



**ETS: uso de tocilizumab en el tratamiento de
pacientes con diagnóstico de COVID-19**

Centro de Evaluación de Evidencia para las
Decisiones en Salud - CEEDS
Instituto Global de Excelencia Clínica

Presidencia de Salud e Innovación



Título	ETS: uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de COVID-19
Código de identificación	25022022FMKC
Área solicitante	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Nombre	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Fecha de respuesta	18/06/2020
Fecha de 1ª actualización	09/02/20201
Fecha de 2ª actualización	17/05/2021
Fecha de 3ª actualización	03/01/2022
Fecha de 4ª actualización	25/02/2022

Resumen

Objetivo

Revisar y sintetizar la evidencia sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento en pacientes con diagnóstico de COVID-19

Resultados

Los datos publicados hasta la fecha en RCT y meta análisis, limitan la posibilidad de dar una recomendación absoluta del uso de tocilizumab en el manejo de pacientes con COVID-19, por lo tanto, considerando además el costo elevado y el beneficio no concluyente del tocilizumab sobre reducción de riesgo de muerte y mejoría clínica. Esta conclusión se enmarca en el análisis crítico (calidad e interpretación rigurosa) de la evidencia disponible hasta la fecha y especialmente bajo los preceptos de racionalidad, proporcionalidad y equidad que debe acompañar la toma de decisiones en el contexto de la pandemia por COVID-19.

Palabras claves

Tocilizumab, COVID-19, meta-analysis, systematic review

Pregunta

¿Cuál es la evidencia sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento en pacientes con diagnóstico de COVID-19?

Metodología

Se realizó una revisión sistemática rápida de literatura (Manual de revisiones sistemáticas rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica 2019)

Términos de búsqueda

COVID-19; Tocilizumab

Tipos de estudios

Actualización:

Revisión sistemática (RSL), Meta-Análisis; Ensayo controlado aleatorio (ECA).

Búsqueda original:

[Escriba aquí]

Fuentes de información

National Library of Medicine (Pubmed.gov)

Periodo

Actualización:

Publicaciones realizadas entre el 18 de mayo de 2021 y el 28 de enero de 2022 (filtro de búsqueda)

Búsqueda original:

Publicaciones realizadas entre el 1 de enero de 2020 y el 17 de mayo de 2021 (filtro de búsqueda)

Estrategia de búsqueda

Actualización:

("Tocilizumab"[Title/Abstract] AND "COVID-19"[Title/Abstract]) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2021/5/18:2022[pdat]))

Búsqueda original:

"Tocilizumab" AND "COVID-19" Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 1 year Sort by: Publication Date ("Tocilizumab"[All Fields] AND "COVID-19"[All Fields]) AND ((y_1[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))

Idioma

Inglés – Español



Calidad de la evidencia

Se realiza la evaluación de calidad de evidencia de revisiones sistemáticas con AMSTAR-2 y para ensayos clínicos la aplicación de la herramienta de Cochrane (RoB), anexo se presenta en el Anexo 2.

Cuerpo de la evidencia

Dada la nueva información disponible para la actualización del presente documento se consideró como cuerpo de evidencia la RSL que agrupará la mayor cantidad de ECA fase III y IV para tener la estimación del tamaño de efecto agrupado. También se presentan en síntesis cualitativa los ensayos clínicos sobre Tocilizumab no considerados en la revisión elegida. La certeza de la evidencia se evaluó con GRADE y se presenta en las Anexo 3.

Hallazgos

Para el periodo de actualización de evidencia se encontraron 52 documentos que se tamizaron por título y resumen, eligiendo 24 documentos para revisión a texto completo con el fin de evaluar la pertinencia para responder la pregunta de investigación. Al final se evaluó la calidad de la evidencia para 7 RSL (Anexo 1), siendo críticamente baja para 6 revisiones y baja para 1 RSL (Anexo 2). Respecto a los ECA la calidad fue alto riesgo de sesgo (Anexo 3). La certeza de la evidencia para 1 RSL y 2 ECA fue muy baja (Anexo 4).

Estudios agregativos

La revisión elegida como cuerpo de evidencia fue Belletti2021, al contener la mayor cantidad de ECA. Detalles de los ECA incluidos en las RSL se presentan en la **Tabla 1**. La calidad de evidencia fue baja según AMSTAR-2 (mejor calidad entre las RSL incluidas), esta categoría se fundamenta en la falta de reporte de los motivos de exclusión y financiación de estudios primarios, en general el desarrollo metodológico de la RSL es considerado bueno aunque con la herramienta de calidad aplicada se penalizan los aspectos mencionados. Esta revisión incluyó 15 ECA multicéntricos de pacientes con COVID-19 incluyendo pacientes con requerimiento de ventilación mecánica y asistencia en unidad de cuidado intensivo, tratados con tocilizumab o sarilumab y comparados contra placebo (5 ECA), cuidado estándar (9 ECA) o control activo con Favipiravir (1 ECA), para evaluar el efecto de las intervenciones sobre la mortalidad. Los resultados secundarios fueron: mortalidad a los 28/30 días, necesidad de intubación, empeoramiento clínico, número de pacientes con al menos un evento adverso grave, número de pacientes con al menos una infección secundaria. Los estudios incluidos tenían entre bajo y alto riesgo de sesgo relacionadas con el cegamiento o estado de pre-publicación sin revisión de pares, según los autores (1).

Específicamente para pacientes tratados con tocilizumab se encontró una reducción del riesgo de muerte por cualquier causa entre el 5% y 19% (RR = 0.88, IC95%: 0.81 a 0.95). Para los desenlaces secundarios no se reportó tamaño de efecto independiente para tocilizumab. Se encontró que los anticuerpos monoclonales (tocilizumab y/o sarilumab) reducen entre el 4% y el 16% la mortalidad por todas las causas (RR = 0.90, IC95% 0.84 a 0.96) en pacientes con COVID-19 y el número necesario a tratar para prevenir una muerte fue de 26 pacientes. Es de interés sobre este análisis general de anticuerpos monoclonales, que al retirar el estudio RECOVERY del análisis o al considerar solo los estudios con bajo riesgo de sesgo se pierde la significancia del tamaño de efecto estimado (RR: 0.91 IC del 95 %: 0,81 a 1,02), teniendo en cuenta que el estudio RECOVERY representa el 59.2% entre los estudios considerados en el análisis, por lo tanto, podría esperarse que el efecto estimado de tocilizumab, se comporte de la misma manera y pierda la significancia dado que en este análisis el estudio RECOVERY representa el 71.9%, además este estudio tuvo algunas limitaciones respecto a las desviaciones de las intervenciones, según la evaluación con la herramienta RoB (1).

