CONDICIONAL de la recomendación

Consideraciones de subgrupo

El panel consideró que el beneficio del uso de tocilizumab es clínicamente significativo en todos los pacientes con enfermedad grave y crítica, considerando que la severidad al momento del inicio del tratamiento no constituye un modificador de efecto relativo (ver anexo xxx análisis de subgrupo según severidad). El panel concluyó que la magnitud del beneficio, sí está en relación directa al riesgo basal de requerir ventilación invasiva y al riesgo basal de muerte.

Consideraciones de implementación

- Dosis: 8 mg/kg de peso real, única dosis, por vía endovenosa, en infusión lenta (durante una hora), dosis máxima 800 mg
- Administrar dexametasona 8 mg (o equivalente) por 10 días conjuntamente con tocilizumab
- La recomendación aplica a; 1. pacientes con enfermedad grave definida como SpO₂ ≤92% con aire ambiente y/o pacientes que reciben oxígeno suplementario (incluyendo cánula nasal de alto flujo y ventilación no invasiva); 2. pacientes con enfermedad crítica: pacientes que requieren ventilación mecánica, en las primeras 72 horas de iniciada la misma
- En base a la incertidumbre en el acceso a la droga el panel consideró que puede no ser factible disponer de las reservas necesarias para indicar tocilizumab al universo completo de pacientes con enfermedad grave y crítica definidos en el punto anterior. Por lo tanto, se sugieren los siguientes puntos para apoyar el mejor juicio clínico del equipo médico tratante para seleccionar los pacientes que reciban tocilizumab priorizando aquellos grupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficio

1. pacientes que reciben ventilación mecánica en las primeras 72 horas de iniciada la misma. Luego de las primeras 72 horas el efecto del tocilizumab es incierto
 2. dentro del universo de pacientes graves debe considerarse: el nivel y respuesta al flujo de oxígeno y soporte ventilatorio no invasivo instaurados (a mayor nivel y peor respuesta, mayor riesgo de requerir VMI y de muerte), y los factores de riesgo sociodemográficos, clínicos y de laboratorio asociados a mala evolución
- Frente a un potencial aumento en la inmunosupresión debe instaurarse una vigilancia activa para la detección y tratamiento temprano de infecciones bacterianas y fúngicas según protocolos institucionales vigentes
 - Se sugiere valorar la compra centralizada, a través del Ministerio de Salud con el objetivo de no comprometer los presupuestos hospitalarios
 - Se sugiere emprender la gestión necesaria que permita la articulación de los 3 subsistemas de salud para asegurar el acceso equitativo a tocilizumab a los pacientes, independientemente de la cobertura de salud de los habitantes de la Provincia
 - Los comités hospitalarios pueden considerarse para sustentar y dar apoyo al equipo de salud para el uso de tocilizumab por fuera de la indicación actual aprobada por ANMAT (uso off-label)

Monitoreo y evaluación

Frente a la incertidumbre en el acceso oportuno a tocilizumab se propone el siguiente registro para cada paciente que recibe tocilizumab en la Provincia de Río Negro para evaluar la implementación de la recomendación y su impacto.

- Nombre
- Edad
- DNI
- Género (M,F, otro):
- Peso corporal estimado real (Kg):
- Fecha de indicación de tocilizumab:
- Condición al momento de la indicación: 1. Crítica, 2. Grave.
- Dosis total de tocilizumab solicitada (mg):
- Fecha de ingreso al hospital:
- Condición de ingreso al hospital: 1. Grave; 2. crítico (otras características)

Anexo 10.

Documento para la implementación

Recomendación GRADE: Tocilizumab para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave o crítico 2021

Se sugiere utilizar tocilizumab en hospitalizados con COVID-19 en estado grave y crítico
(Recomendación CONDICIONAL,
sustentada en MODERADA certeza en la evidencia)

Criterios de selección

- **Enfermedad crítica:**
pacientes que requieren ventilación mecánica, en las primeras 72 horas de iniciada la misma
- **Enfermedad grave:**
 - pacientes con SpO₂ ≤92% con aire ambiente y/o
 - pacientes que reciben oxígeno suplementario (incluyendo canula nasal de alto flujo y ventilación no invasiva)

Dosis

8 mg/kg de peso (real), UNICA DOSIS, por vía endovenosa, en infusión lenta (durante una hora), dosis máxima 800 mg.

