

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: TOCILIZUMAB PARA PACIENTES CON COVID-19 GRAVE O CRÍTICA

MARTÍN A. RAGUSA<sup>1</sup>, FERNANDO TORTOSA<sup>1</sup>, GABRIELA CARRASCO<sup>2</sup>, GUADALUPE MONTERO<sup>3</sup>, PEDRO HALUSKA<sup>4</sup>, LAURA LAMFRE<sup>3</sup>, ARIEL IZCOVICH<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Coordinación Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Ministerio de Salud de la Provincia de Río Negro,

<sup>2</sup>Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, <sup>3</sup>Centro Universitario de Estudios de Salud, Economía y Bienestar, <sup>4</sup>Comité de Evaluación de Tecnologías, Hospital Área Programa Bariloche Ramón Carrillo,

<sup>5</sup>Hospital Alemán de Buenos Aires, Argentina

**Resumen** En COVID-19, existen estados de hiperinflamación, donde la inmunosupresión y bloqueo de receptores de IL-6 podría ser beneficiosa. Se desarrolló una guía de práctica clínica con apoyo del grupo metodológico, utilizando el método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) acerca del uso de tocilizumab para pacientes con COVID-19 grave y crítica. Siguiendo métodos de elaboración de guías de la OMS, se conformó un grupo multidisciplinario compuesto por expertos temáticos clínicos y en políticas públicas, metodólogos y usuarios. Todos los participantes del panel y del grupo desarrollador firmaron una declaración de conflicto de interés. Se realizaron búsquedas de estudios aleatorizados hasta el 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 y se desarrolló un modelo para valorar el impacto presupuestario de la incorporación de tocilizumab. Posteriormente, la recomendación fue graduada en un panel de expertos temáticos. Se sugiere utilizar tocilizumab en hospitalizados con COVID-19 grave y crítica. Recomendación condicional, certeza en la evidencia moderada. Consideraciones para la implementación. A. Dosis: 8 mg/kg de peso real, única dosis, por vía endovenosa, dosis máxima 800 mg; B. Administrar dexametasona 8 mg (o equivalente) por 10 días conjuntamente con tocilizumab; C. La recomendación aplica a: 1. pacientes con enfermedad grave definida como  $SpO_2 \leq 92\%$  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 (ventilación mecánica invasiva).

**Palabras clave:** guía de práctica clínica, infecciones por coronavirus, antineoplásicos inmunológicos, tocilizumab

**Abstract** *Clinical practice guideline: tocilizumab for patients with severe and critical COVID-19.* In COVID-19, there are states of hyperinflammation in severely or critically ill people, where immunosuppression and blocking of IL-6 receptors could be beneficial. Faced with this situation, with the support of a methods group using the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach, about the use of tocilizumab for patients with severe and critical illness coronavirus. This guide focuses on making recommendations for the use of tocilizumab in patients with severe and critical COVID-19. This clinical practice guideline was prepared following the WHO guideline development methods. A multidisciplinary development group was formed, with clinical and health policy experts, methodologists and users. Panel and methods group members signed a declaration of conflict of interest. We searched the Epistemonikos Foundation's L.OVE database for randomized studies up to April 17, 2021. The synthesis and evidence profiles were prepared using the GRADE approach and an economic model was developed. Among hospitalized adults with progressive severe or critical COVID-19, the guideline panel suggests tocilizumab. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence) Implementation considerations. A. Dose: 8 mg/kg of actual weight, single-dose, intravenously, maximum dose 800 mg; B. Administer dexamethasone 8 mg (or equivalent) for 10 days together with tocilizumab; C. The recommendation applies to: 1. patients with severe disease defined as  $SpO_2 \leq 92\%$  with room air and/or patients receiving supplemental oxygen (including a high-flow nasal cannula and non-invasive ventilation); 2. critically ill patients: requiring invasive mechanical ventilation.

**Key words:** practice guideline, COVID-19, antineoplastic agents, immunological, tocilizumab

### PUNTOS CLAVE

- En COVID-19 existen estados de hiperinflamación, donde la inmunosupresión y el bloqueo de receptores de IL-6 podría ser beneficiosa. Se ha desarrollado una guía de práctica clínica, utilizando el método GRADE acerca del uso de tocilizumab en COVID-19. Se sugiere utilizar tocilizumab en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y crítica, conjuntamente con corticoides sistémicos.

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. 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 informado aproximadamente para Argentina más de 3 000 000 casos confirmados y 68 807 muertes<sup>1,2</sup>.

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 solo con la replicación viral no controlada, sino con la respuesta del huésped<sup>3</sup>. Estos síntomas en general, no incluyen la disnea, pero sí una progresiva declinación de la función respiratoria observable a través de la gasometría y las imágenes pulmonares.

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 sistémicos. 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 idiopática juvenil sistémica, de células gigantes y artritis idiopática juvenil múltiples articulaciones)<sup>4,5</sup>.