Tabla 1. ECA contenidos en RSL incluidas en la actualización

Identificador del estudio (NCT/CTRI)	Peng2022 (2)	Lim 2022 (3)	Alkofide2021 (4)	Belletti2021 (1)	Conti 2021 (5)	Ngamprasertchai2021 (6)	Sarfraz2021 (7)
CORIMUNO-19 NCT04331808	X	X			X	X	
RCT-TCZCOVID-19 NCT04346355	X	X		X	X	X	
BACC Bay Tocilizumab Trial NCT04356937	X			X	X	X	X
NCT04372186 EMPACTA	X	X	X	X	X	X	X

NCT04320615 COVACTA	X	X	X	X	X	X	X
NCT04403685	X						X
CTRI/2020/05/024959	X						
COVINTOC CTRI/2020/05/025369	X	X		X		X	
NCT 02735707 REMAP-CAP	X	X		X		X	X
NCT04381936	X						
RECOVERY NCTNCT04381936		X	X	X	X	X	
CORIMUNO-TOCI 1 Trial NCTNCT04331808			X	X		X	
PreToVid Netherlands Trial Register NL8504				X			
Iranian Registry of Clinical Trials IRCT20081027001411N4				X			
TOCIBRAS NCT04403685				X	X	X	
Chinese Clinical Trial Registry ChiCTR2000029765				X			
NCT04310228				X			
NCT04330638 (8)							X
REMDACTA NCT04409262 (9)							X
	No incluido en la RSL						

Estudios primarios – Ensayos clínicos

El ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y factorial en Bélgica, desarrollado por Declercq y cols, evaluaron el efecto del tocilizumab o siltuximab (Se consideró que el bloqueo de IL-6R con tocilizumab era igual al bloqueo de IL-6 con siltuximab) contra anakinra sobre el tiempo hasta la mejoría clínica, insuficiencia respiratoria hipóxica y signos de síndrome de liberación de citoquinas sistémico. Se incluyeron 342 pacientes adultos con COVID-19 confirmado, con síntomas entre 6 y 16 días, una relación de la presión parcial de oxígeno (PaO₂) a la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂; relación P:F) menor a 350 mmHg con aire ambiente o menos de 280 mmHg con oxígeno suplementario e infiltrados pulmonares bilaterales. No se incluyeron pacientes con probabilidad de sobrevivir más allá de las 48 horas según la evaluación clínica. El tocilizumab se asignó a 114 pacientes. No se encontró diferencia en la mediana de tiempo estimada hasta la mejoría clínica (HR = 1.00, IC95% 0.78–1.29), siendo de 11 días (IC del 95 %: 10–16) en el grupo de bloqueo de IL-1 versus 12 días (11–16) en el grupo sin bloqueo de IL-6. El 12% de los pacientes que recibieron tocilizumab fallecieron. Hubo limitaciones metodológicas en el enmascaramiento de las intervenciones, al cegamiento del paciente, personal de salud e investigadores, así como al cambio de cuidado estándar en el curso de la pandemia, que pasó del uso de antiviral a corticoesteroides que podrían generar confusión en el resultado (8).

En el ECA de Rosas y cols 2021, realizado con el interés de evaluar el beneficio del tocilizumab (8 mg/kg) en combinación con remdesivir en comparación con remdesivir más placebo, incluyó a pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19 que requerían más de 6 l/min de oxígeno suplementario. No se encontró diferencias en los desenlaces de tiempo al alta hospitalaria (HR = 0.97, IC95%: 0.78–1.19), así como tampoco en muerte a los 28 días (HR = 0.98 IC95% 0.72–1.34)

y eventos adversos. El estudio tuvo limitaciones en el resultado de aleatorización en variables de edad mayor de 65 años, menor uso de corticoides y requerimiento de ventilación mecánica en el grupo de intervención, también hubo modificación en los criterios de inclusión permitiendo pacientes con máximo 2 dosis de remdesivir antes de la aleatorización (9).

Discusión y conclusiones

En pacientes con Covid-19, se ha descrito que los niveles de IL-6 están significativamente elevados y se asocian con resultados clínicos adversos, lo cual ha generado la hipótesis, hasta ahora no validada de forma rigurosa y reproducible, de que los medicamentos utilizados para moderar la inhibición de IL-6 se puedan convertir en una alternativa terapéutica para pacientes con Covid-19 y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). El Tocilizumab (TCZ) es un medicamento biológico únicamente aprobado para el manejo de Artritis Reumatoide y hace parte de esta familia de medicamentos biológicos que han sido utilizados bajo la premisa de “terapia compasiva” en pacientes con formas graves de Covid-19, sin embargo, la evidencia disponible no reporta ningún beneficio clínico concluyente en este último escenario.

A pesar de la espera ansiosa por obtener resultados favorables con los RCT de TCZ, incluyendo los meta-análisis para mejorar el tamaño de muestra y el poder estadístico que respaldara de mejor forma las conclusiones a favor de TCZ, estas continúan siendo muy controversiales y con resultados inconsistentes entre los estudios, a tal grado que varios autores no recomiendan el uso de TCZ, o limitan su recomendación a un reducido grupo de pacientes con deterioro e ingreso temprano (<24h) a UCI, acompañado de algunos biomarcadores elevados como PCR.

Los datos publicados hasta la fecha en RCT y meta análisis, limitan la posibilidad de dar una recomendación absoluta del uso de tocilizumab en el manejo de pacientes con COVID-19, por lo tanto, considerando además el costo elevado y el beneficio no concluyente del tocilizumab sobre reducción de riesgo de muerte y mejoría clínica. Esta conclusión se enmarca en el análisis crítico (calidad e interpretación rigurosa) de la evidencia disponible hasta la fecha y especialmente bajo los preceptos de racionalidad, proporcionalidad y equidad que debe acompañar la toma de decisiones en el contexto de la pandemia por COVID-19.

