

Lima, Julio de 2020

Serie Síntesis de Evidencias COVID-19 N° 23-2020

# **Efectividad y seguridad Tocilizumab en el tratamiento de COVID-19**

*Actualización al 08 de julio de 2020*



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

**Dr. César Cabezas Sánchez**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. Lely Solari Zerpa**  
**Directora General**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
**Responsable**  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

### **Autores**

Karen Huamán Sánchez<sup>1</sup>

### **Revisores**

Nora Reyes Puma<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### **Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:**

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### **Cita recomendada:**

Instituto Nacional de Salud (Perú). Efectividad y seguridad Tocilizumab en el tratamiento de COVID-19 Actualización al 08 de julio de 2020. Karen Huaman. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, julio de 2020. Serie Síntesis de Evidencias N° 23-2020.

## TABLA DE CONTENIDOS

PRINCIPALES HALLAZGOS/RESUMEN .....	4
I. INTRODUCCIÓN.....	5
II. OBJETIVO .....	5
III. METODOLOGÍA.....	5
IV. RESULTADOS .....	6
V. CONCLUSIONES.....	10
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES .....	10
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	10
VIII. FINANCIAMIENTO .....	10
IX. REFERENCIAS .....	10
X. ANEXOS .....	12
Anexo 01. Estrategias de búsqueda.....	12
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios .....	14
Anexo 03. Evaluación de riesgo de sesgo usando la herramienta ROBINS-I.....	15
Anexo 04. Características de los estudios incluidos.....	16
Anexo 05. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo .....	20
Anexo 06. Ensayos clínicos en curso .....	22

## PRINCIPALES HALLAZGOS/RESUMEN

### **TOCILIZUMAB EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19**

Fecha de búsqueda: actualizado al 08 de julio de 2020

16 estudios incluidos: 11 cohortes retrospectivas y 5 caso-control

#### **DESENLACES REPORTADOS:**

Mortalidad/sobrevivencia, Necesidad de Ventilación mecánica, admisión a UCI, mejoría clínica/alta hospitalaria, eventos adversos.

#### **CONCLUSIONES**

- No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que reporten desenlaces de eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con COVID-19. Actualmente, se encuentran en curso 31 ECAs.
- Los estudios son muy heterogéneos entre sí, presentan serias limitaciones metodológicas y confianza muy baja de la evidencia, por lo que no es posible determinar su eficacia y seguridad real en pacientes con COVID-19.

## I. INTRODUCCIÓN

El 11 de marzo de 2020, la enfermedad causada por el coronavirus 2019 (COVID-19), por SARS-CoV-2 inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019, fue caracterizada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) extendiéndose a nivel mundial.

El presente informe brinda información basada en evidencia de una manera rápida, oportuna, comprensible y de alta calidad dirigida tanto a los clínicos como a los tomadores de decisiones en nuestro país, asegurando el rigor metodológico, la confianza en la evidencia y la transparencia en los procesos de sistematización.

## II. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de Tocilizumab en el tratamiento de COVID-19.

## III. METODOLOGÍA

El desarrollo del presente informe se ha seguido todas las pautas metodológicas de acuerdo a Documento técnico N° 01-2020. “Metodología para la elaboración de síntesis de evidencias COVID-19”. Se realizó una actualización de la evidencia reportada del 22 de abril hasta el 8 de julio del 2020, a partir del informe elaborado por UNAGESP/INS: Serie Revisión Rápida N° 07-2020 Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020 (1).

### 1. Pregunta PICO abordada

*En pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 ¿el uso de Tocilizumab es efectivo y seguro?*

<b>P</b>	Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 Subgrupos de interés: severidad (casos moderados y severos).
<b>I</b>	Tocilizumab (cualquier dosis o esquema de tratamiento)
<b>C</b>	Placebo o tratamiento estándar/soporte
<b>O</b>	Efectividad: Mortalidad, mejoría clínica, duración de ventilación mecánica, duración de estancia en UCI, duración de hospitalización. Seguridad: eventos adversos, eventos adversos serios, discontinuación del tratamiento por eventos adversos.

Nota:

Además de los criterios indicados en la metodología, se decidió incluir estudios que reportaran desenlaces críticos e importantes.

#### **IV. RESULTADOS**

Se incluyeron 16 estudios observacionales (11 cohortes retrospectivas y 5 caso-control), en general los estudios fueron clínicamente heterogéneos entre sí (Tabla N°01). El estadio clínico, el momento y las dosis de administración de tocilizumab fueron muy variables, de tal manera que en algunos estudios las dosis administradas se realizaron según el peso del paciente: 8mg/kg o si el paciente pesaba 75 kg recibía 400 mg/24h IV y si tenía un peso mayor a 75 kg recibiría dosis menores a 600 mg/24h, también se administraron dosis única de 400mg u 800mg de TCZ y dosis tempranas antes de la intubación y 24 horas después de la intubación. Todos los estudios realizaron la recopilación de datos de manera retrospectiva. La mayoría de pacientes recibieron tratamientos previos o como parte del tratamiento habitual o de soporte como hidroxicloroquina, azitromicina, hidroxicloroquina+azitromicina, lopinavir/rotonavir, remdesivir y en algunos casos recibieron corticosteroides, metilprednisolona, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, enoxaheparina o heparina de bajo peso molecular entre otros fármacos, por lo que no es posible evaluar el impacto de estos, en el efecto real del uso de tocilizumab en estos pacientes. Además, 10 estudios se encuentran como artículos pre-print, los cuales no han sido revisados por pares, y sus resultados pueden variar. La certeza de la evidencia es de muy baja calidad debido a serias limitaciones metodológicas y riesgo de sesgo crítico en todos los estudios (Anexo 03).