Aunque los inmunomoduladores no deben usarse en forma rutinaria en pacientes con COVID-19, existen estados de hiperinflamación en personas grave o críticamente enfermas, donde la inmunosupresión y el bloqueo de este tipo de receptores de IL-6 podrían ser beneficiosos<sup>6</sup>. En junio de 2021 la FDA emitió una autorización de uso de emergencia para tocilizumab para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con COVID-19 que reciben corticosteroides sistémicos y requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica no invasiva o invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), <https://www.fda.gov/media/150321/download>

Las guías informadas por la evidencia 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 variabi-

lidad 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.

Esta guía ha sido elaborada a partir de la metodología propuesta por el Grupo de Trabajo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)<sup>7</sup>, con el objetivo de proveer a los profesionales de la salud y los generadores de políticas en salud, un instrumento 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 la recomendación formulada, 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.

En el anexo *Material Suplementario* se presenta información adicional relacionada con el proceso de construcción de la recomendación (detalle de la composición –Tabla S1 y S2– y declaración de conflictos de interés del grupo elaborador –Tabla S3–, descripción detallada de las preguntas en formato PICO –Tabla S4–, búsqueda bibliográfica, gráficos de tipo *forest plot* para los desenlaces de interés –Figuras 1 a 5–, perfil de evidencia según la metodología GRADE –Figura 6– y los gráficos con el detalle de la valoración de riesgo de sesgo de los estudios aleatorizados –Tablas S5 y S6–)

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 grave 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)<sup>7</sup>, con la finalidad de evitar la progresión a formas más graves de la enfermedad y eventos fatales.

### 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<sup>7</sup>.

#### *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 están involucrados en la atención de pacientes con enfermedad grave 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 grave y crítica por coronavirus. La enfermedad grave se define como  $SpO_2 \leq 92\%$  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 grave y crítica por coronavirus. Dicha recomendación presenta la calidad de la evidencia siguiendo el sistema GRADE (Tabla 1). Además, se indica la fuerza de la recomendación con arreglo al sistema GRADE (Tabla 2).

*Composición del grupo desarrollador*

El grupo desarrollador contó con la participación de expertos temáticos en el tratamiento de pacientes con

TABLA 1.– 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

TABLA 2.– Fuerza de cada recomendación con arreglo al sistema GRADE

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables Se recomienda hacerlo
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables Se sugiere hacerlo
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables Se sugiere no hacerlo
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables Se recomienda no hacerlo

enfermedad grave y crítica por coronavirus y expertos en metodología para el desarrollo de guías de práctica clínica con la metodología GRADE. En el anexo *material suplementario* –Tabla S1 y S2– 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 conflicto 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.

#### *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 generar las recomendaciones sobre el uso de tocilizumab en pacientes con enfermedad grave 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 morbimortalidad 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<sup>8-10</sup>. 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 desenlaces).

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<sup>11</sup>. 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<sup>12</sup>.

#### *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.

#### *Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales*

Se utilizó la herramienta Cochrane RoB 2.0<sup>13</sup>

#### *Generación de las estimaciones de efecto y evaluación de la certeza*

El grupo de metodólogos extractó 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”<sup>14</sup>, utilizando el método estadístico de Mantel-Haenszel. En el anexo *material suplementario* –Figuras 1 a 5– se encuentran disponibles los gráficos de tipo “forest plot” para los desenlaces de interés; 2) Para resumir los riesgos basales utilizamos los riesgos basales o las tasas de eventos observados en las ramas control de los estudios aleatorizados; 3) El grupo de metodólogos evaluó la evidencia a través de los estudios separando la información por desenlace evaluado.

En el anexo *material suplementario* –Figura 6– está disponible el perfil de evidencia según la metodología GRADE<sup>7, 15</sup>.

#### *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 GRADEpro<sup>16</sup>.

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 GRADE<sup>17</sup>. 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 recopi-

lada en el momento de debatir y definir los componentes que terminaron influyendo en la recomendación. 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 la recomendación 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 GRADE<sup>7</sup>. 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

El proceso de definición de la fuerza de recomendación comprendió una discusión extensa, por parte del panel de expertos, en torno fundamentalmente con 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 graves 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 Negro<sup>18</sup>. Según esta información se calcula un promedio de 1000 casos incidentes por semana epidemiológica y se estima que el 10% de dichos casos se hospitalizan<sup>19</sup>, asumiendo que corresponde a pacientes con enfermedad grave o crítica (pacientes que requieren alguna forma de oxigenoterapia). A partir de la información de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018<sup>20</sup>, 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 Kairos<sup>21</sup> 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 ventilación mecánica invasiva (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-19<sup>12</sup> 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.

## Recomendación

### Pregunta

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

Se sugiere utilizar tocilizumab en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave o crítica (recomendación **CONDICIONAL** sustentada en **MODERADA CERTEZA** en la evidencia).

### Justificación

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 por paciente tratado); 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 grave 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 grave definida como  $SpO_2 \leq 92\%$  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 VMI.

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 recibirán tocilizumab priorizando aquellos grupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficio 1. Pacientes que reciben VMI 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<sup>23</sup>.

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 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.

## Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel

### Resumen de los hallazgos

Los resultados de 8 ECA<sup>23-30</sup>, con 4116 pacientes incluidos, evaluaron tocilizumab en pacientes con COVID-19 (Tabla 3).