Referencias

1. Belletti A, Campochiaro C, Marmiere M, Likhvantsev V, Yavorovskiy A, Dagna L, et al. Efficacy and safety of IL-6 inhibitors in patients with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of multicentre, randomized trials. *Ann Intensive Care*. 2021 Oct 26;11(1):152.
2. Peng J, She X, Mei H, Zheng H, Fu M, Liang G, et al. Association between tocilizumab treatment and clinical outcomes of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2022/01/17. 2022 Jan 17;14(2):557–71.
3. Lim PC, Wong KL, Rajah R, Chong MF, Chow TS, Subramaniam S, et al. Comparing the efficacy of tocilizumab with corticosteroid therapy in treating COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *DARU J Pharm Sci*. 2022;1–18.
4. Alkofide H, Almohaizeie A, Almuahini S, Alotaibi B, Alkharfy KM. Tocilizumab and Systemic Corticosteroids in the Management of Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;110:320–9.
5. Conti V, Corbi G, Sellitto C, Sabbatino F, Maci C, Bertini N, et al. Effect of tocilizumab in reducing the mortality rate in covid-19 patients: A systematic review with meta-analysis. *J Pers Med*. 2021;11(7):628.
6. Ngamprasertchai T, Kajeekul R, Sivakorn C, Ruenroegnboon N, Luvira V, Siripoon T, et al. Efficacy and safety of immunomodulators in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Ther*. 2021;1–18.
7. Sarfraz A, Sarfraz Z, Sarfraz M, Aftab H, Pervaiz Z. Tocilizumab and COVID-19: a meta-analysis of 2120 patients with severe disease and implications for clinical trial methodologies. *Turkish J Med Sci*. 2021;51(3):890–7.
8. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, Maes B, Bosteels C, Tavernier SJ, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1427–38.
9. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1258–70.
10. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, Chang S-P, Lu L-C, Hsueh P-R. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Sep;56(3):106103. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106103.
11. Berardicurti O, Ruscitti P, Ursini F, D’Andrea S, Ciaffi J, Meliconi R, et al. Mortality in tocilizumab-treated patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(6):1247-54. PMID: 33275094.
12. Zhao J, Cui W, Tian B-P. Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Aug;24(1):524. doi: 10.1186/s13054-020-03224-7.
13. National Institutes of Health. Statement on Tocilizumab. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel’s Statement on the Use of Tocilizumab (and Other Interleukin-6 Inhibitors) for the Treatment of COVID-19 Last Updated: February 3, 2021. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. 2021.
14. Huang E, Jordan SC. Tocilizumab for Covid-19 - The Ongoing Search for Effective Therapies. Vol. 383, *The New England journal of medicine*. 2020. p. 2387-88. doi: 10.1056/NEJMe2032071.
15. World Health Organization; COVID-19 Clinical management: living guidance. WHO. 2021. p. 1–81.
16. Wadaa-Allah A, Emhamed MS, Sadeq MA, Ben Hadj Dahman N, Ullah I, Farrag NS, et al. Efficacy of the current investigational drugs for the treatment of COVID-19: a scoping review. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):318-334. doi: 10.1080/07853890.2021.1875500.
17. 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;doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.019.
18. 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;11(1):8816. doi: 10.1038/s41598-021-88086-x.
19. Mehta M, Purpura LJ, McConville TH, Neidell MJ, Anderson MR, Bernstein EJ, et al. What about tocilizumab? A retrospective study from a NYC Hospital during the COVID-19 outbreak. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249349. doi: 10.1371/journal.pone.0249349.
 20. Rezaei S, Fatemi B, Karimi Majd Z, Minaei H, Peikanpour M, Anjidani N, et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in severe and critical COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 May;17(5):499-511. doi: 10.1080/1744666X.2021.1908128.
 21. Lin W-T, Hung S-H, Lai C-C, Wang C-Y, Chen C-H. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* 2021 Mar;96:107602. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107602.
 22. Tharmarajah E, Buazon A, Patel V, Hannah JR, Adas M, Allen VB, et al. IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: A meta-analysis and meta-regression. *J Infect.* 2021 May;82(5):178-185. doi: 10.1016/j.jinf.2021.03.008.
 23. 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;3:CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881.
 24. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jørgensen CK, Barot E, et al. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS One.* 2021;16(3):e0248132. doi: 10.1371/journal.pone.0248132.
 25. Kashour T, Tleyjeh IM. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis - Author's reply. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2021. p. doi: 10.1016/j.cmi.2021.02.024.
 26. 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;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
 27. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Apr;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
 28. Alunno A, Najm A, Mariette X, De Marco G, Emmel J, Mason L, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Ann Rheum Dis.* 2021 Feb;doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219725.
 29. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax.* 2021 Feb;doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215266.
 30. 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. *F1000Research.* 2021;10:73. doi: 10.12688/f1000research.45046.1.
 31. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, 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 Jan;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84.
 32. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, 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. *Lancet Respir Med.* 2021 May;9(5):511-521. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00081-3.
 33. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. 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;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820.
 34. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, 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.* 2021 Jan;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
35. 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;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
36. Ivan Hariyanto T, Kurniawan A. Tocilizumab administration is associated with the reduction in biomarkers of coronavirus disease 2019 infection. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1832-1836. doi: 10.1002/jmv.26698.
37. Strohhahn GW, Heiss BL, Rouhani SJ, Trujillo JA, Yu J, Kacew AJ, et al. COVIDOSE: A Phase II Clinical Trial of Low-Dose Tocilizumab in the Treatment of Noncritical COVID-19 Pneumonia. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Mar;109(3):688-696. doi: 10.1002/cpt.2117.
38. Zhao M, Lu J, Tang Y, Dai Y, Zhou J, Wu Y. Tocilizumab for treating COVID-19: a systemic review and meta-analysis of retrospective studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 Mar;77(3):311-319. doi: 10.1007/s00228-020-03017-5.
39. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan;133:110825. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110825.
40. Kow CS, Hasan SS. The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 Feb;1-6.
41. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec;383(24):2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
42. Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. Suplemento 1. SECCION V. Versión actual. Vol. 25 (4), *Infectio. scielo.org;* 2021. p. 77-125.
43. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S F-YY. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Version 4.2.0. Last updated, 4/14/2021. *Infectious Diseases Society of America.* 2021. p. 1-143.
44. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Last Updated: April 21, 2021. *COVID-19 Treatment Guidelines.* 2021. p. 1-320.

