



Incorporación de tocilizumab al tratamiento de la COVID-19. Actualización julio 2021

Dras. Stephanie Viroga, Maite Inthamoussu, Noelia Speranza

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal anti-receptor de interleucina 6 (IL-6) humanizado recombinante aprobado para el tratamiento de enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, artritis idiopática juvenil y el síndrome de liberación de citocinas inducido por el receptor de antígeno quimérico de células T (células CAR-T)¹.

Dado la modulación de los niveles de IL-6 proinflamatoria o sus efectos, desde el 2020 se planteó la hipótesis que pudiera reducir la duración y/o la gravedad de la COVID-19. La agencia reguladora de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) el 23 de junio de 2021 lo aprobó para su uso en la infección por coronavirus -19 (COVID-19 por sus siglas en inglés)².

Su contraparte europea, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) no ha aprobado aún el uso de este fármaco en pacientes con COVID-19.

En Uruguay, el día 23 de junio del corriente año se incorporó como una prestación a ser cubierta por el Fondo Nacional de Recursos en aquellos pacientes que cumplan con algunos criterios preespecificados que se detallan más adelante.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó su uso en su última actualización de 06 de julio del 2021 en pacientes adultos con neumonitis COVID-19 severa o crítica³.

Hasta la revisión realizada hasta abril del 2021, el Departamento de Farmacología y Terapéutica había concluido que los posibles beneficios de este anticuerpo se evidenciaban cuando se lo agrega al tratamiento estándar y en pacientes con marcadores elevados de inflamación sistémica⁴.

A partir de la reciente aprobación por una agencia tan importante como la estadounidense, se actualizó el análisis de la evidencia disponible para su uso. Se realizó una búsqueda en PubMed utilizando los términos MeSH "tocilizumab" y "covid-19", limitado a ensayos clínicos (EC), revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA). Se obtuvieron 83 resultados, de los cuales 59 corresponden a RS y MA y 24 a EC. Llama la atención que se de un desbalance a mayor número de revisiones que de estudios originales propiamente dichos.

Se seleccionaron los estudios más relevantes sobre el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19, de los cuales se resumen sus principales resultados en las siguientes tablas (tabla 1 y tabla 2).

Volumen 12 No.2

Julio 2021



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

**Tabla 1. Evidencia: ensayos clínicos de uso de tocilizumab para COVID-19.**

Estudio y n de pacientes	Pacientes incluidos	Intervención	Variable primaria y resultados
COVACTA ⁵ <i>Abril 2021</i> Tocilizumab n=294 vs estándar + placebo n=144 (GCC 20%)	18 años o más. Neumonitis severa por COVID 19. SatO2 < 93%o PaFi < 300.	Dosis única Segunda dosis 24 hs si no mejoría	Estado clínico al día 28, medido por escala ordinal de 7 puntos de la OMS <i>Sin diferencias estadísticamente significativas</i> <i>Sin evidencia de problemas de seguridad</i>
		Subanálisis pacientes sin VM al momento de la randomización	27% tocilizumab requirieron VM versus 36,7% en grupo placebo (diferencia -8,9; IC 95% [-20,7-3,0])
Short term survival of critically ill COVID-19 Egyptian patients on assisted ventilation treated by either Dexamethasone or Tocilizumab ⁶ <i>Abril 2021</i> Tocilizumab+trat amiento estándar n=74 vs dexametasona+t ratamiento estándar n=75	Pacientes con deterioro significante del estado clínico respiratorio con FR > 30 rpm; infiltración pulmonar en TC tórax > 30%; PaFi < 150 o SatO2 < 90% con O2 > 6 L/min. 2 de los siguientes criterios de laboratorio: PCR > 10 g/L; linfopenia < 600/mm ³ ; dímeros D > 500 ng/mL, ferritina sérica > 500 ng/mL.	Dosis 4 mg/kg, repetida a las 24 hs	Tiempo hasta muerte a los 14 días Mejor supervivencia en grupo dexametasona versus tocilizumab (p=0,002)



<p>Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial⁷</p> <p>Marzo 2021</p> <p>Tocilizumab n=91 vs grupo control n=88 (GCC 91%)</p>	<p>Edad > 18 años.</p> <p>Neumonitis por COVID-19 moderada-severa (moderada: FR 15-30 rpm, SatO₂ 90-94% al aire; severa: FR≥30 rpm, SatO₂<90% al aire, síndrome de distress respiratorio o shock séptico)</p>	<p>Dosis única.</p> <p>Si no mejoría, dosis adicional a las 12 hs-7 días.</p>	<p>Proporción de pacientes con progresión de moderada a severa o severa a muerte al día 14</p> <p>Tocilizumab 9% vs 13% grupo control (diferencia -3,71; IC 95% [-18,23-11,19]; p=0,42)</p>
<p>Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia⁸</p> <p>Febrero 2021</p> <p>Tocilizumab n=294 (GCC 19,4%) vs grupo control n=144 (GCC (28,5%))</p>	<p>Edad > 18 años.</p> <p>Neumonitis COVID-19 severa (SatO₂<93% o PaFi<300 mmHg)</p>	<p>Dosis única.</p>	<p>Estado clínico al día 28 (valorado por escala ordinal de 7 puntos):</p> <p>Tocilizumab valor medio de 1 (alta próxima o alta); IC 95% [1-1] vs grupo control valor medio de 2 (hospitalización en cuidados convencionales sin requerimiento de O₂) IC 95% [1-4]. Diferencia entre los grupos de -1; IC 95% [-2,5-0]; p=0,31.</p>