La mayoría incluyó a pacientes con enfermedad grave 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 RECOVERY 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 RECOVERY; 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.

Para los desenlaces mortalidad e ingreso a ventilación mecánica invasiva el riesgo de sesgo fue valorado como “bajo” en 6 estudios<sup>23, 24, 26, 28, 29, 30</sup> y como “algunas preocupaciones” en 2 estudios<sup>25, 27</sup> por problemas en el reporte del ocultamiento de la asignación de la secuencia de aleatorización. Para el resto de los desenlaces el riesgo de sesgo fue valorado como “bajo” en 3 estudios<sup>24, 26, 28</sup> y como “alto” en 5 estudios<sup>23, 25, 27, 29, 30</sup> por problemas derivados de la ausencia de ciegos sobre el tratamiento de los pacientes y la medición de dichos desenlaces y los problemas ya mencionados en el proceso de aleatorización<sup>25, 27</sup>.

En el anexo *material suplementario* se encuentran disponibles los gráficos de valoración de riesgo de sesgo (Tablas S5 y S6)

### Beneficios y daños

Tocilizumab probablemente reduce la mortalidad, RR 0.83 (IC del 95%: 0.75 a 0.93); en pacientes con enfermedad grave 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). La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como MODERADA por imprecisión (Tabla 4).

### 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 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 la Tabla 5.

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

TABLA 3.– Características de los pacientes, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la infusión de tocilizumab y dosis en los estudios incluidos

Estudio	N TOTAL	Casos graves (%)	Casos graves con cánula nasal de alto flujo o ventilación no invasiva (%)	Casos críticos (%)	Fecha de inicio de síntomas (días)	Dosis
Horby 2021 RECOVERY	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
Gordon 2021 REMAP-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 en forma de infusión IV durante un período de 1 hora; esta dosis podría repetirse de 12 a 24 horas después, a criterio del médico tratante
Rosas 2020 COVACTA	538	122 (23)	133 (25)	168 (31)	11	Una dosis 8 mg por kilogramo de peso corporal con una dosis máxima de 800 mg)
Salama 2021 EMPACTA	377	242 (64)	100 (27)	0 (0)	NA	4-8 mg/kg administrados como una única infusión intravenosa de 60 minutos
Hermine 2020 CORIMUNO	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%,
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)
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)
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

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 sociodemográficos<sup>22</sup>, 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.

TABLA 4.– Tabla resumen de resultados siguiendo la metodología GRADE

Tocilizumab comparado con tratamiento de sostén para COVID-19

Paciente o población: COVID-19 grave o crítica

Intervención: Tocilizumab + tratamiento de sostén

Comparación: tratamiento de sostén

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% IC)	Efectos absolutos anticipados (95% IC)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Sin tocilizumab	Con tocilizumab	Diferencia		
Mortalidad a 28 días seguimiento: media 28 días N° de participantes: 6669 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0.90 (0.78 a 1.03)	Oxigenoterapia bajo o alto flujo 13.8% <sup>a</sup>	12.4% (10.8 a 14.2)	1.4% menos (3 menos a 0.4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>d, e</sup>	Tocilizumab probablemente reduzca la mortalidad en pacientes graves y críticos con enfermedad por coronavirus (COVID-19)
		Oxigenoterapia alto flujo o VNI 22.0% <sup>b</sup>	19.8% (17.2 a 22.7)	2.2% menos (4.8 menos a 0.7 más)		
		AVM 44.0% <sup>c</sup>	39.6% (34.3 a 45.3)	4.4% menos (9.7 menos a 1.3 más)		
Ingreso a AVM N° de participantes: 5362 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0.79 (0.72 a 0.87)	Oxigenoterapia de bajo o alto flujo 7.0% <sup>f</sup>	5.5% (5 a 6.1)	1.5% menos (2 menos a 0.9 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>d</sup>	Tocilizumab reduce el ingreso a asistencia ventilatoria mecánica (AVM) en pacientes graves y críticos con COVID-19
		Oxigenoterapia o VNI 15.0% <sup>g</sup>	11.8% (10.8 a 13.1)	3.1% menos (4.2 menos a 1.9 menos)		
Tiempo de soporte ventilatorio evaluado con : destete de la ventilación mecánica invasiva al día 28 N° de participantes: 562 (1 Experimento controlado aleatorio [ECA])	RR 1.07 (0.80 a 1.43)	32.0%	34.2% (25.6 a 45.7)	2.2% más (6.4 menos a 13.7 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>h, i</sup>	
Tiempo de soporte ventilatorio evaluado con : días libres de soporte ventilatorio (CNAF, VNI o AVM) seguimiento: rango 21 días a 29 días N° de participantes: 1322 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	–	La mediana – tiempo de soporte ventilatorio era 16 días	–	MD 4.7 días más alto. (3 menor a 12 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>l, k</sup>	Existe incertidumbre en el impacto de tocilizumab sobre el tiempo de soporte ventilatorio
Eventos adversos serios seguimiento: media 28 días N° de participantes: 1479 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 1.04 (0.89 a 1.22)	52% <sup>l</sup>	47%	3.9% más (5 menos a 10 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>m, n</sup>	Tocilizumab probablemente no se asocie con mayor ocurrencia de eventos adversos graves

(continúa)

*(continuación)*

Necesidad de terapia de reemplazo renal N° de participantes: 4078 (1 Experimento controlado aleatorio [ECA])	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 <sup>o, p</sup>	Tocilizumab podría reducir el requerimiento de terapia de sustitución renal (CERTEZA DE MODERADA A BAJA)
Duración de estadía en UCI N° de participantes: 1193 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	-	La media duración de estadía en UCI era 20 días	-	MD 6.4 días (6.78 menos a 6.02 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>q</sup>	El Tocilizumab podría reducir la estadía en UCI

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%).