##### **A. TOCILIZUMAB VS TRATAMIENTO DE SOPORTE**

###### ***Mortalidad/Sobrevida***

15 estudios reportaron este desenlace, cinco de ellos sugieren que posiblemente el uso de tocilizumab disminuiría ligeramente la mortalidad por COVID-19 (2,3,4,5,6), de este grupo, solo en tres estudios, los efectos fueron ajustados a la presencia de otras variables (Ramaswamy 2020: aHR:0,25; IC95% 0,07– 0,90; Martinez-Saenz 2020: aHR 0.34, 95% CI 0.16–0.72 y Rossi 2020: aHR=0.26 IC 95%=0.135-0.51) (3, 5, 6) mientras que en los dos restantes el efecto puede variar debido a las características basales de los pacientes o la presencia de comorbilidades, etc. (Somers 2020: HR:0,54; IC95% 0,35–0,84 ; Capra 2020: HR 0,035; IC95% 0,004 – 0,347) (2,4) . Por otro lado, en dos estudios no habría efectos en la reducción de la mortalidad o el riesgo de morir con el uso de TCZ (Ip 2020: 46% vs 56%, luego de ajustar aHR 0.76; IC 95%: 0.57-1.00; Colaneri 2020: OR: 0,78; IC95% 0,06 – 9,44)

(7,8). En otros dos estudios el desenlace fue reportado como mortalidad y/o admisión a UCI y con resultados expresados de manera diferente (Moreno-Garcia 2020: OR:0,03, IC95% 0,007-0,1 y Klopfenstein 2020: 25% vs 72%  $p = 0,002$ ) (9,10). Un estudio comparó la mortalidad del uso de dosis temprana vs dosis tardía de TCZ sin diferencias entre ambos grupos de pacientes hospitalizados por COVID-19 (Petra 2020: OR 17,8; IC95% 5,32 – 74,55,  $p < 0,001$ ) (11). Un estudio reportó una tasa de mortalidad global del 13.3% con el uso de TCZ (12).

Respecto al desenlace de sobrevida, una cohorte retrospectiva reportó que no hay diferencias entre el grupo que recibió TCZ comparado con el tratamiento de soporte en menores de 75 años (Campochiaro 2020: HR 1.46, 1.03 - 2.08,  $p = 0.03$ )(13) mientras que un estudio de caso-control sugiere que la sobrevida posiblemente mejoraría con el uso de TCZ vs tratamiento de soporte (Wadud 2020: TCZ 61,36% vs control 48% ( $p < 0.00001$ )) (14). Solo un estudio evaluó la tasa de supervivencia al añadir tocilizumab a la administración de pulsos de glucocorticoides (HR: 0,02 (IC95% 0,0004 – 0,835; $p=0,040$ ) comparado con el uso solo de pulsos (HR: 0,064; IC95% 0,03 - 1,181;  $p=0,065$ ) en ninguno de los casos habría efecto (15).

#### ***Necesidad de ventilación mecánica***

Cinco estudios (3 cohortes y 2 caso-control) reportan datos contradictorios respecto a la necesidad de ventilación mecánica al comparar el uso de TCZ vs tratamiento de soporte (3,9,10,13,11).

#### ***Admisión a UCI***

Cuatro estudios (2 cohortes retrospectiva y 2 caso-control), solo un estudio sugiere que el uso de TCZ disminuiría el riesgo de admisión a UCI (Roumier 2020: OR 0,17; IC95% 0,06-0,48;  $p=0,001$ )(16), dos estudios no reporta efectos (Colaneri 2020: OR 0,11; IC95% 0,00 – 3,38 y Moreno-Garcia 2020: OR 0,03, IC95% 0,007-0,1)(8,9), mientras que un estudio sugirió que la proporción de morir y/o ingresar a UCI sería mayor en el grupo de tratamiento de soporte (Klopfenstein 2020: 25% frente a 72%  $p = 0,002$ )(10).

#### ***Mejoría clínica/alta hospitalaria***

Cinco estudios reportaron el desenlace, una cohorte retrospectiva no encontró efectos sobre la mejoría clínica con el uso de TCZ (Campochiaro 2020: HR 1,01; IC95% 1,00-1,02;  $p=0,006$ ) (13), en otro estudio todos los pacientes del grupo de tratamiento de soporte

reportaron mejoría, mientras que en el grupo de intervención el 21.4% presentó mejoría y el 50% mejoría rápida (16).

Respecto al alta hospitalaria, dos estudios sugieren una proporción mayor con TCZ vs control (Capra 2020: 92% vs 42.1% y Somers 2020: 56% vs. 40%,  $p = 0.04$ ) (4,2).