<p>RECOVERY⁹</p> <p><i>Febrero 2021</i></p> <p>Tocilizumab n=2022 versus cuidados estándar n=2094 (GCC 93%)</p>	<p>Hospitalizados por COVID-19.</p> <p>Cuadro progresivo.</p> <p>SatO2 < 92% VEA o que requieran oxígeno.</p> <p>PCR > 75 mg/l.</p>	<p>Dosis única.</p> <p>Segunda dosis 12-24 hs según médico tratante.</p>	<p>Muerte por todas las causas a los 28 días</p> <p>RR 0,86; IC 95% 0,77-0,96</p> <p>Probabilidad de muerte dentro de los 28 días</p> <p>Tocilizumab 30,7% y 34,9% con cuidados estándar (razón de tasas 1,23; IC 95% [1,12-1,34]</p> <p>Posibilidad de progresar a VMI o muerte</p> <p>Cociente de riesgos 0,85; IC 95% [0,78- 0,93]</p> <p>Media hasta el alta 19 días con tocilizumab y 28 días con cuidado estándar.</p> <p>Efectos observados en todos los subgrupos (oxígeno máscara o VM)</p> <p>Sin efecto sobre la posibilidad de cese exitoso de la VMI.</p>
<p>REMAP- CAP¹⁰</p> <p><i>Febrero 2021</i></p> <p>Tocilizumab n=353 vs grupo control n=402 (GCC 93%)</p>	<p>18 años o más.</p> <p>Críticamente enfermos ingresados en UCI.</p> <p>Con sostén de la función respiratoria (VM invasiva o no invasiva, e incluso soporte con cánulas nasales de alto flujo si el caudal era superior a 30 litros por minuto y la fracción de oxígeno inspirado era superior a 0,4) o cardiovascular (infusión intravenosa de cualquier vasopresor e inotrópico)</p>	<p>Dosis única.</p> <p>Segunda dosis 12-24 hs según médico tratante.</p>	<p>Número de días sin sostén respiratorio ni cardiovascular hasta el día 21:</p> <p>Tocilizumab: media 10 días (rango -1 a 16) y grupo control media de 11 (rango -1 a 15)</p> <p>OR ajustado para supervivencia 1,64 (IC 95% [1,14-2,35] comparado con grupo control</p>
<p>EMPACTA¹¹</p> <p><i>Enero 2021</i></p> <p>Tocilizumab n=249 vs estándar (GCC 80%) + placebo n=128 (GCC</p>	<p>18 años o más.</p> <p>Hospitalizados por neumonitis COVID 19.</p> <p>Saturación oxígeno menos 94% VEA</p>		<p>Reducción del riesgo de progresión a VM o muerte a los 28 días:</p> <p>Tocilizumab 12% versus 19% placebo</p>



87%) (sumados a tratamiento estándar)	(excluidos si presión positiva o VM)		(HR 0,56; IC 95% [0,33-0,97]; p=0,04)
Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial ¹² <i>Enero 2021</i> Tocilizumab n=64 (GCC 33%) vs tratamiento estándar n=67 (GCC 61%)	Neumonitis por COVID-19 confirmada, moderada, severa o crítica (requerimiento de O2 > 3 L/min; score mayor a 5 en escala de 10 puntos de la OMS)	Dosis única 8 mg/kg I/V. Día 3: dosis adicional 400 mg si no hubo reducción del requerimiento de O2 más del 50%.	Mortalidad o necesidad de VM al día 14: Tocilizumab 24% vs tratamiento estándar 36% (diferencia -12; IC 95% [-28 a 4]). Supervivencia sin necesidad de VM al día 14: Tocilizumab 7 fallecimientos (OS 89%; IC 95% [81-97]) vs tratamiento estándar 6 fallecimientos (OS 91%; IC 95% [84-98]); HR 1,19 (IC 95% [0,40-3,55]) <i>Sin diferencias en seguridad</i>
Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial ¹³ <i>Enero 2021</i> Tocilizumab n=60 vs tratamiento estándar n=63 (sin GCC)	Edad > 18 años. Insuficiencia respiratoria con Pao2/Fio2 200-300 mmHg, fiebre >38°C por más de 2 días y/o PCR>10 mg/dL y/o PCR con más de 2 aumentos desde el ingreso; sin necesidad de VM.	Primera dosis a las 8 hs de la randomización, segunda dosis a las 12 hs.	Empeoramiento clínico a los 14 días (ingreso a CTI con VM, muerte, Pao2/Fio2<150 mmHg): Tocilizumab 28,3% vs 27% (RR 1,05; IC 95% [0,59-1,86]; p=0,87)
Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised	Edad > 18 años. Neumonía por COVID-19 severa o crítica (O2 para mantener SatO2 > 93%, VM por menos de 24 hs + 2 de los siguientes criterios: dímeros D > 2,64 nmol/L; PCR > 50 mg/L; ferritina	Dosis única.	Estado clínico a los 15 días (valorado por escala ordinal de 7 puntos) <i>Interrumpido tempranamente por un análisis interino que reveló un "exceso" de</i>



<p>controlled trial¹⁴</p> <p>Enero 2021</p> <p>Tocilizumab n=65 vs grupo control n=64 (GCC 7%)</p>	<p>sérica > 300 µg/L; LDH > normalidad.</p>		<p>muertes en grupo tocilizumab</p> <p>Tocilizumab no se asoció con una mejoría en VM o muerte (tocilizumab 28% vs 20% grupo control; OR 1,54; IC 95% [0,66-2,66]; p=0,32)</p> <p>Muerte: tocilizumab 17% vs 3% grupo control (OR 6,42)</p>
<p>Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19¹⁵</p> <p>Diciembre 2020</p> <p>Tocilizumab n=161 (GCC 11%) vs placebo n=82 (GCC 6%)</p>	<p>Edad > 19 años.</p> <p>Con al menos 2 de los siguientes signos: fiebre: infiltrados pulmonares, necesidad de O2 para mantener SatO2 >92%</p> <p>Con al menos 1 de los siguientes criterios de laboratorio: PCR >50 ng/mL, dímeros D>1000 ng/mL, LDH>250 U/L.</p> <p>Excluyeron a aquellos con O2 >10 L/min.</p>	<p>Dosis única.</p>	<p>Intubación (o muerte en antes del evento) a los 28 días:</p> <p>Tocilizumab 17 pacientes (10,6%; IC 95% [6,7-16,6]) versus placebo 10 pacientes (12,5%; IC 95% [6,9-22]); HR 0,83 (IC 95% [0,38,1,81]; p=0,64)</p> <p>Seguridad: Neutropenia: tocilizumab 22 pacientes vs 1 paciente placebo (p=0,002). Resto sin diferencias significativas.</p>
<p>Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study¹⁶</p> <p>Septiembre 2020</p> <p>Tocilizumab n=86 vs grupo control n=86</p>	<p>Neumonitis por COVID-19 con SatO2≤94% ventilando al aire o FC>30 cpm y al menos 2 de los siguientes criterios: PCR>100 mg/L, ferritina sérica>900 µg/L y dímeros D > 1500 µg/L.</p> <p>Se destaca que el grupo control fue seleccionado de forma retrospectiva</p>	<p>1) Metilprednisolona 250 mg I/V al día 1, seguidos de 80 mg hasta el día 5.</p> <p>2) Dosis única de tocilizumab entre el día 2 y 5, si hubo empeoramiento o no mejoría con tratamiento previo</p>	<p>Alta o mejoría medida con una escala de 7 puntos de la OMS:</p> <p>Grupo tratado 64 pacientes vs grupo control 44 pacientes (p=0,0025)</p> <p>Sin diferencias significativas en seguridad</p>