IC: 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*

<sup>a</sup> Rama control 1811 pacientes; estudio SOLIDARITY. OMS

<sup>b</sup> Combinación de oxígeno bajo flujo, alto flujo y ventilación NO invasiva. Rama dexametasona estudio RECOVERY. 1279 pacientes

<sup>c</sup> <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03540-6>. 8940 pacientes

<sup>d</sup> Aunque algunos estudios no cegaron a los participantes ni a los investigadores, es poco probable que esto afecte el desenlace ingreso a AVM

<sup>e</sup> El margen de error incluye la ausencia de beneficios

<sup>f</sup> 933 pacientes en la rama control de RECOVERY

<sup>g</sup> 1800 pacientes rama control, estudio RECOVERY

<sup>h</sup> 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

<sup>i</sup> El margen de error de la estimación incluye beneficios moderados o grandes y perjuicios significativos

<sup>j</sup> 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 considero restar un nivel por riesgo de sesgo

<sup>k</sup> Heterogeneidad no explicada por el riesgo de sesgo o la definición del desenlace con estimaciones que incluyen beneficios moderados o grandes y otras que informan perjuicios pequeños. Se considero restar 2 niveles por inconsistencia

<sup>l</sup> Número total de eventos en la rama control de los estudios aleatorizados

<sup>m</sup> Los estudios con médicos tratantes y asesores de eventos ciegos representan más del 50% del meta-análisis y agrupan 210 eventos

<sup>n</sup> El IC 95% incluye potencial daño como beneficio; menos de 200 eventos, sugiere fragilidad en la estimación.

<sup>o</sup> Estimación basada en un único estudio sin cegamiento del personal tratante, lo que pudo haber influenciado la indicación de iniciar terapia de sustitución renal

<sup>p</sup> Estimación fragilidad: tamaño óptimo de la muestra 4426

<sup>q</sup> 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

TABLA 5.– Análisis de impacto presupuestario teniendo en cuenta 3 financiadores de la provincia de Río Negro

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

Nota: Dólar oficial Banco Nación (30/03/2021) 1 dólar estadounidense (USD) = 97.25 pesos argentinos (AR\$) para la venta. Fuente: Banco de la Nación Argentina

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 grave 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”<sup>31</sup>.

#### *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 la Tabla 6 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos en el cuadro GRADE de evidencia a la recomendación.

### **Plan de implementación**

#### *Acciones necesarias para la implementación de la recomendación*

1. Difusión, distribución y reconocimiento de una versión abreviada en formato digital e impreso 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 grave y crítica y la falta de aprobación por ANMAT.

#### *Indicadores de proceso*

1. número de pacientes hospitalizados con COVID grave y crítica que reciben tocilizumab / total de pacientes hospitalizados con COVID grave y crítica,
2. número de médicos capacitados que indican tocilizumab para pacientes hospitalizados con COVID grave y crítica/ número total de médicos capacitados.

#### *Indicadores de resultado o impacto*

1. Tasa de letalidad hospitalaria de COVID grave y crítica.

TABLA 6.– Cuadro GRADE de evidencia a la recomendación. Evaluación

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<b>Problema</b>		
¿Es este problema una prioridad?		
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probablemente NO</li> <li><input type="radio"/> Probablemente SI</li> <li><input checked="" type="radio"/> Sí</li> <li><input type="radio"/> Variable</li> <li><input type="radio"/> No se sabe</li> </ul>	–	–
<b>Efectos deseables</b>		
¿Cuán sustanciales son los efectos deseables anticipados?		
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input checked="" type="radio"/> Pequeños</li> <li><input type="radio"/> Moderado</li> <li><input type="radio"/> Grandes</li> <li><input type="radio"/> Variable</li> <li><input type="radio"/> No se sabe</li> </ul>	Ver cuadro de resumen de resultados Número necesario a tratar para la mejor estimación del efecto: <b>MUERTE</b> Moderado (riesgo basal 13.8%) --> NNT 71 Alto (riesgo basal 22%) --> NNT 45 Muy alto (riesgo basal 44%) --> NNT 22 <b>INGRESO A AVM</b> Moderado (riesgo basal 7%) --> NNT 66 Alto (riesgo basal 15%) --> NNT 33	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. Para los pacientes con mayor riesgo basal de muerte e ingreso a AVM el panel considero que los beneficios eran entre moderados y pequeños
<b>Efectos no deseados</b>		
¿Cuán sustanciales son los efectos no deseados anticipados?		
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grandes</li> <li><input type="radio"/> Moderado</li> <li><input checked="" type="radio"/> Pequeños</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Variable</li> <li><input type="radio"/> No se sabe</li> </ul>	Ver cuadro de resumen de resultados	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. En forma mayoritaria el panel considero que estos eventos adversos especificos 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
<b>Certeza en la evidencia</b>		
¿Cuál es la certeza en la evidencia global?		
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy Bajo</li> <li><input type="radio"/> Bajo</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderado</li> <li><input type="radio"/> Alto</li> <li><input type="radio"/> No hay estudios incluidos</li> </ul>	–	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. 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 incluyo 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
<b>Valores</b>		
Existe incertidumbre o variabilidad en como el público valora los desenlaces de interés?		
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad No se dispone de evidencia importante</li> <li><input type="radio"/> Posiblemente no hay incertidumbre o variabilidad importante</li> <li><input type="radio"/> Probablemente NO Incertidumbre o variabilidad importante</li> <li><input checked="" type="radio"/> No Incertidumbre o variabilidad importante</li> </ul>		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