Tabla de evidencia versión actualizada

Autor (Año)	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados	Conclusión
Alkofide(2021)(4)	RSL y meta-análisis	Revisar sistemáticamente la literatura sobre la asociación entre la combinación de tocilizumab (TCZ) y la terapia con corticosteroides sistémicos (SCT) en los resultados de los pacientes con COVID-19.	# 17 estudios: 13 Observacionales y 4 análisis de subgrupo de ECA N=1833 (727 intervención vs. 1106 grupo control) <i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 60\%$ <i>*Medida de efecto global de mortalidad fue evaluada con un modelo de efectos aleatorios (EA) para estudios observacionales:</i> RR crudo = 0.62, (IC95% 0.42 a 0.91) RR ajustado: 0.58, (IC95% 0.42 a 0.81)	A pesar de que el efecto agrupado sugiere menor riesgo de muerte en pacientes que reciben tocilizumab y corticoides, respecto a pacientes que reciben cuidado estándar, las estimaciones se basaron en estudios observacionales y hubo moderada heterogeneidad entre los estudios primarios incluidos. La certeza de la evidencia de la RSL según AMSTAR-2 fue críticamente baja , que sugiere que ante nuevos resultados el efecto estimado podría cambiar .
Belletti2021(1)	RSL y meta-análisis de ECA	Responder la pregunta ¿deberíamos usar inhibidores de IL-6 para tratar nuestro COVID-19? 19 pacientes?	# 15 ECA incluidos N=9320 Se consideran 11 estudios para el análisis de tocilizumab N=6672 (3547 intervención vs. 3325 grupo control) <i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 0\%$ <i>*Medida de efecto global de mortalidad fue evaluada con un modelo de efectos fijos (EF):</i> RR = 0.88, (IC95% 0.81 a 0.95)	El efecto agrupado sugiere menor riesgo de muerte en pacientes que reciben tocilizumab en comparación con grupo control. Debe tenerse en cuenta que en el análisis de sensibilidad excluyendo el estudio RECOVERY modifico la significancia del tamaño de efecto global estimado. La certeza de la evidencia según AMSTAR-2 fue baja , lo que sugiere que ante nuevos resultados el efecto estimado podría cambiar , aunque los estudios incluidos en general tuvieron buena calidad metodológica.
Conti2021(5)	RSL y meta-análisis	Revisar y evaluar la eficacia de TCZ para reducir la tasa de mortalidad en pacientes con COVID-19.	# 47 estudios (40 observacionales y 7 ECA) N= 14996 N observacionales = 9320 (3085 Tocilizumab vs. 6355 cuidado estándar) N ECA= 5556 (2914 Tocilizumab vs. 2642 cuidado estándar) <i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 31.18\%$ <i>*Medida de efecto global de mortalidad fue evaluada con un modelo de efectos aleatorios (EA).</i> Estimación con ECA: Log OR = 0.06, (IC95% -0.24 a 0.36) Valor p= 0.70 Estimación con Observacionales: Log OR = -0.52, (IC95% -0.82	El efecto agrupado e a partir de ECA no sugiere diferencias entre tocilizumab y cuidado estándar en reducción de muerte, sin embargo, los estudios observacionales sugieren menor riesgo de mortalidad en pacientes que reciben tocilizumab en comparación con cuidado estándar. La certeza de la evidencia según AMSTAR-2 fue críticamente baja , lo que sugiere que ante nuevos resultados el efecto estimado podría cambiar .

			-0.22) Valor p < 0.001	
Lim2022(3)	RSL y meta-análisis	Estimar la eficacia de tocilizumab y los corticosteroides particularmente dexametasona y metilprednisolona e identificar posibles determinantes de su eficacia.	<p>Tocilizumab # 22 estudios N=8326 (4008 intervención vs. 4318 control)</p> <p><i>*Medida de efecto global de mortalidad fue evaluada con un modelo de efectos aleatorios (EA).</i> <i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 66\%$ Valor p < 0.01 OR = 0.63, (IC95% 0.44 – 0.88)</p> <p>Tocilizumab y corticoesteroides. # 37 estudios (13 ECA y 24 estudios casos y controles) N=18702 <i>*Medida de efecto global de mortalidad fue evaluada con un modelo de efectos aleatorios (EA).</i></p> <p>N ECA= 13432 (5696 intervención vs. 7736 controles) <i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 79\%$ Valor p < 0.01 Estimación con ECA: OR = 0.71, (IC95 % 0.55 – 0.92)</p> <p>N Casos-contróles= 5270 (2035 intervención vs. 3235 controles) <i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 76\%$ Valor p < 0.01 Estimación Casos y controles: OR = 0.52, (IC95 % 0.36 – 0.75)</p>	<p>A pesar de que el tamaño de efecto estimado es significativo en la reducción de mortalidad con la intervención con tocilizumab en monoterapia en comparación con el control, esta estimación no se considera correcta considerando que combino estudios ECA y casos y controles en la estimación.</p> <p>La combinación de tocilizumab con corticoesteroides redujo la mortalidad en comparación con el control, tanto en el análisis de ECA como en el de casos y controles.</p> <p>La certeza de la evidencia según AMSTAR-2 fue críticamente baja, lo que sugiere que ante nuevos resultados el efecto estimado podría cambiar.</p>
Ngamprasertchai2021(6)	RSL y meta-análisis de ECA (meta-análisis directo y en red)	Sintetizar las posibles comparaciones por pares a través de múltiples tratamientos entre o dentro de grupos de inmunomoduladores a través de comparaciones directas con comparadores comunes. La eficacia y se estimó la seguridad de los tratamientos y clasificado en consecuencia.	<p># 26 ECA Análisis Tocilizumab: # 8 ECA N = 5735 (3005 intervención vs. 2730 control)</p> <p><i>*Medida de efecto sobre mortalidad fue evaluada con un modelo de efectos fijos (EF).</i></p> <p><i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 11.73\%$ RR 0.95, (IC95% 0.80–1.13) Análisis antagonistas de interleucina: #10 ECA N= 6265 (3396 intervención vs.</p>	<p>No se encontró diferencias en la reducción de muerte entre tocilizumab y control, tampoco entre los antagonistas de interleucina y control. La mayoría de los estudios incluidos tenían moderado o alto riesgo de sesgo debido a limitaciones en la aleatorización y datos faltantes. La certeza de la evidencia según AMSTAR-2 fue críticamente baja, lo que sugiere que ante nuevos resultados el efecto estimado podría cambiar.</p>