GCC: glucocorticoides; VM: ventilación mecánica; SatO2: saturación de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; FC: frecuencia cardíaca; PaFI: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; UCI: unidad de cuidados intensivos; PCR: proteína C reactiva



De los 10 estudios clínicos incluidos se destaca que no todos muestran la misma tendencia a favor de la reducción de la mortalidad o de la mejoría clínica. Si bien el estudio RECOVERY que es el que incluye mayor número de pacientes si evidencia una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa a los 28 días (14% de reducción del riesgo). Se destaca que todos los pacientes incluidos estaban en tratamiento estándar que incluía un glucocorticoide, excepto el de Rashad *et al*⁶ que comparaba tocilizumab con dexametasona y evidenció mayor supervivencia en los tratados con el corticoide. Otro estudio que tuvo que ser suspendido mostró exceso de riesgo de muerte con tocilizumab que con el tratamiento control.

La autorización de la FDA de junio se basó en los resultados de los estudios: RECOVERY y EMPACTA para eficacia, y los estudios COVACTA y REMDACTA (no publicado), que si bien no mostraron diferencias en beneficios los utilizaron para confirmar su perfil de seguridad sin mayores efectos adversos. Las indicaciones para el uso establecidas por la FDA son: pacientes con COVID-19, que estén hospitalizados, sean mayores de 2 años, estén recibiendo corticoides sistémicos y requieran de oxigenoterapia no invasiva o invasiva, o circulación extracorpórea (ECMO)¹⁷.

La autorización de emergencia permite a la FDA facilitar la disponibilidad y uso de "contramedidas médicas" (medical countermeasures) necesarias en emergencias sanitarias y son autorizaciones temporales. No es la primera vez durante la pandemia que la FDA realiza aprobaciones de emergencia¹⁸ para tratamientos contra la COVID: remdesivir¹⁹, hidroxiclороquina¹⁹, sotrovimab²⁰, la combinación de casiribimab e imdebimab o bamlanivimab²¹ y etesevimab²²; en incluso ya ha revocado algunas como las de bamlanivimab²³ debido a un aumento de variantes de SARS-CoV-2 resistentes a bamlanivimab, lo que resulta en un riesgo aumentado de falla terapéutica.

Se analizaron 11 metaanálisis procedentes de la búsqueda previamente mencionada (tabla 2). Los mismos incluyen estudios no analíticos (en su mayoría retrospectivos) y ensayos clínicos randomizados realizados en el año 2020 y 2021. Se destaca que toda la población incluida es mayor de 18 años cursando principalmente neumonitis COVID-19 severa o crítica, aunque en algunos no se realiza mención de la severidad. En relación a los resultados, se observa un beneficio en la mortalidad o necesidad de ventilación mecánica a favor de tocilizumab, si bien hay MA donde este beneficio no se evidencia de forma estadísticamente significativa. De todas formas, se destaca que la significancia estadística suele alcanzarse con un valor-p o error alfa cercano a 0,05 o con un intervalo de confianza cerca del valor 1. A su vez, muchos de los MA reportan heterogeneidad en los estudios incluidos, tanto aquellos con resultados beneficiosos como los que no los evidenciaron. En cuanto a la seguridad del tratamiento, en general no se hallan diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control, aunque es escasa la evidencia.

**Tabla 2. Evidencia: revisiones sistemáticas y metaanálisis de uso de tocilizumab para COVID-19.**

Estudio	Fecha hasta búsqueda y estudios incluidos	Participantes y grupos	Variable primaria y resultados
Addition of Tocilizumab to the Standard of Care Reduces Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis ²⁴	Junio 2020 16 estudios: - 13 retrospectivos - 3 prospectivos	3641 pacientes hospitalizados por neumonitis COVID-19 severa 1) Tocilizumab + tratamiento estándar (n=1153) 2) Tratamiento estándar: O2, antivirales, hidroxicloroquina, corticoesteroides, azitromicina (n=2488)	Mortalidad: tocilizumab 22,4% vs tratamiento estándar 26,21%; OR 0,57; IC 95% [0,36-0,92]; p=0,02 (a favor de tocilizumab) I²=80%
Use of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence ²⁵	Junio 2020 7 estudios retrospectivos	Edad > 18 años 1) Tocilizumab + tratamiento estándar 2) Tratamiento estándar	Mortalidad: RR 0,58; IC 95% [0,34-0,92]; p=0,02; I²=0,2 Necesidad VM: RR 0,34; IC 95% [0,12-0,99]; p=0,05; I²=0% Mejoría de la SatO₂: RR 1,13; IC 95% [1,04-1,65]; p=0,02; I²=0% (a favor de tocilizumab) <i>Sin diferencias significativas en riesgo de infecciones y efectos adversos severos</i>
Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated With Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies ²⁶	Junio 2020 10 estudios observacionales	1358 pacientes: 1) Tocilizumab n=554 2) Grupo control n=804	Mortalidad: RR 0,27; IC 95% [0,12-0,59]; I²=61% (a favor de tocilizumab)
Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living	Octubre 2020 24 estudios: - 5 ECC - 19 estudios de cohortes	Neumonitis COVID-19 moderada-crítica ECC n=1325	ECC: - Mortalidad (n=5): RR 1,09; IC 95% [0,80-1,49]; I²=0%