Glucocorticoides

Administrar dexametasona 8 mg (o equivalente) por 10 días conjuntamente con tocilizumab

Implementación

- Si bien se consideró que el beneficio es clínicamente significativo en todos los pacientes con enfermedad grave y crítica, el panel concluyó que la magnitud del mismo está en relación al riesgo de requerir ventilación invasiva y al riesgo de muerte
 - En base a la incertidumbre en el acceso a la droga el panel considero que puede no ser factible disponer de las reservas necesarias para indicar tocilizumab al universo completo de pacientes con enfermedad grave y crítica
 - Se sugieren los siguientes puntos para apoyar el mejor juicio clínico del equipo médico tratante para seleccionar los pacientes que reciban tocilizumab priorizando aquellos grupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficio
1. pacientes que reciben ventilación mecánica en las primeras 72 horas de iniciada la misma. Luego de las primeras 72 horas el efecto del tocilizumab es incierto
 2. dentro del universo de pacientes graves debe considerarse: el nivel y respuesta al flujo de oxígeno y soporte ventilatorio no invasivo instaurados (a mayor nivel y peor respuesta, mayor riesgo de requerir VMI y de muerte), y los factores de riesgo sociodemográficos, clínicos y de laboratorio asociados a mala evolución
- Frente a un potencial aumento en la inmunosupresión debe instaurarse una vigilancia activa para la detección y tratamiento temprano de infecciones bacterianas y fúngicas según protocolos institucionales vigentes

Monitoreo y evaluación

Registrar el uso de tocilizumab completando la siguiente planilla y enviarla a:mail.....

(PLANILLA formato en desarrollo, contenido definitivo)

- Nombre
- Edad
- DNI
- Genero (M,F, otro):
- Peso corporal estimado real (Kg):
- Fecha de indicacion de tocilizumab:
- Condicion al momento de la indicacion: 1. Critica, 2. Grave.
- dosis total de tocilizumab solciitada (mg):
- fecha de ingreso al hospital:
- condicion de ingreso al hospital: 1. Grave; 2. critico (otras características)

Justificación

El panel priorizó la alta probabilidad de una reducción pequeña a moderada en la mortalidad y el ingreso a asistencia ventilatoria mecánica (moderada certeza en la evidencia), por sobre la incertidumbre en el acceso a la droga y su impacto en la utilización de recursos necesarios para implementar la intervención.

La evidencia en estudios en pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19) grave y crítica, muestra que el tratamiento con tocilizumab probablemente reduce el riesgo de muerte (en pacientes con enfermedad grave la diferencia de riesgo (DR) es de 2,2% menos (IC del 95%: de 4,8% menos a 0,7% mas); en pacientes críticos, la DR es de 4,4% menos (IC95% de 9,7% menos a 1,3% mas; MODERADA certeza en la evidencia ⊕⊕⊕ ○) y reduce el ingreso a asistencia ventilatoria mecánica (la diferencia de riesgo (DR) es de 3,1% menos (IC del 95%: de 4,2% a 1,9% menos); ALTA certeza en la evidencia ⊕⊕⊕⊕) mientras que probablemente no aumente el riesgo de eventos adversos graves (la diferencia de riesgo (DR) es de 1,2% menos (IC del 95%: de 2,9% menos a 0,8% mas, MODERADA certeza en la evidencia ⊕⊕⊕ ○). Si bien se consideró que el beneficio es clínicamente significativo en todos los pacientes con enfermedad grave y crítica, la incertidumbre en el acceso a la droga determinó que se definan criterios de selección priorizando aquellos grupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficio

Resumen de hallazgos

Tocilizumab comparado con tratamiento de sostén para COVID-19

Paciente o población : COVID-19

Intervención: Tocilizumab

Comparación: tratamiento de sostén

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Sin tocilizumab	Con tocilizumab	Diferencia		
Mortalidad a 28 días seguimiento: media 28 días Nº de participantes : 6669 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) 1,2,3,4,5,6,7,8	RR 0.90 (0.78 a 1.03)	Oxigenoterapia bajo o alto flujo			⊕⊕⊕○ MODERADA d,e	Tocilizumab probablemente reduzca la mortalidad en pacientes graves y críticos con enfermedad por coronavirus (COVID-19)
		13.8% ^a	12.4% (10.8 a 14.2)	1.4% menos (3 menos a 0.4 más)		
		Oxigenoterapia alto flujo o VNI				
		22.0% ^b	19.8% (17.2 a 22.7)	2.2% menos (4.8 menos a 0.7 más)		
Ingreso a AVM Nº de participantes : 5362 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) 1,2,3,4,5,6,7,8	RR 0.79 (0.72 a 0.87)	Oxigenoterapia no invasiva			⊕⊕⊕⊕ ALTA ^d	Tocilizumab reduce el ingreso a asistencia ventilatoria mecánica (AVM) en pacientes graves y críticos con COVID-19
		7.0% ^f	5.5% (5 a 6.1)	1.5% menos (2 menos a 0.9 menos)		
		Oxigenoterapia no invasiva o VNI				
15.0% ^g	11.8% (10.8 a 13.1)	3.1% menos (4.2 menos a 1.9 menos)				
Eventos adversos serios seguimiento: media 28 días Nº de participantes : 2182 (7 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) 2,3,4,5,6,7,8	RR 0.85 (0.70 a 1.04)	15.1% ^h	12.8% (10.6 a 15.7)	2.3% menos (4.5 menos a 0.6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ij	Tocilizumab probablemente no se asocie con mayor ocurrencia de eventos adversos graves