			2869 control) <i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 6.99\%$ RR 0.94, (IC95% 0.82–1.08)	
Peng2022(2)	RSL y meta-análisis	Explorar y resumir la asociación entre el tratamiento con tocilizumab y los resultados clínicos en COVID-19 Pacientes.	# 10 ECA N = 6520 (3378 intervención vs. 3142 control) <i>*Medida de efecto global de mortalidad fue evaluada con un modelo de efectos fijos (EF).</i> <i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 28\%$ RR = 0.89 (0.82 – 0.96)	No hubo diferencias entre tocilizumab y el cuidado estándar en la reducción de mortalidad. El efecto se mantiene en los estudios revisados por pares. Al incluir el estudio RECOVERY no revisado por pares se logra la significancia. La certeza de evidencia según AMSTAR-2 fue críticamente baja , lo que sugiere que ante nuevos resultados el efecto estimado podría cambiar.
			Análisis estudios revisados por pares: #9 ECA N= 2404 (1356 intervención vs. 1048 control) <i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 36\%$ RR = 0.87, (IC95% 0.73–1.04)	
			Análisis estudio NO revisado por pares: #1 ECA N= 4116 (2022 intervención vs. 2094 control) RR = 0.89, (IC95% 0.81–0.97)	
Sarfraz2021(7)	Meta-análisis	Determinar si el tocilizumab reduce el riesgo de mortalidad.	# 13 estudios N = 2120 pacientes (674 intervención vs. 1446 control) <i>*Medida de efecto global de mortalidad fue evaluada con un modelo de efectos aleatorios (EA).</i> <i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 55\%$ OR = 0.42, (IC95% 0.26–0.69)	A pesar de que el tamaño de efecto estimado es significativo en la reducción de mortalidad con la intervención con tocilizumab en comparación con el control, esta estimación no se considera correcta considerando que combino diferentes tipos de estudios. La certeza de evidencia según AMSTAR-2 fue críticamente baja , lo que sugiere que ante nuevos resultados el efecto estimado podría cambiar.
Declercq2021(8)	ECA factorial, multicéntrico o NCT04330638	Estudiar si el bloqueo de la vía de la IL-6 (con anticuerpo tocilizumab dirigido contra IL-6R o siltuximab anticuerpo dirigido contra IL-6) o la vía IL-1 (con el antagonista de IL-1R recombinante anakinra) acortó el tiempo hasta la mejoría clínica en pacientes con COVID-19, insuficiencia respiratoria hipóxica y signos de SRC sistémico.	N = 342 pacientes Para el grupo de bloqueo de IL-6, la mediana de tiempo estimada hasta la mejoría clínica fue de 11 días (IC del 95 %: 10–16) versus 12 días (11–16) en el grupo sin bloqueo de IL-6 (HR 1:00, IC95% 0.78–1.29). El 12% de los pacientes recibieron tocilizumab fallecieron. No hubo diferencias significativas respecto a los grupos de comparación.	No hubo diferencias para el tiempo de mejoría entre los grupos de comparación. Tampoco para la mortalidad en el grupo de Tocilizumab respecto a los comparadores. La calidad de la evidencia según RoB, indica alto riesgo de sesgo , debido a limitaciones en el enmascaramiento de las intervenciones, al cegamiento del paciente, personal de salud e investigadores, así como al cambio de cuidado estándar en el curso de la pandemia, que paso del uso de antiviral a corticoesteroides. Se asumió que no hay interacción entre inhibidores de IL-1 e IL-6.

Rosas2021(9)	ECA multicéntrico o REMDACTA NCT0440926 2)	Evaluar si tocilizumab más remdesivir proporciona un mayor beneficio que remdesivir solo en pacientes con neumonía grave por COVID-19.	<p>N= 640 pacientes (430 intervención vs. 210 control)</p> <p>El tiempo medio desde la aleatorización hasta el alta hospitalaria HR = 0.97 (IC95%: 0.78–1.19)</p> <p>Pacientes en la categoría ordinal 5 al inicio del estudio HR =0.36 (IC95 % 0.14–0.91)</p> <p>Tiempo hasta ventilación mecánica o muerte hasta el día 28, días HR = 0.98 (0.72–1.34)</p> <p>Seguridad ≥ 1 evento adverso 74.6% en tocilizumab + remdesivir y 69% en el brazo de placebo + remdesivir.</p>	<p>No hubo diferencias en los desenlaces evaluados. La aleatorización tuvo algunas limitaciones evidenciadas en mayor cantidad de pacientes de 65 años, requerimiento de ventilación mecánica, y menor uso de corticoesteroides en el brazo de tocilizumab + remdesivir.</p> <p>Se permitieron los corticosteroides sistémicos para el tratamiento de la neumonía por COVID-19. Hubo modificación del protocolo en criterios de inclusión y desenlace primario.</p> <p>El riesgo de sesgo del ECA fue alto considerando ausencia de cegamiento del analista, falta de claridad en el manejo de datos ausentes y desviación del protocolo.</p>
--------------	--	--	---	---

Tabla de evidencia versión previa

Autor (Año)	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados	Conclusión
Lan [2020] (10)	Meta-Análisis	Investigar el impacto de tocilizumab en la mortalidad de pacientes con COVID-19.	<p># 7 estudios observacionales retrospectivos N=592 pacientes (240 con tocilizumab vs. 352 grupo control) <i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 86\%$ <i>Medida de efecto global (mortalidad) fue evaluada con un modelo de efectos aleatorios (EA)</i> $RR= 1,51$ (IC95% 0,33-6,78) $p\text{-valor}= 0,59$</p>	<p>Los criterios de inclusión y características de los pacientes, así como los criterios de gravedad de la enfermedad en los estudios, tiempo de seguimiento hasta la aparición del desenlace principal y los grupos de control no se emparejaron en varios estudios incluidos.</p> <p>En conclusión y con base en evidencia de baja calidad, el tocilizumab NO proporciona beneficio alguno adicional para los pacientes con COVID-19 grave. Se desconocen entre otros muchos aspectos como las indicaciones precisas del medicamento, el momento adecuado de prescripción, la dosis y el régimen de tocilizumab, y el riesgo de efectos adversos siguen sin estar claros. Por lo tanto no se recomienda su uso.</p>
Berardicurti [2020] (11)	Meta-Análisis	Realizar una revisión sistemática de la literatura con meta-análisis de estudios observacionales para determinar el resultado en pacientes de COVID-19 tratados con TCZ en términos de tasa de mortalidad y factores de riesgo relacionados	<p># 22 estudios observacionales N=1.929 total de pacientes (incluidas estudios de serie de caso) en el M-A No muestran la evaluación de sesgo 64% de los estudios fueron calificados como de "pobre/regular calidad" con la escala de evaluación propuesta por NIH. (Tabla 1) <i>Prueba de heterogeneidad</i></p>	<p>"Observamos una reducción en las probabilidades de mortalidad en los pacientes tratados con TCZ en comparación con los tratados con otras terapias".</p> <p>El riesgo de mortalidad presentado como un Odds Ratio (OR) en este estudio es una medida de asociación plausible en estudios observacionales, con alto riesgo de sesgo por la naturaleza del diseño de los estudios incluidos. Aunque se calcula en el marco de una Meta-Regresión, no reemplaza el valor e interpretación clínica de la</p>