systematic review and meta-analysis ²⁷	MA: 23 estudios	Estudios de cohortes n=9850 <i>No especifica grupos comparados</i>	- VM (n=4): RR 0,71; IC 95% [0,52-0,96]; I ² =0% (a favor de tocilizumab) Cohortes: - Mortalidad RR 0,58; IC 95% [0,51-0,66]; I ² =2,5% (a favor de tocilizumab) <i>Sin diferencias en perfil de efectos adversos</i>
Efficacy and Safety of Tocilizumab for Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Patients: A Systematic Review and Meta-analysis ²⁸	Noviembre 2020 38 estudios: - 7 ensayos clínicos - 23 estudios retrospectivos de cohortes - 3 estudios estudios prospectivos de cohortes - 5 estudios casos-contróles	13.412 pacientes > 18 años con neumonitis por COVID-19 severa 1) Tocilizumab + tratamiento estándar 2) Tratamiento estándar	Mortalidad: OR 0,54; IC 95% [0,42-0,71]; p<0,00001; I²=79% (a favor de tocilizumab) <i>Sin diferencias significativas en la severidad COVID-19 y tiempo de hospitalización</i> <i>Tocilizumab no se asoció con efectos adversos severos</i>
Optimal use of tocilizumab for severe and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis ²⁹	Noviembre 2020 26 estudios: - 1 estudio prospectivo - 25 estudios retrospectivos	1) Tocilizumab 2) Tratamiento estándar	Mortalidad por todas las causas: RR 1,65; IC 95% [1,37-2,00] Tiempo hasta la muerte después de la primera intervención: duración media a favor de tocilizumab: RR 6,03; IC 95% [0,31-11,76] No se visualizaron diferencias en la duración de la estancia hospitalaria
Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis-first update ³⁰	Febrero 2021 24 estudios: - 8 ECC - 28 estudio de cohortes	ECC n=6311 Estudios de cohortes n=15484	ECC: Mortalidad a corto plazo: RR 0,91; IC 95% [0,78-1,07]; I ² =25% Riesgo de VM (4 ECC): RR 0,84; IC 95% [0,76-0,93]; I²=0% (a favor de tocilizumab) <i>Sin diferencias significativas en riesgo de infección o efectos adversos</i> Estudio de cohortes:



			<p>Mortalidad: RR 0,53; IC 95% [0,43-0,67]; I²=76% (a favor de tocilizumab)</p>
<p>The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials³¹</p>	<p>Febrero 2021 8 ECC</p>	<p>Pacientes > 18 años 1) <i>Tocilizumab</i> 2) <i>Placebo o tratamiento estándar</i></p>	<p>Mortalidad por todas las causas al día 28-30: <i>tocilizumab</i> 24,4% vs grupo control 29,9%; OR 0,92; IC 95% [0,66-1,28]; I²=62%</p>
<p>Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review³² (Revisión Cochrane)</p>	<p>Febrero 2021 10 ECC: - 9 <i>tocilizumab</i> (n=6428) - 2 <i>sarilumab</i> (n=880)</p>	<p>Adultos, mayoría con neumonía moderada-crítica (n=4665) 1) <i>Inhibidores del receptor IL-6: tocilizumab, sarilumab, clazakizumab, olokizumab, siltuximab, levilimab</i> 2) <i>Tratamiento estándar solo o con placebo</i></p>	<p>Tiempo hasta mejoría clínica al día 28 (7 ECC): <i>tocilizumab</i>: RR 1,06; IC 95% [1,0-1,13]; I²=40,9%</p> <p>Tiempo hasta superar los 7 puntos en la escala de progresión de la OMS al día 28, es decir, VM o muerte (3 ECC): <i>tocilizumab</i>: RR 0,99; IC 95% [0,56-1,74]; I²=64,4%</p> <p>Tiempo hasta muerte por todas las causas al día 28 (8 ECC): <i>tocilizumab</i>: RR 0,89; IC 95% [0,82-0,97]; I²=0,0% (a favor de <i>tocilizumab</i>) <i>Sin diferencias en incidencia de efectos adversos</i></p>
<p>Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials³³</p>	<p>Marzo 2021 9 ECC</p>	<p>1) <i>Tocilizumab</i> n=6490 2) <i>Tratamiento estándar o placebo</i> n=3358</p>	<p>Mortalidad: RR 0,89; IC 95% [0,80-0,98]; p=0,02 (a favor de <i>tocilizumab</i>) Necesidad de VM (9 ECC): RR 0,80; IC 95% [0,71-0,89]; p<0,0001 (a favor de <i>tocilizumab</i>)</p>
<p>Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis³³</p>	<p>Marzo 2021 25 estudios: 12 prospectivos 13 retrospectivos</p>	<p>10.201 pacientes adultos con COVID-19, <i>no se especifica severidad</i> 1) <i>Tocilizumab</i> n=3135 2) <i>Grupo control</i> n=7066</p>	<p>Mortalidad o requerimiento de VM: <i>tocilizumab</i> 22,8% vs grupo control 33,8%; OR 0,70; IC 95% [0,54-0,90]; p=0,007 (a favor de <i>tocilizumab</i>)</p>