(continúa)

*(continuación)*

Balance de efectos

El balance entre efectos deseados y no deseados favorece la intervención o la comparación?

- Favorece la comparación
- Probablemente favorece la comparación
- No favorece la intervención ni la comparación
- Probablemente favorece la intervención
- Favorece la intervención
- Variable
- No se sabe

Recursos requeridos

¿Cuán importantes son los recursos requeridos?

- Grandes costos
  - Moderado costos
  - Costos y ahorros insignificantes
  - Moderado ahorro
  - Grandes ahorros
  - Variable
  - No se sabe
- (resumen del análisis económico desarrollado para esta recomendación) 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). 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).

El panel consideró que el impacto en el uso de recursos es incierto, además de lo analizado en el modelo, porque: 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. 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

Certeza en la evidencia de los recursos requeridos

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

- Muy Bajo
  - Bajo
  - Moderado
  - Alto
  - No hay estudios incluidos
- 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) 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)

*(continúa)*

*(continuación)*

## Equidad

¿Cuál será el impacto en la equidad?

- Reducido No se dispone de evidencia
- Probablemente reducido
- Probablemente sin impacto
- Probablemente aumentado
- Aumentado
- Variable
- No se sabe

## Aceptabilidad

¿Es la intervención aceptable para todas las partes interesadas?

- No La droga no se encuentra aprobada por ANMAT para esta indicación
- Probablemente NO
- Probablemente SI
- Sí
- Variable
- No se sabe

## Factibilidad

¿Es la intervención factible para su implementación?

- No No se dispone de evidencia
- Probablemente NO
- Probablemente SI
- Sí
- Variable
- No se sabe

No hubo consenso en el panel respecto del impacto de la incorporación de tocilizumab sobre la equidad. Factores plantados que podrían aumentar la equidad: 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. Factores planteados que podrían disminuir la equidad: 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.

Se considero en forma mayoritaria que es probable que los financiadores del subsistema publico 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 entorno a la demanda de cobertura por el subsistema publico 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 grave y critica, 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.

**Agradecimientos:** A Elisa Estenssoro, Juan Pablo Sottile, Jorgelina Alvarez, Rogelio Cioffi, Claudio Amadio, Natalí Cambuzzi y Laura Arslanian, quienes conformaron el panel de expertos que emitió la recomendación y revisaron el manuscrito final enviado a publicación

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. En: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>; consultado abril 2021.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios, 2021. En: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>; consultado abril 2021.
- Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, et al. 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: 1141-7.
- EMA - CHMP "Public assessment report for RoActemra. EMEA/H/C/000955/II/0086/G" 14 noviembre 2019: 166 páginas. En: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf); consultado abril 2021
- 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>.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033-4.
- 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
- Recomendaciones clínicas basadas en evidencia coronavirus/COVID-19 Uso de tocilizumab en personas con diagnóstico de COVID-19. Ministerio de Salud de Chile. 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/>; consultado abril 2021.
- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. 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. En: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> consultado abril 2021.
- NIH COVID-19 Treatment Guidelines. En: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/> consultado abril 2021
- World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. The latest evidence. En: <https://app.magicapp.org/#/guideline/5058> consultado abril 2021.
- 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. *J Clin Epidemiol* 2019; 111: 94-104.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: I4898.
- Harrer M., Cuijpers P, Furukawa TA, Ebert, DD. (2019). Doing meta-analysis with R: a hands-on guide. En: [https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing\\_Meta\\_Analysis\\_in\\_R/](https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R/).
- 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. *J Clin Epidemiol*. 2016; 74:7 -18.
- GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). En: <https://gradepro.org>; consultado abril 2021.
- 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.
- Sala de Situación Salud (2021). Situación Epidemiológica Río Negro. En: <https://www.rionegro.gov.ar/index.php?contID=67055#>; consultado abril 2021.
- Schönfeld D, Arias S, Bossio JC, Fernández H, Gozal D, Pérez-Chada D. Clinical presentation and outcomes of the first patients with COVID-19 in Argentina: results of 207079 cases from a national database. *PLoS One* 2021; 16: e0246793.
- 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos – 1 ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. INDEC 2019.
- K@iros web. En: <https://ar.kairosweb.com/>; consultado abril 2021.
- 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: e0241955.
- Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19 – preliminary report. *medRxiv* 2021: En: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2.full>; consultado marzo2021.
- Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020: En: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2>, consultado abril 2021.
- 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* 2021, 181: 32-40.
- Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021, 384: 20-30.
- 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, 184: 24-31.
- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020, 383: 2333-44.
- Veiga VC, Prats JAGG, 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, 372: n84.
- 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: En: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>; consultado abril 2021.
- Herzog, Luccioni. ROCHE. Carta a los profesionales de la salud. Mayo 2021