Al evaluar dosis tempranas vs dosis tardías de TCZ, los pacientes del grupo de intervención presentaron una ligera proporción superior de altas hospitalarias comparada con el grupo control (Pettrak 2020: 59.5% vs. 18.2%,  $p < 0.001$ ) (11).

### ***Eventos adversos***

Un estudio reporta que ambos grupos informaron eventos adversos graves en pequeña proporción (Campochiaro 2020: 25% VS 27%) (13). Respecto a la neumonía secundaria o asociada a la ventilación mecánica los efectos son variables [Ip 2020: TCZ 9% (12/134) vs control 6% (25/413) y Somers 2020: 45% vs. 20%,  $p < 0,001$ ) (7,2).

Solo un estudio reporta que no se presentaron eventos adversos al tratamiento con TCZ (8).

Actualmente, se encuentran en curso 31 ensayos clínicos sobre el uso de Tocilizumab en COVID-19 (Anexo 06).



**Tabla N° 01. Resumen de los resultados (SoF)**

**Tocilizumab comparado con tratamiento habitual en pacientes hospitalizados por COVID-19**

**Paciente o población :** pacientes hospitalizados por COVID-19

**Intervención :** Tocilizumab **Comparación:** tratamiento habitual

Desenlaces	Impacto	Nº de participantes (Estudios )	Certainty of the evidence (GRADE)
Mortalidad/Supervivencia	<p>Posiblemente el uso de tocilizumab disminuiría ligeramente la mortalidad por COVID-19: Ef.ajustados: Ramaswamy 2020: aHR:0,25; IC95% 0,07– 0,90; Martinez-Saenz 2020: aHR 0,34, 95% CI 0,16–0,72 y Rossi 2020: aHR=0,26 IC 95%=0,135-0,51) Sin ajustar: Somers 2020: HR:0,54; IC95% 0,35–0,84 ; Capra 2020: HR 0,035; IC95% 0,004 – 0,347) Sin efecto: Ip 2020: 46% vs 56%, luego de ajustar aHR 0,76; IC 95%: 0,57-1,00; Colaneri 2020: OR: 0,78; IC95% 0,06 – 9,44) Mortalidad y/o Admisión a UCI: Moreno-Garcia 2020: OR:0,03, IC95% 0,007-0,1 y Klopfenstein 2020: 25% vs 72% p = 0,002 Dosis temprana vs dosis tardía: Petrak 2020: OR 17,8; IC95% 5,32 –74,55, p&lt;0,001 Tasa de sobrevida: No diferencias (Campochiaro 2020: HR 1,46, 1,03 - 2,08, p = 0,03) Posible mejoría : Wadud 2020: TCZ 61,36% vs control 48% (p &lt;0,00001 Supervivencia de CTS+TCZ: HR: 0,02 (IC95% 0,0004 – 0,835;p=0,040 Callejas</p>	(15 estudios observacionales )	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d
Necesidad de VM	<p>5 estudios (3 cohortes y 2 caso-control) reportan datos contradictorios respecto a la necesidad de ventilación mecánica al comparar el uso de TCZ vs tratamiento de soporte (Rmaswamy, Moreno-Garcia, Klopfenstein, Petrak, Heili-Frades, Campochiaro)</p>	(5 estudios observacionales )	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d
Admisión a UCI	<p>Disminución de rx: (Roumier 2020: OR 0,17; IC95% 0,06-0,48; p=0,001) Sin efectos: (Colaneri 2020: OR 0,11; IC95% 0,00 – 3,38 y Moreno-Garcia 2020: OR 0,03, IC95% 0,007-0,1) Morir y/o ingresar a UCI: Klopfenstein 2020: 25% frente a 72% p = 0,002</p>	(4 estudios observacionales )	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d
Mejoría clínica/alta hospitalaria	<p>Sin efectos en mejoría clínica: (Campochiaro 2020: HR 1,01; IC95% 1,00-1,02; p=0,006) Quartuccio: 100% mejoría grupo tto habitual vs 21,4% intervención Alta hospitalaria: mayor en TCZ Capra 2020: 92% vs 42,1% y Somers 2020: 56% vs. 40%, p = 0,04) dosis temprana vs dosis tardía: (Petrak 2020: 59,5% vs. 18,2%, p &lt;0,001)</p>	(5 estudios observacionales )	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d
Eventos adversos	<p>E.A.Graves: Campochiaro 2020: 25% VS 27%) Neumonía asociada a VM: varía Ip 2020: TCZ 9% (12/134) vs control 6% (25/413) y Somers 2020: 45% vs. 20%, p &lt;0,001) Sin presencia de E.A. : Colaneri 2020</p>	(4 estudios observacionales )	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d

**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

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

**Explicaciones**

- a. Todos los estudios reportaron Riesgo de sesgo crítico evaluados con ROBINS I
- b. Estudios muy heterogéneos entre sí
- c. Diferentes dosis/Esquemas terapéuticos, poblaciones variables
- d. Inconsistencia en resultados, efectos variables y contradictorios entre los estudios

## V. CONCLUSIONES

- La búsqueda sistemática de evidencias identificó 16 estudios observacionales respecto al uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19, de los cuales 11 son cohortes retrospectivas y 5 caso-control.
- No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que reporten desenlaces de eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con COVID-19. Actualmente, se encuentran en curso 31 ECAs.
- Los estudios son muy heterogéneos entre sí, presentan serias limitaciones metodológicas y confianza muy baja de la evidencia, por lo que no es posible determinar su eficacia y seguridad real en pacientes con COVID-19.

## VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

KH efectuó la estrategia de búsqueda, realizó la selección de los nuevos estudios, extracción de datos, lectura crítica y redactó la primera versión del documento. Maricela Curisinche contribuyó en la selección de estudios y extracción de datos. NR revisó la versión final.

## VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

## VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión sistemática fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

## IX. REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Salud (Perú). Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020. Elaborado por Fabiola Huaroto, Karen Huamán, Catherine Bonilla, Maricela Curisinche y Ericson Gutiérrez. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, abril de 2020. Serie Revision Rápida N° 07-2020
2. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. medRxiv. 2020;2020.05.29.20117358
3. Ramaswamy M, Mannam P, Comer R, Sinclair E, McQuaid DB, Schmidt ML. Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19 Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.14.20099234. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/19/2020.05.14.20099234>

4. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020 May.
5. Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron L, Herrera S, Pérez-Molina J, Moreno S and Serrano-Villar S. Effects of Tocilizumab on Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter Cohort Study. *medRxiv* June 9, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125245>.
6. Rossi Et Al. Effect of tocilizumab in hospitalized patients with severe pneumonia COVID-19: a cohort study. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.06.06.20122341
7. Ip A, Berry DA, Hansen E, Goy AH, Pecora AL, Sinclair BA, et al. Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients – An Observational Study. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2019;53(9):1689–99. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.20109207v1>
8. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms.* 2020 May;8(5).
9. Moreno-García E, Rico V, Albiach L, Agüero D, Ambrosini J, Bodro M, et al. Tocilizumab is associated with reduced risk of ICU admission and mortality in patients with SARSCoV-2 infection. 2020;1–24. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.05.20113738v1>
10. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc J-C, Badie J, Royer P-Y, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* 2020 May.
11. Petrak RM, Skorodin NC, Van Hise NW, Fliegelman RM, Pinsky J, Didwania V, et al. Tocilizumab as a Therapeutic Agent for Critically Ill Patients Infected with SARS- CoV-2. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2008;53(9):287. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.05.20122622v1>
12. Heili-Frades S, Minguez P, Mahillo-Fernandez I, Prieto-Rumeau T, Herrero Gonzalez A, de la Fuente L, et al. COVID-19 Outcomes in 4712 consecutively confirmed SARS-CoV2 cases in the city of Madrid. *medRxiv* [Internet]. 2020;2020.05.22.20109850. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/25/2020.05.22.20109850>.
13. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020 jun; 76:43–9.
14. Wadud N, Ahmed N, Mannu Shergil M, Khan M, Krishna MG, Gilani A, et al. Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome patients with Tocilizumab administration. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.13.20100081. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/16/2020.05.13.20100081>
15. Luis Callejas Rubio J, de Dios Luna del Castillo J, de la Hera Fernández J, Arrabal EG, Ruiz MC, Centeno NO. De Los Pulsos De Corticoides En Pacientes Con Síndrome De Liberación De Citoquinas Inducido Por Infección Por Sars-Cov-2. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.018>
16. Quartuccio L, Sonaglia A, McGonagle D, Fabris M, Peghin M, Pecori D, et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. *J Clin Virol* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104444>

## X. ANEXOS

### Anexo 01. Estrategias de búsqueda

#### Medline / PubMed

Del 22-04-2020 al 08-07-2020

Nro.	Estrategia de búsqueda	Nro. de estudios
1	<p>(((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome")))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh]) OR "Interleukin-6"[Mesh]) OR "IL6 protein, human" [Supplementary Concept]) OR Anti-IL6R[Text Word]) OR "IL-6 receptor"[Text Word])) OR ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR TCZ[Text Word] OR tocilizumab[Text Word])) AND ("2020/04/22"[PDAT] : "2020/07/08"[PDAT])</p>	275

#### Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 08 de julio

Límite de fecha: abril 2020 a Julio 2020

Search Name: COVID+ TCZ		
Date Run: 08/07/2020 10:29:18		
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees	240
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	27
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees	9
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	175
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees	1
#6	"2019 novel coronavirus"	21
#7	coronavir*	583
#8	coronavirus*	3
#9	"corona virus"	55
#10	"virus corona"	1
#11	"corono virus"	9
#12	"virus corono"	0
#13	hcov*	13
#14	"COVID-19"	880
#15	covid19*	77
#16	"covid 19"	880
#17	"2019-nCoV"	13
#18	cv19*	0
#19	"cv-19"	10
#20	"cv 19"	10
#21	"n-cov"	20
#22	ncov*	66

*Efectividad y seguridad Tocilizumab en el tratamiento de COVID-19  
Actualización al 08 de julio de 2020  
Serie Síntesis de evidencia COVID-19 N°23-2020*