VM: ventilación mecánica



La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su última actualización del mes de julio del 2021 recomienda los inhibidores del receptor IL-6 (tocilizumab o sarilumab) para pacientes adultos con neumonitis COVID-19 severa o crítica. Se recomienda una dosis única, con posibilidad de administrar una segunda dosis a las 12-48 horas posteriores si la respuesta clínica es inadecuada³. Esta recomendación se basa en dos revisiones sistemáticas realizadas por la propia OMS: el primer metaanálisis recientemente publicado incluyó 27 ensayos clínicos randomizados (n=10930) publicados hasta enero del 2021, con el objetivo de comparar la mortalidad por todas las causas al día 28 en pacientes que recibieron antagonistas de la IL-6 (n=6449) versus tratamiento estándar o placebo (n=4481). La edad media fue de 61 años (rango 52-68 años). Tocilizumab se evaluó en 19 ensayos, sarilumab en 9 ensayos y siltuximab en 1 ensayo. La mayoría de los pacientes recibieron apoyo respiratorio en la randomización. Se halló una diferencia de 3% en el riesgo absoluto para la variable primaria (antagonistas de la IL-6 22% versus grupo control 25%), con un OR 0,86 (IC 95% [0,79-0,95]; p=0,003). La certeza de estos resultados se clasificó como alta con la escala GRADE³⁵.

El segundo metaanálisis (en este caso en red) incluyó 45 ensayos (n=20650) publicados hasta junio del 2021. El rango de edad fue de 42,1-69,8 años. 27 ensayos clínicos se clasificaron como de alto riesgo de sesgo por ser abiertos. Se encontró que tocilizumab en combinación con corticosteroides versus tratamiento estándar reduce el riesgo de muerte (OR 0,79; IC 95%: [0,70-0,88]; 34,54 menos muertes en 1000; moderado riesgo de sesgo). También se encontró este beneficio con sarilumab en combinación con corticosteroides (OR 0,73; IC 95% [0,58-0,92]; 42,73 menos muertes en 1000; riesgo moderado de sesgo). Para el resto de las comparaciones (tocilizumab o sarilumab sin corticosteroides versus tratamiento estándar; tocilizumab versus sarilumab) no se hallaron diferencias estadísticamente significativas³⁶.

La Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) del Ministerio de Salud de Argentina en su informe de evaluación de tocilizumab del 21 de mayo de 2021 concluyen que se asocia a beneficios sobre desenlaces críticos en pacientes con COVID-19 severo o crítico (con evidencia de certeza moderada), y que las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones condicionales y discordantes en cuanto a su uso en pacientes con COVID-19 severo o crítico; y que no hay referencias sobre uso en pacientes con enfermedad leve o moderada³⁷.

Tres MA^{38, 39} cumplían con sus criterios de inclusión en forma más completa y con una calidad acorde a los estándares planteados, con fechas de últimas actualizaciones entre abril y mayo del corriente año. En el documento se presenta una tabla que resume las principales conclusiones de dichos MA (figura 1)



Figura 1. Efectos absolutos y nivel de certeza en dichos efectos de tocilizumab para pacientes con COVID-19, según revisiones incluidas en análisis de la CONETEC, mayo 2021³⁷.

	BMJ	PAHO	COVID-NMA Consortium	Conclusión	
Mortalidad al día 28	1,5% menos (desde 3% menos hasta 0,6% más)	1,9% menos (desde 3,7% menos hasta 0%)	3,1% menos (desde 5,2% menos hasta 0,9 menos)	Tocilizumab probablemente reduce la mortalidad	
	Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕		
Ventilación Mecánica al día 28	3% menos (desde 4,6% menos hasta 1% menos)	3,1% menos (desde 3,7% menos hasta 1,9% menos)		Tocilizumab reduce los requerimientos de ventilación mecánica invasiva	
	Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕			
Duración de la internación	4,3 días menos (desde 8,1 días menos hasta 0,5 días menos)			Tocilizumab probablemente reduce la duración de la internación	
	Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○				
Mejoría clínica al día 7-28	0,7 días menos (desde 2,7 días menos hasta 1,7 días más)	6% más (desde 0,6% menos hasta 13,3% más)	3,1% más (desde 0% más hasta 6,7% más)	Tocilizumab podría mejorar el tiempo de resolución de síntomas	
	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○		
Eventos adversos graves	0,4% menos (desde 0,9% menos hasta 6,7% más)	1% menos (desde 2,5% menos hasta 0,5% más)	1,8% menos (desde 2,1% más hasta 4,2% menos)	Tocilizumab probablemente no aumente el riesgo de eventos adversos graves	
	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○		

A nivel internacional las sociedades científicas, hacen recomendaciones diferentes en cuanto al uso de tocilizumab en la COVID-19 (Tabla 3).

**Tabla 3. Recomendaciones de uso tocilizumab en la COVID-19.**

Sociedad científica	Recomendación sobre tocilizumab
Infectious Diseases Society of America (IDSA) ⁴⁰ <i>Última actualización: 25 de junio 2021</i>	Pacientes adultos hospitalizados progresión severa* o crítica** con marcadores inflamatorios sistémicos elevados, adicional a tratamiento estándar (recomendación condicional, baja certeza de la evidencia). Se destaca: <ul style="list-style-type: none">• Evitar en pacientes (particularmente en aquellos que responden a corticosteroides solos) con alto riesgo de efectos adversos y reducción de la mortalidad incierta.• En el ensayo más grande con tocilizumab, se definió inflamación sistémica como un valor de CRP ≥ 75 mg/L. <p>* SatO₂ $\leq 94\%$ ventilando al aire, incluyendo aquellos con oxígeno suplementario</p> <p>** Ventilación mecánica y ECMO, disfunción orgánica.</p>
National Institute of Health (NIH) ⁴¹ <i>Última actualización: 17 de junio 2021</i>	Dosis única intravenosa de 8 mg/kg de peso corporal real (hasta 800 mg) en combinación con dexametasona (6 mg al día durante un máximo de 10 días) en pacientes recientemente hospitalizados que han sido ingresados en la unidad de cuidados intensivos dentro de las 24 horas previas y que requieren ventilación mecánica invasiva (VMI), ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o cánula nasal de alto flujo (CNAF) de oxígeno ($> 0,4$ FiO ₂ / 30 L / min de flujo de oxígeno); o pacientes hospitalizados recientemente con necesidades de oxígeno en rápido aumento que requieren VNI o CNAF y tienen marcadores de inflamación significativamente aumentados (según el ensayo RECOVERY correspondiente a proteína C reactiva [PCR] ≥ 75 mg / L).
Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica ⁴² <i>Última actualización: 14 de mayo 2021</i>	En pacientes moderados o graves: <ul style="list-style-type: none">• Añadir tocilizumab si fallo clínico de dexametasona• Inicio simultáneo de dexametasona + tocilizumab en pacientes que requieren oxigenoterapia de bajo flujo al inicio para mantener SatO₂$>92\%$ y PCR>75 mg/L En críticos: <ul style="list-style-type: none">• Tocilizumab + dexametasona
European Centre for Disease Prevention and Control ⁴³	No actualizó la evidencia sobre uso de tocilizumab