**ANEXO****Material Suplementario**TABLA S1.– *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
Martín Alberto Ragusa	Médico clínico	Coordinación general/ Equipo metodológico	Ministerio de Salud de Río Negro.Hospital Fernández de Buenos Aires
Fernando Tortosa	Médico clínico	Coordinación general/ Equipo metodológico	Ministerio de Salud de Río Negro. Universidad Nacional de Río 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 Área Programa Bariloche Ramón Carrillo

TABLA S2.– 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; ésta a su vez incluyó a 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 Área 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 Fernández, Buenos Aires
Claudio Amadío	Infectólogo	Panel de expertos	Obra social de empleados públicos de Mendoza
Natalí Cambruzzi	Licenciada en ciencias del ambiente	Panel de expertos	Secretaria de gestión hospitalaria y Medicamentos, Ministerio de salud de la provincia de Río Negro
Laura Arslanian	Médica Internista	Panel de expertos	Jefa de Departamento médico. Hospital de Viedma, Río Negro

TABLA S3.– Resumen del análisis de conflictos de intereses

Se presenta el análisis de la declaración de intereses decada miembro del grupo desarrollador

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
Martín Ragusa	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 Amadío.	No	No	No
NatalíCambruzzi	No	No	No
Laura Arslanian	No	No	No

TABLA S4.– Pregunta clínica: PICO

Población	Pacientes graves* y críticos** con COVID-19
Intervención	Tocilizumab con tratamiento estándar
Comparado	Tratamiento estándar sin tocilizumab
Desenlaces	Muerte, VMI, eventos adversos graves, internación en UCIC

*Definiciones de gravedad:*

\* La enfermedad grave se define como pacientes con  $SpO_2 \leq 92\%$  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 SDR

TABLA S5.– Riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados. Desenlaces: mortalidad e ingreso en asistencia ventilatoria mecánica

Estudio	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6
Gordon 2021	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Hermine 2020	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Horby 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Rosas 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Salama 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Salvarani 2020	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Stone 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Veiga 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Dominio 1: Sesgo que surge del proceso de aleatorización; Dominio 2: Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas; Dominio 3: Sesgo debido a la falta de datos del desenlace; Dominio 4: Sesgo en la medición del desenlace; Dominio 5: Sesgo en la selección del resultado informado; Dominio 6: Sesgo global

TABLA S6.– Riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados. Desenlace: tiempo de asistencia ventilatoria mecánica, eventos adversos graves, ingreso a terapia de sustitución renal, tiempo de hospitalización en la terapia intensiva

Estudio	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6
Gordon 2021	Bajo	Moderado	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Hermine 2020	Moderado	Moderado	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Horby2021	Bajo	Moderado	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Rosas 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Salama 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Salvarani2020	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Stone 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Veiga 2021	Bajo	Moderado	Alto	Bajo	Bajo	Alto

Dominio 1: Sesgo que surge del proceso de aleatorización; Dominio 2: Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas; Dominio 3: Sesgo debido a la falta de datos del desenlace; Dominio 4: Sesgo en la medición del desenlace; Dominio 5: Sesgo en la selección del resultado informado; Dominio 6: Sesgo global

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"

Fig. 1.– Forest plot. Tocilizumab+cuidado estándar versus cuidado estándar. Mortalidad a 21-28 días

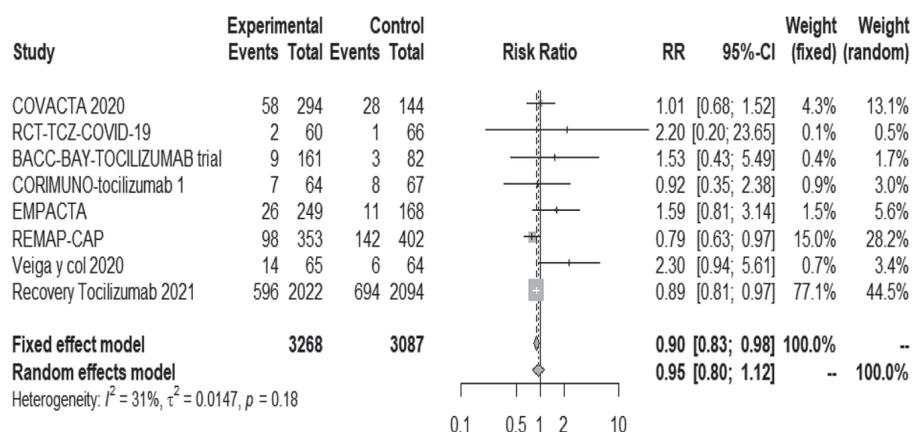


Fig. 2.– Forest plot. Tocilizumab+cuidado estándar versus cuidado estándar. Ingreso a ventilación mecánica invasiva 21-28 días