#23	"sars-cov-2"	54
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	129
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	429
#26	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	429
#27	"SARS-CoV"	58
#28	"SARS Cov"	58
#29	"sars-coronavirus"	26
#30	"severe acute respiratory syndrome"	319
#31	hcov	10
#32	"mers-cov"	2
#33	"mers cov"	2
#34	"middle east respiratory syndrome"	43
#35	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	1225
#36	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] explode all trees	8541
#37	MeSH descriptor: [Interleukin-6] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	42
#38	MeSH descriptor: [Interleukin-6] explode all trees	2994
#39	"IL6 protein, human"	45
#40	"Anti-IL6R"	6
#41	"IL-6 drug"	26
#42	"IL-6 receptor"	287
#43	tocilizumab	1059
#44	Actemra	117
#45	atlizumab	8
#46	TCZ	498
#47	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	12531
#48	#35 AND #47 with Cochrane Library publication date Between Apr 2020 and Jul 2020, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials	43

### medRxiv

Límite de fecha de búsqueda: del 22 de abril 2020 al 24 de junio de 2020

Términos	Resultado
""(COVID-19 OR coronavirus) AND ("tocilizumab" OR "Antibodies Monoclonal Humanized")"" and posted between "22 Apr, 2020 and 08 Jul, 2020"	177

### Clinicaltrial.gov

Límite de fecha de búsqueda: 08/07/2020

Términos	Resultado
tocilizumab AND "COVID-19"	31

### LOVE Epistemonikos

Límite de fecha de búsqueda:

Términos	Resultado
tocilizumab	11 RS

## Anexo 02. Flujograma de selección de estudios

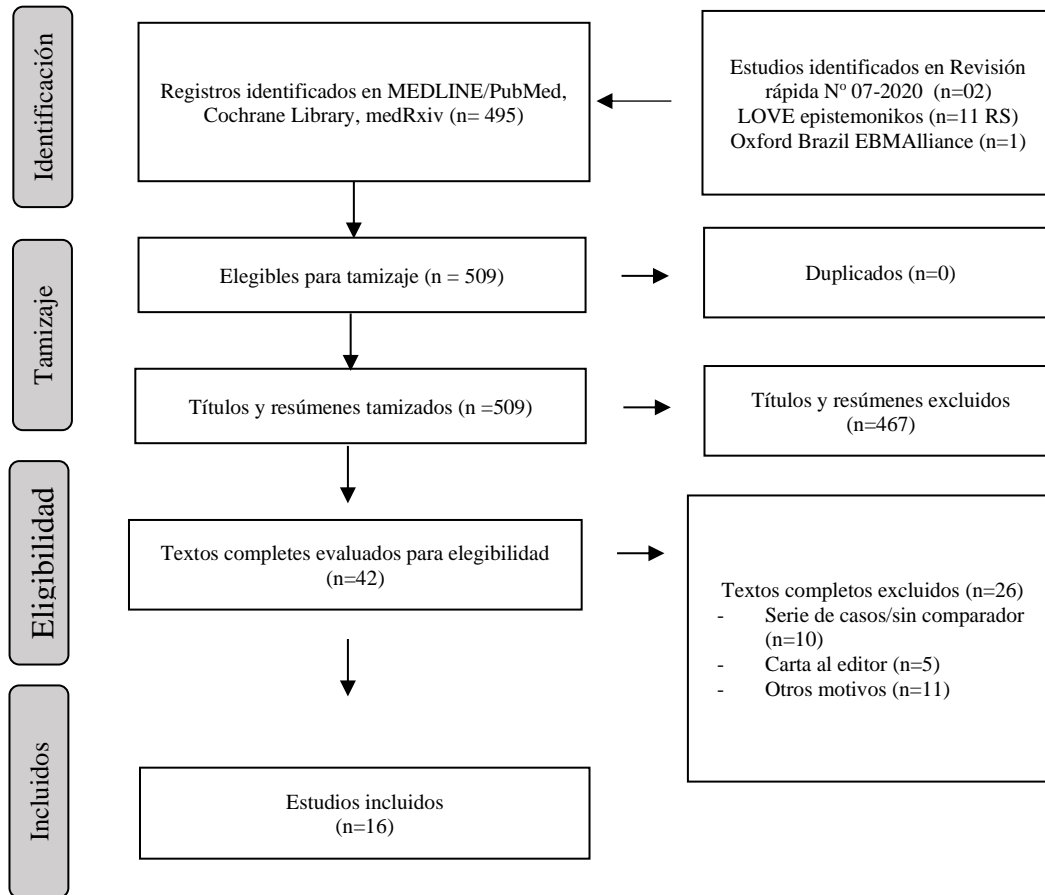


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

**Anexo 03. Evaluación de riesgo de sesgo usando la herramienta ROBINS-I**

Estudios observacionales	Sesgo por factores de confusión	Sesgo debido a selección de participantes	Sesgo en clasificación de intervenciones	Sesgo debido a desviaciones para intervenciones	Sesgo debido a pérdida de datos	Sesgo en mediciones de resultados	Sesgo debido a reporte de resultados	General
Ip 2020*	Moderado	Critico	Critico	Serio	Moderado	Moderado	Moderado	Critico
Wadud 2020*	Critico	Critico	Critico	Serio	NI	Serio	Critico	Critico
Somers 2020*	Moderado	Moderado	Critico	Serio	NI	Serio	Critico	Critico
Ramaswamy 2020*	Moderado	Serio	Critico	Serio	NI	Serio	Critico	Critico
Moreno-García 2020*	Moderado	Moderado	Critico	Serio	NI	Serio	Critico	Critico
Klopfenstein 2020	Critico	Moderado	Critico	Critico	Serio	Serio	Critico	Critico
Colaneri 2020	Moderado	Moderado	Critico	Serio	Serio	Serio	Critico	Critico
Capra 2020	Serio	Moderado	Critico	Serio	NI	Serio	Critico	Critico
Campochiaro 2020	Serio	Moderado	Critico	Serio	NI	Serio	Critico	Critico
Quartuccio 2020	Critico	Serio	Critico	Serio	Bajo	Serio	Critico	Critico
Roumier 2020*	Serio	Critico	critico	Serio	NI	Serio	Critico	Critico
Callejas 2020	Critico	Critico	Critico	Critico	NI	Moderado	Critico	Critico
Petrak 2020*	Moderado	Critico	Critico	Serio	NI	Moderado	Critico	Critico
Heili-Frades 2020*	Serio	Critico	Critico	Serio	Critico	Moderado	Critico	Critico

\*Artículos publicados como pre-print

#### Anexo 04. Características de los estudios incluidos

N°	Autor	Diseño	Población	Intervención	Comparación	desenlace	resultado
1	Ip (preprint)	cohorte retrospectiva	COVID-19 en UCI	TCZ (Dosis única o 400mg o 800mg o 8mg/kg)	tto soporte (CTS, HCQ,AZT,o HCQ+AZT)	Bacteriemia secundaria Neumonía secundaria  Sobrevida/ Mortalidad (30d)	TCZ 13%(18/134) VS control 11% (44/413) TCZ 9% (12/134) vs control 6% (25/413)  TCZ: aHR: 0,76, IC95% 0,57-1,00) TCZ vs Control (46% versus 56%)
2	Wadud (preprint)	caso-control retrospectivo	COVID-19 SDRAen VM	TCZ Soporte ventilatorio +Hemodialisis según necesidad	tto soporte (HCQ, AZT, CTS, atv) Soporte Ventilatorio y Hemodialisis según necesidad	sobrevida	TCZ 61,36% vs control 48% (p <0.00001)
3	Somers (preprint)	cohorte retrospectiva	Neumonía asociada a COVID-19 con VM	TCZ (dosis única 8 mg/kg - máx de 800mg)	tto soporte (HCQ, luego reemplazada por Remdesivir al retirarse de las guías,CTS solo en SDRA según Méd.)	Mortalidad Tasa de letalidad (28 d) Rx de infección Neumodía asociada a VM Probabilidad de alta	<b>(HR:0,54; IC95% 0,35–0,84).</b>  (18% vs. 36%, p=0,01).  (54% vs. 26%, p=0,001)  (45% vs. 20%, p <0,001)  (56% vs. 40%, p=0,04).



4	Ramaswamy (preprint)	caso-control	COVID-19	TCZ (dosis fija de 400mg o dosis según peso 8mg/kg, dosis única máx 800mg)	tto soporte (AZT,HCQ, iECA,CTS)	Necesidad de O2 Necesidad de VM Riesgo de morir	47,6% vs 20% (6lt o+ x CBN) 61,9% vs. 15,4% (p <0.001) <b>(aHR:0,25; IC95% 0,07– 0,90)</b> confirmado por modelo de efectos <b>RR: 0,472; IC 95% 0,449 - 0,497)</b>
5	Moreno - Garcia (preprint)	Cohorte retrospectiva	COVID-19 que no ingresaron a UCI dentro de las primeras 24hrs	TCZ (400 mg/24h IV ptes 75 kg o <600 mg/24h ptes >75kg)	tto soporte (L/R, HCQ, AZT) C/trombosis: HP SDRA:MPX	mortalidad o admisión a UCI Necesidad de VM	(OR:0,03, IC95% 0,007-0,1;p=0,0001). 0% vs. 13,8%, p=0,001
6	Klopfenstein	caso-control retrospectivo	COVID-19 Casos: COVID critico control: COVID moderado y que recibieron tto no rutina institucional fueron excluidos	TCZ	tto soporte (HCQ,L/R, Atb,CTS)	Mortalidad y/o admision a UCI necesidad de VM	(25% frente a 72% p = 0,002). 0% vs 32% p= 0.006).
7	Colaneri	Cohorte retrospectiva	COVID-19	TCZ (8mg/kg)+tto soporte	tto soporte (HCQ, AZT,HP,MPX)	Mortalidad Admision a UCI	(OR: 0,78; IC95% 0,06 – 9,44) (OR: 0,11; IC95% 0,00 – 3,38).
8	Capra	Cohorte retrospectiva	Insuficiencia respiratoria COVID-19	TCZ+tto soporte	tto soporte (HCQ,L/R)	Mortalidad	<b>HR 0,035 (IC95% 0,004 – 0,347).</b>
9	Campochiaro	Cohorte retrospectiva	COVID-19	TCZ (400mg IV)	Tto soporte (HCQ,L/R, CFX, AZT,EH)	Sobrevida Incidencia de mejoría clínica Necesidad de VM	HR: 1,46; IC del 95%: 1,03-2,08; p = 0,03 HR:1,01; IC95% 1,00-1,02; p=0,006 13% (4) TCZ vs 6% (2)tto soporte (p=0,43)