<p>Necesidad de terapia de reemplazo renal</p> <p>Nº de participantes :</p> <p>4078</p> <p>(1 ECA (experimento controlado aleatorizado))⁸</p>	<p>RR 0.75 (0.59 a 0.96)</p>	<p>6.8%</p>	<p>5.1% (4 a 6.6)</p>	<p>1.7% menos (2.8 menos a 0.3 menos)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADA kj</p>	<p>Tocilizumab podría reducir el requerimiento de terapia de sustitución renal (CERTEZA DE MODERADA A BAJA)</p>
<p>Tiempo de soporte ventilatorio evaluado con : destete de la ventilación mecánica invasiva al día 28</p> <p>Nº de participantes :</p> <p>562</p> <p>(1 ECA (experimento controlado aleatorizado))⁸</p>	<p>RR 1.07 (0.80 a 1.43)</p>	<p>32.0%</p>	<p>34.2% (25.6 a 45.7)</p>	<p>2.2% más (6.4 menos a 13.7 más)</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA m,n</p>	<p>Existe incertidumbre en el impacto de tocilizumab sobre el tiempo de soporte ventilatorio</p>
<p>Tiempo de soporte ventilatorio evaluado con : días libres de soporte ventilatorio (CNAF, VNI o AVM) seguimiento: rango 21 días a 29 días</p> <p>Nº de participantes :</p> <p>1322</p> <p>(3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])^{1,2,7}</p>	<p>-</p>	<p>La mediana tiempo de soporte ventilatorio era 16 días</p>	<p>-</p>	<p>MD 4.7 días más alto. (3 menor a 12 más alto.)</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA o,p</p>	
<p>Duración de estadía en UCI</p> <p>Nº de participantes :</p> <p>1193</p> <p>(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])^{1,2}</p>	<p>-</p>	<p>La media duración de estadía en UCI era 28 días</p>	<p>-</p>	<p>MD 6.4 días menos (6.78 menos a 6.02 menos)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADA q</p>	<p>El Tocilizumab podría tener un beneficio marginal en los días de estadía en UTI</p>

Explicaciones

- a. rama control 1811 pacientes; estudio SOLIDARITY. OMS
- b. combinación de oxígeno bajo flujo, alto flujo y ventilación NO invasiva. Rama dexametasona estudio RECOMUY. 1279 pacientes
- c. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03540-6>. 8940 pacientes
- d. Aunque algunos estudios no cegaron a los participantes ni a los investigadores, es poco probable que esto afecte el desenlace ingreso a AVM
- e. El margen de error incluye la ausencia de beneficios
- f. 933 pacientes en la rama control de RECOMUY
- g. 1800 pacientes rama control, estudio RECOMUY
- h. número total de eventos en la rama control de los estudios aleatorizados
- i. Los estudios con médicos tratantes y asesores de eventos ciegos representan más del 50% del meta-análisis y agrupan 210 eventos
- j. El IC 95% incluye potencial daño como beneficio; Pocos eventos informados y la mayor parte de los estudios no cumplen con el tamaño de información óptimo y sugieren fragilidad en la estimación.
- k. estimación basada en un único estudio sin cegamiento del personal tratante, lo que pudo haber influenciado la indicación de iniciar terapia de sustitución renal
- l. estimación fragilidad: tamaño óptimo de la muestra 4426
- m. es considerando la baja tasa de destete al día 28, se considera que el tiempo de seguimiento es más corto del necesario para valorar en forma confiable el impacto sobre este desenlace. Se decidió restar un nivel por evidencia indirecta
- n. el margen de error de la estimación incluye beneficios moderados o grandes y perjuicios significativos
- o. el estudio que reportó mayores beneficios y con mayor peso en la estimación global no cegó a los médicos tratantes e incluyó ventilación no invasiva. Se consideró restar un nivel por riesgo de sesgo
- p. heterogeneidad no explicada por el riesgo de sesgo o la definición del desenlace con estimaciones que incluyen beneficios moderados o grandes y otras que reportan perjuicios pequeños. Se consideró restar 2 niveles por inconsistencia
- q. el estudio que define la estimación de efecto no incluyó el cegamiento de los profesionales que definieron el desenlace lo que puede comprometer la confianza en forma muy considerable. Sin embargo considerando la alta certeza en la reducción de ingreso a AVM apoya la reducción de estancia en UCI. Se decidió restar un solo nivel por riesgo de sesgo