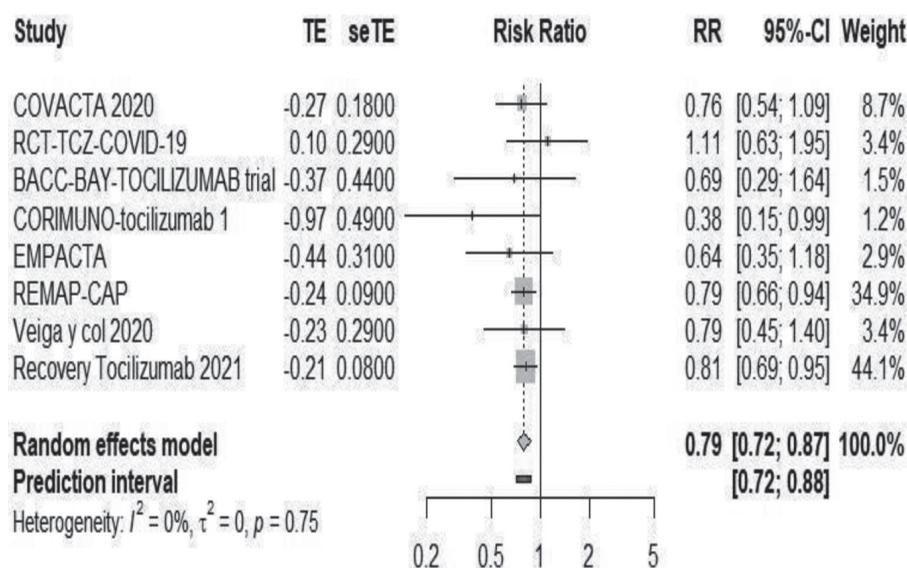


Fig. 3.— Forest plot. Tocilizumab+cuidado estándar versus cuidado estándar. Días de internación en UCI. Diferencia de medias

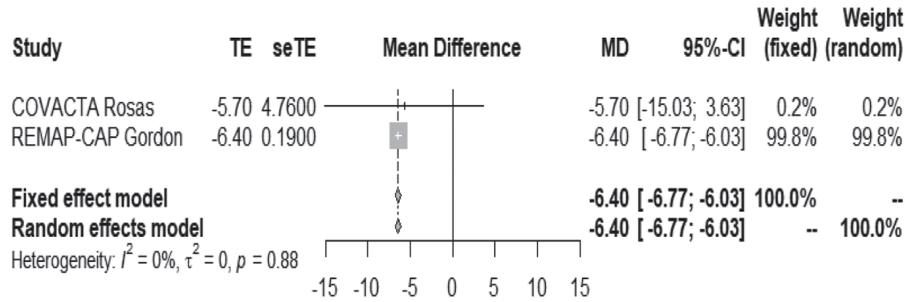


Fig. 4.— Forest plot. Tocilizumab+cuidado estándar versus cuidado estándar. Eventos adversos graves al máximo tiempo de seguimiento

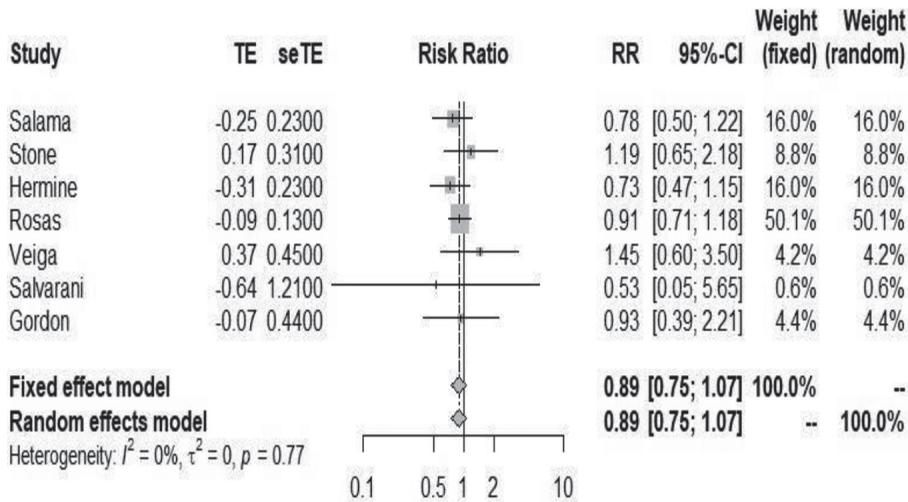


Fig. 5.— Forest plot. Tocilizumab+cuidado estándar versus cuidado estándar. Tiempo de soporte ventilatorio (días)