10	Quartuccio	caso-control retrospectivo	COVID-19	TCZ (8mg/kg)	tto soporte	Mejoría clínica	Mortalidade no grupoTCZ: 9,5% (4pctes). Mortalidade no grupo terapia de soporte 0% TCZ, 21.4% recuperados completamente, 50% mostró mejora rápido y significativo después de usar TCZ. Tto habitual todos se recuperaron
11	Roumier (preprint)	caso-control	COVID-19	TCZ		Riesgo de ingreso a UCI	OR: 0,17; IC95% 0,06-0,48; p=0,001).
12	Callejas	Cohorte retrospectiva	COVID-19 con criterios para SLC: - IL-6 acima de 40pg/mL, Y/O- ferritina> 300microg/L, D- dímeros>1mg/L, y/o triglicéridos>300mg/dl.	TCZ	CTS CTS+TCZ	Sobrevida Intubación	CTS: HR: 0,064 (IC95% 0,03 - 1,181; p=0,065) CTS+TCZ: HR: 0,02 (IC95% 0,0004 – 0,835; p=0,040).  CTS: HR: 0,28 (IC95% 0,019 – 4,19;p=0,356) CTS+TCZ: HR: 0,24 (IC95% 0,0009 – 6,261; p=0,391).

13	Petrak (preprint)	Cohorte retrospectiva (multicentrico)	COVID-19 hospitalizados	TCZ Dosis temprana: antes de intubación o hasta 24 hrs post intubación	TCZ Dosis tardía: después de 24hrs de intubación	Necesidad de VM Alta hospitalaria Mortalidad	Dosis tardía 21% (OR 1.212 IC del 95%: 1,08 -1,38; p = 0,002). TCZ dosis temprana: (13,5% vs. 68,2%, p<0,001).  Dosis temprana vs dosis tardía (59,5% vs. 18,2%, p<0,001)  dosis tardía vs dosis temprana: OR 17,8 (IC95% 5,32 -74,55, p<0,001)
14	Heili-Frades (preprint)	Cohorte retrospectiva	COVID-19 hospitalizados	TCZ	tto soporte	Mortalidad	tasa de mortalidad global 13.3%
15	Martinez-Sanz	cohorte	COVID-19 hospitalizados	TCZ	tto soporte (CTS, HCQ, AZT, L/R)	riesgo de morir admisión a UCI o muerte	<b>aHR 0.34, 95% CI 0.16–0.72, p=0.005</b> (aHR 0.38, 95% CI 0.19–0.81, p=0.011)
16	Rossi	cohorte	COVID-19 severo, neumonia	TCZ (400mg IV)		mortalidad por todas las causas (28d)	<b>aHR=0.26</b> <b>50 (95CI=0.135-0.51, p=0.0001)</b>

**Anexo05. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo**

<b>Nº</b>	<b>Autor</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
1	Yang 2020	The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis.	Otro fármaco
2	Rimland 2020	Clinical characteristics and early outcomes in patients with COVID-19 treated with tocilizumab at a United States academic center	serie de casos de 11 ptes
3	Khan 2020	A systematic review of Anakinra, Tocilizumab, Sarilumab and Siltuximab for coronavirus-related infections	TCZ anakira sarilumab situximab, se revisaron los estudios incluidos
4	Fadel 2020	Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19	Otro fármaco
5	Sanchez-Montalva 2020	Early outcomes of tocilizumab in adults hospitalized with severe COVID19. An initial report from the Vall dHebron COVID19 prospective cohort study.	cohorte prospectiva, excluido porque no evaluo conflictos de interes
6	Perrone 2020	Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The TOCIVID-19 phase 2 trial	Estudio en curso
7	Toniati 2020	Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy.	solo reporta datos descriptivos
8	Alattar 2020	Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019	serie de casos de 25 ptes, excluido por el diseño
9	Sciascia 2020	Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19.	Estudio prospectivo, un brazo con 63 pacientes que recibieron tocilizumab. Excluido por tipo de diseño.
10	Alzghari 2020	Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review.	RS, se revisaron los estudios incluidos
11	Antwi-Amoabeng 2020	Clinical Outcomes in COVID-19 Patients Treated with Tocilizumab: An Individual Patient Data Systematic Review.	RS, se revisaron los estudios incluidos
12	Morena 2020	Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy.	Serie de casos
13	Zheng 2020	Clinical characteristics of 34 COVID-19 patients admitted to intensive care unit in Hangzhou, China.	serie de casos, el tratamiento no incluye tocilizumab