Última actualización: 5
de mayo 2021

La aprobación de tocilizumab en nuestro país especifica incorporar al Formulario Terapéutico de Medicamentos este medicamento para el tratamiento de pacientes con COVID-19, mientras dure la declaración de emergencia nacional sanitaria. Los gastos por la adquisición de Tocilizumab para pacientes con COVID-19 serán financiados por el "Fondo Solidario COVID-19" En la tabla 4 se enumeran las recomendaciones de uso realizadas por el MSP⁴⁴.

Tabla 4. Recomendaciones de uso de tocilizumab del MSP, Uruguay.

Criterios para el uso:
<ul style="list-style-type: none">• Menores 65 años• Ingreso a nivel hospitalario.• Ausencia de mejoría de los parámetros respiratorios luego de 48 horas de dexametasona. <p>Además:</p> <ul style="list-style-type: none">○ SatO₂ < 92 % o necesidad de oxígeno suplementario y PCR >75 mg/L, que no se explique por otra causa (ej. sobreinfección bacteriana y/o fúngica). o bien,○ estar dentro de las 48 horas posteriores al inicio de la administración de oxigenoterapia de alto flujo, ventilación no invasiva o ventilación mecánica invasiva y una PCR >75 mg/L.
Contraindicaciones de uso:
<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidad conocida a tocilizumab• Presencia o sospecha de infección viral (no SARS-Cov-2), infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> u otras infecciones bacterianas o fúngicas, que no se encuentren controladas
Precauciones de uso (valorar el beneficio de su indicación versus los riesgos):
<ul style="list-style-type: none">• Inmunosupresión significativa, particularmente aquellos pacientes con historia reciente de uso de otros inmunomoduladores biológicos.• Transaminasa glutámico pirúvica (TGP) > 5 veces del límite normal.• Alto riesgo de perforación intestinal.• Neutropenia < 500 cel/mL; o plaquetopenia < 50000 cel/mL.• Categoría C en el embarazo.
Pauta de administración



Se administra una infusión intravenosa simple, diluyendo en 100 ml de solución salina al 0.9% e infundiendo en 60 minutos.

La dosis depende del peso:

- 800 mg mayor de 90 kg/peso
- 600 mg con pesos entre mayor 65 kg y menor o igual de 90 kg
- 400 mg con pesos entre mayor 40 kg y menor o igual 65 kg
- 8 mg/kg con pesos igual o menor a 40 kg

Poblaciones especiales

- **Embarazo**

El uso de tocilizumab en embarazos con COVID-19 surge de series de casos reportadas y estudios retrospectivos.

Un estudio retrospectivo incluyó 12 pacientes embarazadas cursando COVID 19 severo en 2 hospitales de España que recibieron tocilizumab. Las 12 pacientes estaban con oxigenoterapia (7 alto flujo, 2 ventilación no invasiva, 3 VMI). De estas pacientes 8 estaban recibiendo otros medicamentos empíricos para el manejo del COVID 19 (lopinavir/ritonavir, azitromicina, hidroxiclороquina) y 10 estaban con antibioticoterapia empírica. Tocilizumab en 8 pacientes se administró en única dosis mientras las 4 restantes recibieron 2 dosis. Las 12 pacientes culminaron con recién nacidos vivos . Se registraron 3 eventos adversos: una reactivación por citomegalovirus y 2 eventos de hepatotoxicidad leves y reversibles. No se registraron muertes maternas.

Un reporte de un caso en una paciente primigesta de 34 semanas que requirió ingreso y oxigenoterapia, recibió remdesivir y tocilizumab. El cuadro respiratorio clínico empeoró y se realizó una cesárea de urgencia requiriendo posteriormente VMI con buena evolución posterior y alta a los 12 días⁴⁵.

El perfil de seguridad de tocilizumab en embarazo en estudios preclínicos y clínicos no se describe teratogenicidad. A altas dosis testeadas en animales (dosis por 100 de las usadas en humanos), se vio aumento del riesgo de aborto.

Los estudios de uso postcomercialización no se ha evidenciado mayor riesgo de malformaciones en su uso en el primer trimestre. Se ha visto en cuanto a su uso en segundo y tercer trimestre un aumento de los nacimientos pretérminos y bajo peso, cuando se usa en artritis reumatoides, no pudiendo descartar que estos efectos sean por la propia enfermedad de base.

- **Pediatría:**

Como se evidenció previamente, todos los EC incluyen pacientes mayores de 18 años. A su vez, la OMS aclara que la aplicabilidad de esta recomendación para esta población es



incierto. No se hallaron estudios clínicos que incluyan niños ni niñas. No se halló la justificación de la FDA para su aprobación a partir de los 2 años. Es probable que sea una extrapolación de su uso en patologías reumáticas en pediatría aprobadas previamente¹.