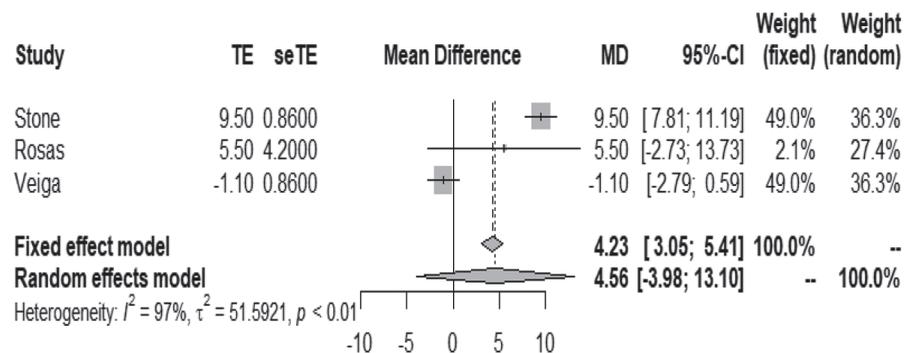


Fig. 6.– Perfil de evidencia de acuerdo con la metodología GRADE

Evaluación de certeza							N° de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tocilizumab	Tratamiento de sostén	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Mortalidad a 28 días (seguimiento: media 28 días)</b>												
8 1,2,3,4,5,6,7,8	Ensayos aleatorios	No es serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Ninguno	810/3268 (24.8%)	13.8% <sup>c</sup>	RR 0.90 (0.78 a 1.03)	14 menos por 1000 (de 30 menos a 4 más)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
								22.0% <sup>d</sup>		22 menos por 1000 (de 48 menos a 7 más)		
								44.0% <sup>e</sup>		44 menos por 1000 (de 97 menos a 13 más)		
<b>Ingreso a AVM</b>												
8 1,2,3,4,5,6,7,8	Ensayos aleatorios	No es serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	365/2510 (14.5%)	7.0% <sup>f</sup>	RR 0.79 (0.72 a 0.87)	15 menos por 1000 (de 20 menos a 9 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
								15.0% <sup>g</sup>		31 menos por 1000 (de 42 menos a 20 menos)		
<b>Tiempo de soporte ventilatorio (evaluado con: destete de la ventilación mecánica invasiva al día 28)</b>												
18	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	Serio <sup>h</sup>	Muy serio <sup>i</sup>	Ninguno	91/268 (34.0%)	94/294 (32.0%)	RR 1.07 (0.80 a 1.43)	22 más por 1000 (de 64 menos a 137 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
<b>Tiempo de soporte ventilatorio (seguimiento: rango 21 días a 29 días; evaluado con: días libres de soporte ventilatorio (CNAF, VNI o AVM))</b>												
3 1,2,7	ensayos aleatorios	Serio <sup>j</sup>	Muy serio <sup>k</sup>	No es serio	No es serio	Ninguno	712	610	-	MD 4.7 días más alto. (3 menor a 12 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos serios (seguimiento: media 28 días)</b>												
7 2,3,4,5,6,7,8	Ensayos aleatorios	No es serio <sup>j</sup>	No es serio	Mo es serio	Serio <sup>m</sup>	Ninguno	471/910 (51.8%)	266/569 (46.7%) <sup>n</sup>	RR 1.04 (0.89 a 1.22)	19 más por 1000 (de 51 menos a 103 más)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
<b>Duración de estancia en UCI</b>												
2 1,2	Ensayos aleatorios	Serio <sup>o</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	647	546	-	MD 6.4 días menos (6.78 menos a 6.02 menos)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	IMPORTANTE
<b>Tiempo al ALTA de UTI (vivo) al día 28</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio m	Ninguno	353 participantes	402 participantes	HR 1.42 (1.18 a 1.70) [Tiempo al ALTA de UTI (vivo) al día 28]	126 más por 1000 (de 59 más a 192 más)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	IMPORTANTE
							-	50.0%		126 más por 1000 (de 59 más a 192 más)		

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

Explicaciones

- <sup>a</sup>Aunque algunos estudios no cegaron a los participantes ni a los investigadores, es poco probable que esto afecte el desenlace ingreso a AVM
- <sup>b</sup>El margen de error incluye la ausencia de beneficios
- <sup>c</sup>Rama control 1811 pacientes; estudio SOLIDARITY. OMS
- <sup>d</sup>Combinación de oxígeno bajo flujo, alto flujo y ventilación NO invasiva. Rama dexametasona estudio RECOVERY. 1279 pacientes
- <sup>e</sup><https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03540-6>. 8940 pacientes
- <sup>f</sup>933 pacientes en la rama control de RECOVERY
- <sup>g</sup>1800 pacientes rama control, estudio RECOVERY
- <sup>h</sup>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
- <sup>i</sup>El margen de error de la estimación incluye beneficios moderados o grandes y perjuicios significativos
- <sup>j</sup>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 considero restar un nivel por riesgo de sesgo
- <sup>k</sup>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
- <sup>l</sup>Los estudios con médicos tratantes y asesores de eventos ciegos representan más del 50% del meta-análisis y agrupan 210 eventos
- <sup>m</sup>El IC 95% incluye potencial daño como beneficio; menos de 200 eventos, sugiere fragilidad en la estimación
- <sup>n</sup>Número total de eventos en la rama control de los estudios aleatorizados
- <sup>o</sup>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