14	Alberici 2020	A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia.	Serie de casos, sólo en 6 casos se incluyó tocilizumab
15	Hassoun 2020	Utilizing tocilizumab for the treatment of cytokine release syndrome in COVID-19.	Carta al editor: 9 casos recibieron tocilizumab
16	Shabani 2020	Tocilizumab Administration in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Subcutaneous Injection versus Intravenous Infusion.	Carta al Editor: Recomendación de vía de administración del TCZ
17	Hoiland 2020	Amelioration of COVID-19 related cytokine storm syndrome: Parallels to chimeric antigen receptor-T cell cytokine release syndrome.	Carta al editor
18	Lucas	Longitudinal immunological analyses reveal inflammatory misfiring in severe COVID-19 patients	No aborda tratamiento
19	Mazzucchelli	Does Biological Therapy Protect against Severe COVID-19?	Terapia biológica, no especifica datos puntuales para tocilizumab
20	Sanchez-Piedra	Clinical features and outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with biological and synthetic targeted therapies.	Carta al editor
21	Sanz Herrero	Methylprednisolone added to tocilizumab reduces mortality in SARS-CoV-2 pneumonia: An observational study.	Carta al editor
22	Toniati	Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy.	Diseño no claro, tto fuera de etiqueta, los pctes brindaron su consentimiento después de recuperar su conciencia
23	Jordan	Compassionate Use of Tocilizumab for Treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia.	Serie de 27 casos, no grupo control
24	Górgolas	Compassionate Use of Tocilizumab in Severe SARS-CoV2 Pneumonia. When late administration is too late.	Serie de 186 casos, no grupo control
25	Price	Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients: Survival and Clinical Outcomes	Serie 239 casos, no grupo control
26	Knorr	Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A single-center observational analysis	Serie de 66 casos, no grupo control

## Anexo 06. Ensayos clínicos en curso

Código	Estado	Diseño	Intervención	Financiamiento
NCT04317092	Reclutando	Fase 2	TCZ	National Cancer Institute
NCT04332094	Reclutando	Fase 2	TCZ/HCQ/AZT	'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Instituto de Salud Carlos III
NCT04445272	reclutando	Fase 2	TCZ	SEIMC-GESIDA Roche Pharma AG Dynamic Science S.L
NCT04377659	Reclutando	Fase 2	TCZ	Memorial Sloan Kettering Cancer
NCT04335071	Reclutando	Fase 2	TCZ vs placebo	University Hospital Inselspital, Berne Roche Pharma AG
NCT04412772	Reclutando	Fase 3	TCZ vs placebo	Queen's Medical Centre
NCT04331795	completado	Fase 2	TCZ	University of Chicago
NCT04345445	No reclutando	Fase 3	TCZ, MPX	University of Malaya
NCT04361032	No reclutando	Fase 3	TCZ, deferoxamine	Abderrahmane Mami Hospital Eshmoun Clinical Research Centre Datamatrix
NCT04346355	Terminado	Fase 2	TCZ	Azienda Unità Sanitaria Locale Reggio Emilia
NCT04435717	Reclutando	Fase 2	TCZ 20mg/ml IV	Hospital Universitario Ramon y Cajal
NCT04356937	Reclutando	Fase 3	TCZ placebo	Massachusetts General Hospital Genentech, Inc
NCT04377750	Reclutando	Fase 4	TCZ	Hadassah Medical Organization Sheba Medical Center Wolfson Medical Center
NCT04363853	Reclutando	Fase 2	TCZ	Instituto Nacional de Cancerología de Mexico Roche Pharma AG
NCT04372186	Reclutando	Fase 3	TCZ, placebo	Genentech, Inc.
NCT04377503	No reclutando	Fase 2	TCZ 180mg/ml, MPX	Hospital Sao Domingos
NCT04412291	Reclutando	Fase 2	Anakira, tocilizumab, cuidado estandar	Karolinska University Hospital

NCT04320615	Activo, No Reclutando	Fase 3	TCZ, placebo	Hoffmann-La Roche
NCT04310228	Reclutando		Favipiravir combinado con TCZ	Peking University First Hospital
NCT04363736	Activo, No Reclutando	Fase 2	TCZ	Hoffmann-La Roche
NCT04409262	Reclutando	Fase 3	Remdesivir, TCZ, placebo	Hoffmann-La Roche/ Gilead Sciences
NCT04315480	Activo, No Reclutando	Fase 2	TCZ	Università Politecnica delle Marche Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord
NCT04370834	Reclutando	Fase 2	TCZ	National Cancer Institute (NCI)
NCT04424056	No reclutando	Fase 3	Anakira, ruxolitinib, TCZ	Assistance Publique Hopitaux De Marseille
NCT04403685	Reclutando	Fase 3	TCZ	Beneficência Portuguesa de São Paulo  Hospital do Coracao  Hospital Israelita Albert Einstein  Hospital Sirio-Libanés  Hospital Alemão Oswaldo Cruz Brazilian Research In Intensive Care Network  Hospital Moinhos de Vento  Brazilian Clinical Research Institute
NCT04423042	No reclutando	Fase 3	TCZ	University of Calgary Hoffmann-La Roche
NCT04335305	Reclutando	Fase 2	TCZ, pembrolizumab	MedSIR
NCT04331808	Activo, Reclutando	Fase 2	TCZ	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
NCT04361552	No reclutando	Fase 3	TCZ, práctica habitual	Emory University  National Cancer Institute
NCT04333914	No reclutando	Fase 2	CQ, Nivolumab, TCZ	Centre Leon Berard
NCT04339712	Reclutando	Fase 2	TCZ	Hellenic Institute for the Study of Sepsis