Referencias

1. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. medRxiv 2021: Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2.full> [Preprint 9 January 2021]. .
2. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> [Preprint 12 September 2020]. .
3. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderado or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2020, 32-40., 181(1): .
4. Salama C, Han J, You L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med 2021, 20-30., 384(1): .
5. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2020, 24-31., 181(1): .
6. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020, 2333-44., 383: .
7. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ 2021, n84., 372: .
8. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOMUY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258> [Preprint 11 February 2021]. .

Información Adicional del equipo desarrollador

Grupo desarrollador

Para la elaboración de la recomendación basada en evidencia: Tocilizumab para personas con COVID-19 grave o crítico, se conformó un equipo multidisciplinario que busca apoyar el desarrollo de las recomendaciones siguiendo los más altos estándares metodológicos.

Coordinación General:

Martín Ragusa

Médico especialista en medicina interna y evaluación de tecnologías sanitarias (UBA). Hospital Fernandez y Hospital Aleman CABA. Comité asesor en biotecnologías. Ministerio de Salud de Río Negro.

Fernando Tortosa

Médico especialista en medicina interna. Magister en mecánica vascular. Coordinador de evaluación de biotecnologías del ministerio de salud de la provincia de Río Negro. Universidad Nacional de Río Negro.

Panel de expertos

Nombre	Especialidad	Cargo	Afiliación
Elisa Estenssoro	Medica Intensivista	Panel de expertos	Jefa de terapia intensiva. Hospital San Martín de La Plata
Juan Pablo Sottile	Médico intensivista	Panel de expertos	Hospital Area Programa Bariloche "Ramón Carrillo"
Jorgelina Alvarez	Farmacéutica	Panel de expertos	Ministerio de Salud de Mendoza. Red Argentina Pública de evaluación de tecnologías sanitarias
Rogelio Cioffi	Médico internista y emergentólogo	Panel de expertos	Hospital Fernandez, Buenos Aires
Claudio Amadío.	Infectólogo.	Panel de expertos	Obra social de empleados públicos de Mendoza
Natalí Cambuzzi.	Licenciada en ciencias del ambiente.	Panel de expertos	Secretaria de gestión hospitalaria y edicamentos, Ministerio de salud de la provincia de Río Negro
Laura Arslanian.	Médica Internista.	Panel de expertos	Jefa de Departamento medico. Hospital de Viedma, Río Negro

Equipo metodológico

Nombre	Especialidad	Cargo	Afiliación
Martin Alberto Ragusa	Medico clínico	Coordinación general/ Equipo metodológico	Ministerio de Salud de Rio Negro.Hospital Fernandez de Buenos Aires
Fernando Tortosa	Medico clinico	Coordinación general/ Equipo metodológico	Ministerio de Salud de Rio Negro. Universidad Nacional de Rio Negro
Gabriela Carrasco	Bioquímica clínica	Equipo metodológico	Red Argentina pública de evaluación de tecnologías sanitarias
Guadalupe Montero	Médica clínica	Equipo metodológico	Centro universitario de estudio de salud, economía y bienestar de la universidad nacional del Comahue (CUESEB)
Laura Lamfre	Economista	Equipo metodológico	Centro universitario de estudio de salud, economía y bienestar de la universidad nacional del Comahue (CUESEB)
Dana Prandi	Licenciada en enfermería	Equipo metodológico	Comité de evaluación de tecnologías. Hospital Area Programa Bariloche "Ramón Carrillo"
Pedro Haluska	Médico tocoginecólogo	Equipo metodológico	Comité de evaluación de tecnologías. Hospital Area Programa Bariloche "Ramón Carrillo"

Referencias de los anexos

- Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Sauerbrei W, Devasenapathy N, Hayward RA, Gagnier J, Borenstein M, VanderHeijden GJMG, Dahabreh I, Schmid CH, Ioannidis JPA, Walsh M, Thabane L, Guyatt GH. Development of a new Instrument to assess the Credibility of Effect Modification ANalyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. CMAJ. 2020 192(32):E901-E906
- L•OVE. Living OVerview of Evidence. Acceso en <https://iloveevidence.com/> (Mayo 2021)

RN SALUD
RÍO NEGRO