			<p>$I^2 = 68\%$ Medida de efecto global (mortalidad) fue evaluada con una meta-regresión con efectos aleatorios, la cual intenta explicar la heterogeneidad de los efectos de las intervenciones entre los estudios con covariables a nivel estudio y así resumir la medida de efecto en un solo meta-regresor. $OR=0,47$ (IC95% 0,22-0,98) $p=0.004$</p>	<p>verdadera incidencia de riesgo (RR / HR) que se utiliza para determinar la medición de un efecto real o efectividad entre dos intervenciones, por lo cual, carece de validez metodológica y limita la posibilidad de incorporar la conclusión como recomendación en el escenario de la práctica clínica dado que se presenta una conclusión sesgada hacia un posible efecto benéfico del TCZ basado en estudios observacionales de muy baja calidad como bien dejan ver los autores en la tabla 1. Por lo tanto la conclusión es sesgada y pobremente respaldada por el análisis efectuado. No hay evidencia con este estudio de que exista un verdadero efecto del TCZ en pacientes con diferentes niveles de gravedad por Covid-19 según los estudios incluidos.</p>
<p>Zhao [2020] (12)</p>	<p>Meta-Análisis</p>	<p>Aclarar los efectos adicionales del TCZ en pacientes con Covid-19</p>	<p># 9 estudios observacionales + 1 RCT N= 1.675 total de pacientes 675 con tocilizumab vs 1000 pacientes atención estándar (hidroxicloroquina, lopinavir / ritonavir, remdesivir, azitromicina, heparina de bajo peso y / o metilprednisolona, entre otros) <i>Prueba de heterogeneidad</i> $I^2 = 74\%$ Medida de efecto global (mortalidad), evaluada con una regresión de efectos fijos (Pondera la medida de efectos asumiendo que no hay heterogeneidad en varianzas) lo cual es claramente contradictorio al evaluar la I^2 de los estudios observacionales. $OR= 0,47$ (IC95% 0,36-0,60) $p=0,000$.</p>	<p><i>“En resumen, este es el primer meta-análisis que demuestra la eficacia del tratamiento con tocilizumab en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos”.</i></p> <p>El meta-análisis tuvo varias limitaciones, especialmente en que los estudios incluidos fueron estudios observacionales retrospectivos de casos, lo que resultó en una calidad deficiente de los estudios incluidos.</p> <p>Los estudios observacionales, aunque se resuman en un meta-análisis, no dejan de ser observacionales, ni cambian su limitación para dar conclusiones de eficacia, seguridad y efectividad. No son estudios de intervención</p> <p>Se identificó en los estudios primarios incluidos en el meta-análisis escasa uniformidad en los criterios clave como el diagnóstico para el COVID19 grave, heterogeneidad en la población incluida en los estudios y diferencias en la definición y medición de desenlaces, al igual que uso concomitante de corticoides lo que puede confundir el efecto de antiinflamatorio del TCZ.</p> <p>La mejor estrategia para modelar los efectos de una intervención es utilizar un modelo de efectos aleatorios. Es una medida más robusta y menos sesgada dentro de las limitaciones del análisis y debió ser presentada por los autores. Postular en las conclusiones que se <i>“demostró con este estudio algo”</i> es un error metodológico y falta de precisión en el uso de los términos. También es necesario recordar que no basta con que un p-valor sea significativo per-se para asumir que una conclusión es relevante y aplicable a la práctica clínica.</p> <p>Los OR son una medida para reportar asociación, no una medida para reportar efecto causal o terapéutico.</p>

				No hay evidencia con este estudio de que exista un verdadero efecto del TCZ en pacientes con diferentes niveles de gravedad por Covid-19 según los estudios incluidos.
NIH [2021] (13)	Statement on Tocilizumab	Declaración del Panel de Pautas de Tratamiento de COVID-19 sobre el uso de tocilizumab (y otros inhibidores de la interleucina-6) para el tratamiento de COVID-19	NA	Su uso en pacientes con Covid-19 no está recomendado.
Huang [2020] (14)	Editorial	Resumir los resultados de los RCT y estudios de vida real que se conocen a la fecha con la administración de TCZ	NA	Los datos que se tienen hasta la fecha con tocilizumab se resumen en que los efectos del tratamiento son muy variables. Pero es posible que existan subgrupos de pacientes en los que resulte más útil su administración. Esto puede incluir a los que están más gravemente enfermos, como se informó recientemente el preprint del estudio REMAP-CAP-IL-6 el cual todavía no ha sido evaluado por pares académicos ni publicado, razón por la cual no cambia la recomendación general del NIH, la FDA y la OMS de no usar este medicamento en pacientes con Covid-19 (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2.full.pdf)
WHO [2021] (15)	COVID-19 Clinical management		NA	El TCZ no está recomendado por la OMS en la guía de manejo clínico de pacientes con COVID-19. Actualizada el 25 de enero de 2021.
Wadaa [2021](16)	Scoping Review	Evaluar y discutir diferentes líneas de tratamiento de COVID-19 para todas las edades y resumir la evidencia de estudios publicados sobre la seguridad y eficacia de estos tratamientos en investigación.	# 2699 estudios incluidos Solamente #=13 estudios proporcionaron evidencia de calidad. Solamente un estudio observacional (n=15) con TCZ fue incluido en la revisión. Pacientes COVID-19, hospitalizados 62-80 años dosis 80 a 600 mg/d. durante 1 a 7 días, y manejo estándar con metilprednisolona	Datos de muy baja calidad. Se observan los efectos del corticoide. No hay dosis clara de TCZ ni su duración. No se mencionan aspectos de seguridad con el tratamiento. Se insinúa como posible terapia complementaria en tormenta de citosinas.
Tleyjeh [2021](17)	Systematic Review and meta-analysis	Actualizar los datos de una revisión sistemática viva de la literatura sobre la eficacia y toxicidad del antagonista del receptor de IL-6; TCZ, en pacientes con COVID-19	#1600 estudios incluidos inicialmente # 8 RCT incluido en el análisis final Incluyeron COVID-19 moderado, severo, severo/crítico. Marcadores positivos de respuesta inflamatoria y dos grupos adicionales definidos con y sin progresión de la enfermedad 3267 pacientes con TCZ 3044 pacientes control Todos los grupos recibieron esteroides de manera proporcional y equivalente con variación del 4 al 82%.	La evidencia acumulada de alta certeza muestra que TCZ combinado con corticoides: reduce el riesgo de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados al día 28/30 con COVID-19 grave. La evidencia de certeza moderada muestra que el TCZ reduce el riesgo de resultados compuestos desfavorables La evidencia acumulada de alta certeza muestra que TCZ combinado con corticoides reduce apenas un 9% la mortalidad a 28/30 días en pacientes con COVID-19 grave. Sin significancia estadística en la estimación. También reduce 33% el riesgo de infecciones secundarias en pacientes hospitalizados con COVID-19, aunque sin significancia estadística en la estimación y elevada heterogeneidad de los RCT