Recomendaciones para el uso racional de tocilizumab por el DFT

Con la evidencia disponible, las actuales recomendaciones y disponibilidad universal en nuestro país, el uso de tocilizumab podría darse en **pacientes adultos hospitalizados, con una enfermedad severa o crítica, con requerimientos de oxígeno (ventilados o no), que estén utilizando corticoides y con criterios inflamatorios claros (según el ensayo RECOVERY correspondiente a proteína C reactiva [PCR] ≥ 75 mg / L), sin mejoría clínica, realizado precozmente, dentro de las primeras 48-72 horas de que se den estas condiciones clínicas o 24 horas de ingreso a cuidados intensivos.**

Como se refleja en el editorial de Matthay y Luetkemeyer⁴⁶, tocilizumab solo debe indicarse en pacientes que estén ya recibiendo glucocorticoides, y la oportunidad de uso respecto a la oxigenoterapia también debe ser cuidadosamente considerada: el beneficio en la mortalidad se vio sobre todo en pacientes que aún no estaban en ventilación invasiva o que no lo estaban desde hacía varios días. Los pacientes críticos se beneficiarían del uso si el tratamiento se comienza precozmente. Y según expresan los autores, el beneficio no se vería en pacientes que tienen per se un bajo riesgo de mortalidad, por ejemplo pacientes estables o con requerimientos moderados de oxígeno

Se destaca la necesidad de realizar una prescripción, en este caso de tocilizumab, que es el anticuerpo anti IL-6 disponible en nuestro medio de forma universal, lo más ajustada posible a las actuales recomendaciones, en la mejor oportunidad de beneficio para los pacientes, con una monitorización de la respuesta terapéutica (del beneficio y efectos adversos). Recordar la importancia de la monitorización clínica y paraclínica de la aparición de eventos hematológicos (sobre todo neutropenia) y hepáticos (aumento de las transaminasas)¹

Dado que la evidencia aún no es contundente ni abundante, apegarse al máximo a los pacientes y formas de uso de los estudios donde se evidenció el beneficio es una forma por lo menos indirecta de poder reproducir estos resultados.

La posibilidad de contar con tratamientos eficaces y seguros en el tratamiento de la COVID-19 se ha convertido en un desafío en sí mismo dentro del control de la pandemia. Es necesario separar la mirada clínica individual (que requiere muchas veces intervenciones más empíricas y a veces arriesgadas, en función de la severidad y pronóstico de los pacientes) de la mirada desde la salud pública y de las políticas de medicamentos (que requieren recomendaciones de uso basadas en evidencia de calidad y con resultados claros de beneficio, adecuada relación beneficio riesgo y eficientes).

Esta forma de abordar la terapéutica en la pandemia va más allá de lo que se realiza en nuestro país, ha sido una constante a nivel mundial y hemos sido testigos de cambios muy



rápidos en la aparición y desaparición de tratamientos y en cambios en las recomendaciones. Mucho de lo que se ha aprendido en estos meses ha sido con los tratamientos en uso, es decir durante la etapa IV (farmacovigilancia) del desarrollo de los medicamentos, determinando la necesidad de realizar ajustes a los mismos sobre la marcha (mucho más notable que en épocas no pandémicas probablemente), determinando incluso cambios en el rol de los pacientes, siendo en un algún punto también sujetos de investigación durante sus tratamientos clínicos.

El hecho de que la OMS lo haya incluido dentro de sus recomendaciones determina un desafío extra, del que Uruguay constituye una sana excepción (gracias a la existencia del FNR), y es la de garantizar el acceso a aquellos pacientes que lo requieran. En este sentido y tratándose de un medicamento de alto precio a nivel mundial, sin biosimilares, sin dudas se evidencia una vez más la falta de estrategias de acceso conjuntas y equitativas a los tratamientos cuando se necesitan, independientemente de las posibilidades económicas de los países en forma individual, sobre todo en un momento como este de urgencia epidemiológica global⁴⁷. La compañía farmacéutica Roche, único productor actual de tocilizumab ha declarado en un comunicado de prensa que no hará valer ninguna patente contra el uso de Actemra/RoActemra en COVID-19 en países de bajos y medianos ingresos durante la actual pandemia, proporcionando de este modo, certeza jurídica para los fabricantes de biológicos⁴⁸. Un día antes de este comunicado, la OMS había expresado el interés de la precalificación de los fabricantes de bloqueadores del receptor de interleucina-6. La precalificación de productos innovadores y biosimilares tiene como objetivo ampliar la disponibilidad de productos de calidad garantizada y aumentar el acceso a través de la competencia en el mercado y reducir los precios para satisfacer las necesidades urgentes de salud pública.

Bibliografía

- 1- Ficha técnica AEMPS. Tocilizumab. Consultada junio 2021.
- 2- Food and Drug Administration [Internet]. News release. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug for Treatment of COVID-19. Consultado junio 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements>
- 3- World Health Organization [Internet]. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Actualizado 06 de julio 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2>
- 4- Galarraga F, Castro M, Viroga S. Boletín Farmacológico *Actualización sobre uso de anticuerpos monoclonales en Covid 19*. Abril 2021. Disponible en: <http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php>



- 5- Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631066; PMCID: PMC7953459.
- 6- Rashad A, Mousa S, Nafady-Hego H, Nafady A, Elgendy H. Short term survival of critically ill COVID-19 Egyptian patients on assisted ventilation treated by either Dexamethasone or Tocilizumab. *Sci Rep.* 2021 Apr 23;11(1):8816. doi: 10.1038/s41598-021-88086-x. PMID: 33893337; PMCID: PMC8065149.
- 7- Soin A, Kumar K, Choudhary N, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *March 04, 2021* DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00081-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00081-3)
- 8- Rosas I, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter B, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:1503-1516 DOI: 10.1056/NEJMoa2028700
- 9- RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv.* 2021;preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1> }
- 10- REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>.
- 11- Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332779; PMCID: PMC7781101.
- 12- Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. 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 Jan 1;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):144. PMID: 33080017; PMCID: PMC7577198.
- 13- Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615. PMID: 33080005; PMCID: PMC7577199.