			<p>Medida de efecto: TCZ en la mortalidad a 28 a 30 días en RCT RR (MH efectos aleatorios)=0,91[0,78-1,07] p-valor= 0,26 I²= 25%</p> <p>Medida de efecto: TCZ en la probabilidad de necesitar ventilación mecánica RR (MH efectos aleatorios)=0,84 [0,76-0,93] p-valor= 0,0005 I²=2%</p> <p>Medida de efecto: TCZ en la probabilidad de presentar resultados compuestos (muerte o necesidad de VM o seguir hospitalizado al día 28/30 o necesitar ingreso a UCI, o requerir terapia ECMO). RR (MH efectos aleatorios)=0,82 [0,76-0,90] p-valor= 0,0001 I²=3%</p> <p>Medida de efecto: TCZ en la probabilidad de presentar infecciones al día 28/30 RR (MH efectos aleatorios)=0,67 [0,45-0,99] p-valor= 0,05 I²=45%</p>	<p>incluidos. RCT-TCZ-COVID19 NCT04346355. CORIMUNOTOCI NCT04331808. BACC Bay Tocilizumab Trial NCT04356937 COVACTA NCT04320615 EMPACTA NCT04372186 REMAP-CAP NCT02735707 TOCIBRAS NCT04403685 RECOVERY NCT04381936</p> <p>Varios de estos estudios son de etiqueta abierta (open-label) lo que incrementa el sesgo de detección y evaluaciones más exhaustivas en los pacientes tratados con la intervención de interés (TCZ). La única medida descrita para el control de estos sesgos en los estudios incluidos fue el análisis multivariado.</p>
Rashad [2021](18)	RCT	El objetivo principal es estudiar la supervivencia de los pacientes después del tratamiento con (TCZ) o dexametasona en pacientes críticos con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos (UCI)	<p>N=109 pacientes COVID-19 críticamente enfermos y manejo en UCI TCZ (n= 46): 4 mg/kg/dosis en 100 cc de SSN durante una hora, repetir después de 24 h, Dexametasona (n=63): 4 mg/kg/d infusión por 3d y mantenimiento 8 mg/d por 10d</p> <p>Medida de efecto: supervivencia a 14 días KM: Mayor supervivencia en grupo Dexametasona comparado con TCZ (P= 0,002)</p>	<p>La dexametasona mostró una mejor supervivencia en COVID-19 grave en comparación con TCZ. Los pacientes con TCZ mostraron mayor riesgo de mortalidad en pacientes con covid-19 severo en UCI en los siguientes predictores independientes: El análisis de regresión de Cox mostró que, la terapia TCZ (HR= 2,162, IC del 95%, 1,144-4,087, p<0,0001) en comparación con el grupo de Dexametasona, mayor proporción de neutrófilos/linfocitos (HR = 2,40, IC, 1,351-4,185, p = 0,003) , PaO₂ / FiO₂ más baja, 2 días después del tratamiento, (HR = 1,147, IC del 95%, 1,002-1,624, p<0,0001) predijeron de forma independiente una mayor probabilidad de mortalidad.</p>
Metha [2021](19)	Cohorte	Comparar si los pacientes tratados con TCZ tienen una mejora significativa en el estado respiratorio y una mayor probabilidad de estar libre de ventilador y mejor supervivencia, en comparación con los	<p>N= 107 pacientes intubados TCZ (n= 33) 4mg/kg Control o manejo estándar (n=74)</p> <p>No hubo diferencia en la supervivencia sin ventilador el día 14 (OR 1,05; IC del 95%:</p>	<p>No hubo evidencia para apoyar una mejoría en la hipoxemia o la supervivencia sin ventilador con el uso de TCZ (400 mg en ausencia de corticosteroides. No se observó un aumento de las infecciones bacterianas secundarias en el grupo que recibió TCZ.</p> <p>Dentro de las limitaciones reconocidas por los</p>

		<p>controles emparejados al día 14 y 28. Evaluar si el uso de TCZ se asociaría con un aumento de las infecciones bacterianas y fúngicas y perforación gastrointestinal</p>	<p>0,26–4,23; p = 0,95) o el día 28 (OR 0,57; IC del 95%, 0,14-2,33; p = 0,44).</p>	<p>autores se encuentra:</p> <p>Se excluyó a los pacientes que recibían corticosteroides, lo que nos permitió evaluar el efecto del bloqueo del receptor de IL-6 solo en el curso de COVID-19. Si bien consideramos esto como una fortaleza del estudio, esta exclusión limitó el tamaño de nuestra muestra y poder para detectar diferencias significativas.</p> <p>Otras limitaciones incluyeron la variación en la dosis y el momento de la administración de los medicamentos durante el transcurso del estudio y un período de seguimiento relativamente corto (28 días)</p>
Rezaei [2021](20)	Systematic review and meta-analysis	<p>El objetivo de este meta-análisis fue combinar los resultados de estudios clínicos de diferentes diseños para investigar la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave a crítico.</p>	<p>#1224 estudios incluidos inicialmente # 73 incluidos en el análisis final (45 estudios comparativos, 4 RCT, 25 cohortes, 16 casos y controles y 28 de un solo brazo)</p> <p>Medida de efecto: TCZ en la probabilidad de mortalidad 28/30 d RR (MH efectos aleatorios)=0,76 [0,65-0,89] p-valor= 0,000 I²=75,7%</p> <p>Medida de efecto: TCZ en la probabilidad de mejoría clínica 28/30 d RR (MH efectos aleatorios)=1,19 [1,0-1,42] p-valor= 0,09 I²=46,8%</p> <p>Medida de efecto: TCZ en la probabilidad de requerir intubación RR (MH efectos aleatorios)=0,48 [0,24-0,97] p-valor= 0,000 I²=74,5%</p> <p>Medida de efecto: TCZ en la probabilidad de reducir la estancia hospitalaria RR (MH efectos aleatorios) =0,10 [-0,38 a 0,58] p-valor= 0,000 I²=94,4%</p> <p>Medida de efecto: TCZ en la probabilidad de egreso hospitalario antes del día 14 RR (MH efectos aleatorios) =1,09 [0,88-1,35]</p>	<p>El tocilizumab puede mejorar los resultados clínicos y reducir las tasas de mortalidad en pacientes con COVID-19 de grave a crítico. Todavía se necesitan ensayos controlados aleatorios a gran escala para mejorar el poder estadístico del metanálisis dado que muchas de las estimaciones de efecto no cuentan con poder estadístico en sus conclusiones</p> <p>En la meta-regresión, no encontramos asociación entre el RR de mortalidad entre TCZ y los pacientes control y las variables independientes de sexo, edad, diseño del estudio y estadio de la enfermedad (P> 0,05).</p> <p>Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra:</p> <p>No pudimos realizar el metanálisis basado únicamente en los ECA publicados.</p> <p>Los cuatro ECA carecían de poder estadístico adecuado para detectar cualquier impacto significativo del tocilizumab sobre las tasas de mortalidad y su RR agrupado tenía un IC del 95% muy amplio y se recurrió a incluir estudios observacionales para tratar de incrementar el poder del estudio.</p>