- 14- Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al; Coalition covid-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021 Jan 20;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84. PMID: 33472855; PMCID: PMC7815251.
- 15- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33085857; PMCID: PMC7646626.
- 16- Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):1143-1151. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32719045; PMCID: PMC7456552.
- 17- U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities. Enero 2017.
- 18- Chen ZR, Zhou Y, Liu J, Peng HW, Zhou J, Zhong HL, Liu LL, Lai MF, Wei XH, Wen JH. Pharmacotherapeutics Advice in Guidelines for COVID-19. *Front Pharmacol*. 2020 Jun 24;11:950. doi: 10.3389/fphar.2020.00950. PMID: 32670066; PMCID: PMC7327107.
- 19- Food and Drug Administration [Internet]. Emergency Use Authorization. 2020. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#covidtherapeutics> [Accessed 2020.05.17].
- 20- Food and Drug Administration. News release. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19. Consultado julio 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements>
- 21- Food and Drug Administration [Internet]. Emergency Use Authorization Letter Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Consultada julio 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/145610/download>
- 22- Food and Drug Administration [Internet]. Emergency Use Authorization Letter Bamlanivimab. Consultada julio 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/145801/download>
- 23- Food and Drug Administration [Internet]. News release. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Monoclonal Antibody Bamlanivimab. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-monoclonal-antibody-bamlanivimab>



- 24- Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, Gajendran M, Kutti Sridharan G, Goyal H. Addition of Tocilizumab to the Standard of Care Reduces Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 2;7:586221. doi: 10.3389/fmed.2020.586221. PMID: 33123544; PMCID: PMC7566918.
- 25- Kotak S, Khatri M, Malik M, Malik M, Hassan W, Amjad A, et al. Use of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence. *Cureus*. 2020 Oct 9;12(10):e10869. doi: 10.7759/cureus.10869. PMID: 33178522; PMCID: PMC7652362.
- 26- Malgie J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated With Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 1;72(11):e742-e749. doi: 10.1093/cid/ciaa1445. PMID: 32964913; PMCID: PMC7543350.
- 27- Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):215-227. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.036. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33161150; PMCID: PMC7644182.
- 28- Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):215-227. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.036. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33161150; PMCID: PMC7644182.
- 29- Nugroho CW, Suryantoro SD, Yuliasih Y, Rosyid AN, Asmarawati TP, Andrianto L, et al. Optimal use of tocilizumab for severe and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2021 Feb 4;10:73. doi: 10.12688/f1000research.45046.1. PMID: 33763201; PMCID: PMC7953915.
- 30- Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis-first update. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr 27:S1198-743X(21)00204-4. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.019. Epub ahead of print. PMID: 33915284; PMCID: PMC8076756.
- 31- Lin WT, Hung SH, Lai CC, Wang CY, Chen CH. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jul;96:107602. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107602. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33812260; PMCID: PMC7988468.
- 32- Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 18;3:CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881. PMID: 33734435.
- 33- Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, Dapaah-Afryie K, Finn A, Lal A, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials.



Lung. 2021 Jun;199(3):239-248. doi: 10.1007/s00408-021-00451-9. Epub 2021 May 29. PMID: 34050796; PMCID: PMC8164079.

34- Wei Q, Lin H, Wei RG, Chen N, He F, Zou DH, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021 May 18;10(1):71. doi: 10.1186/s40249-021-00857-w. PMID: 34001244; PMCID: PMC8128625.

35- The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. Published online July 06, 2021. doi:10.1001/jama.2021.11330

36- Zeraatkar D, Cusano E, Diaz JP, Qasim A, Mangala SO, Kum E, et al. Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *Junio 2020*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.05.21259867>

37- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud [Internet]. Actualizaciones basadas en evidencia COVID-19: tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID N°6. Mayo 2021. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1224550/informe-covid-19-n6-tocilizumab.pdf>

38- Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, y col. Drug treatments for covid-19: living systematicreview and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370. doi:10.1136/bmj.m2980

11. Thu Van Nguyen, Gabriel Ferrand, Sarah Cohen-Boulakia, Ruben Martinez, Philipp Kapp, Emmanuel Coquery, y col for the COVID-NMA consortium. (2020). RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19 [Data set]. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4266528>

39- Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.

40- Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v4.4.1.pdf>

41- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Consultado julio 2021. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

42- Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica [Internet]. Tratamiento de pacientes con COVID-19. Consultado julio 2021. Disponible en: <https://covid19.seimc.org/>



- 43- European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Treatment and pharmaceutical prophylaxis of COVID-19. Última actualización 5 de mayo. Consultado junio 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/treatment>
- 44- Ministerio de Salud Pública [Internet]. Decreto 196/021. Disponible en: https://medios.presidencia.gub.uy/legal/2021/decretos/06/msp_149.pdf
- 45- Chinen Y, Kinjyo Y, Mekaru K, Kinjo T, Higure Y, Kinjo T, et al. Critical respiratory failure in pregnancy complicated with COVID-19: A case report. Case Rep Womens Health. 2021 Apr;30:e00309. doi: 10.1016/j.crwh.2021.e00309. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33777708; PMCID: PMC7986466.
- 46- Matthay MA, Luetkemeyer AF. IL-6 Receptor Antagonist Therapy for Patients Hospitalized for COVID-19: Who, When, and How? JAMA. Published online July 06, 2021. doi:10.1001/jama.2021.11121
- 47- World Health Organization [Internet]. News. WHO recommends life-saving interleukin-6 receptor blockers for COVID-19 and urges producers to join efforts to rapidly increase access. Consultado julio 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-who-recommends-life-saving-interleukin-6-receptor-blockers-for-covid-19-and-urges-producers-to-join-efforts-to-rapidly-increase-access#.YOXZevKUkxo.twitter>
- 48- Roche [Internet]. World Health Organization issues new treatment recommendations for the clinical management of COVID-19. Consultado julio 2021. Disponible en: https://www.roche.com/dam/jcr:2bf90295-0746-49c4-8dc3-68cbcdab25d0/20210707_Roche%20statement%20WHO%20recommendation%20for%20Actemra%20in%20COVID_%20FINAL.pdf