			p-valor= 0,000 I ² =79,6%	
Lin [2021](21)	Systematic review and meta-analysis	Esta revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECA) tuvo como objetivo investigar la eficacia clínica y la seguridad de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19.	<p>#697 estudios incluidos inicialmente # 8 RCT incluido en el análisis final</p> <p>Tiempo promedio desde el inicio de síntomas hasta la randomización 10 días Todos los estudios incluían pacientes multimorbidos (HTA, DM, EPOC) La mediana de edad 61 años y pacientes con mediana de IMC > 29,9 En el manejo estándar se incluía tratamiento con medicamentos antivirales (Lopinavir/Ritonavir), suero convaleciente, azitromicina e hidroxicloriquina).</p> <p>Medida de efecto: riesgo de mortalidad a 28 días entre TCZ y grupo control RR (MH efectos aleatorios) =0,92 [0,66-1,28] p-valor= 0,01 I²=62%</p> <p>Riesgo de presentar eventos adversos entre TCZ y grupo control OR= 1,03; IC95%, 0,71-1,49; I² = 43 EA graves: OR= 0,86; IC95%, 0,67-1,12; I² =0 Infección OR= 0,87; IC95% 0,63-1,20; I² = 0).</p>	<p>El tocilizumab no proporciona un beneficio de supervivencia para los pacientes hospitalizados con COVID-19, pero puede ayudar a reducir el riesgo de VM e ingreso en la UCI. La disminución del riesgo de mortalidad es <8% pero la estimación carece de poder estadístico. Los autores describen que el TCZ es un agente seguro al igual que los tratamientos del grupo control en el manejo de pacientes con COVID-19; pero tenga en cuenta que seguro no es lo mismo que efectivo.</p> <p>Dentro de las limitaciones reconocidas por los autores se encuentra: El bajo número de estudios incluidos y el número total de pacientes fue limitado.</p> <p>Se varió el diseño de cada estudio y las poblaciones de pacientes (estudios adaptativos, otros de etiqueta abierta).</p> <p>Algunos hallazgos se asociaron con una alta heterogeneidad.</p> <p>No se pudo evaluar el efecto de tocilizumab sobre el tiempo hasta la mejoría clínica.</p> <p>Se omitió el análisis de sensibilidad y el análisis de subgrupos para determinar si hay algunos tipos de casos de COVID-19 que responden bien al tocilizumab.</p> <p>Dentro de los estudios incluidos están los RCT: RECOVERY y REMAP-CAP</p>
Tharmarajah [2021](22)	Meta-analysis and meta-regression	Evaluar el impacto de la inhibición de IL-6 sobre la mortalidad por COVID-19, utilizando la meta-regresión para explorar las diferencias en los resultados	<p>#2061 estudios incluidos inicialmente # 9 RCT incluido en el análisis final</p> <p>Medida de efecto: riesgo de mortalidad a 28 días entre TCZ y grupo control RR (MH efectos aleatorios) =0,90 [0,81-0,99] p-valor= No reportado I²=0%</p>	<p>Esta revisión sistemática y metanálisis actualizados respaldan el uso de la inhibición de IL-6 para el tratamiento de la enfermedad COVID-19 hospitalizada grave (disminución del riesgo de mortalidad 10%). No se realizó análisis de sensibilidad ni análisis de subgrupos para identificar en que grupos reside el beneficio. Tampoco se hace una diferencia entre TCZ o Sarilumab en dosis y frecuencia de administración</p> <p>Los hallazgos están fuertemente ponderados por los resultados de un único gran estudio realizado en el Reino Unido (RECOVERY 77%), aunque los resultados de todos los estudios son “consistentes” con la estimación del efecto general.</p> <p>Los beneficios de la inhibición de IL-6 a medio y largo plazo siguen siendo desconocidos, así como</p>

la eficacia de la terapia cuando se instituye en países de ingresos bajos o medios, donde el estándar de atención puede diferir de la proporcionada en los ensayos clínicos. Por ejemplo, la inhibición de IL-6 tiene el potencial de reactivar la tuberculosis latente o la hepatitis viral; en países con una alta prevalencia de antecedentes de estas infecciones, el riesgo-beneficio puede diferir.

Dentro de las limitaciones reconocidas por los autores se encuentra:

Pequeño tamaño de la muestra en la mayoría de estudios.

El estudio "TOCIBRAS", un estudio brasileño se detuvo prematuramente debido a preocupaciones de una mayor mortalidad en el grupo de tocilizumab, tenía una medida de efecto con un IC95% que incluía los valores reportados por RECOVERY. Esto resalta lo difíciles que pueden ser las decisiones para los comités de ética y monitoreo de datos que brindan supervisión del ensayo cuando se enfrentan a resultados provisionales en un número reducido de participantes y, por lo tanto, a una alta incertidumbre en las estimaciones de los parámetros.

También existen diferencias entre los estudios en la definición de estándar de atención. RECOVERY exploró el impacto del uso de corticoides de fondo y no observó diferencias en los beneficios de la inhibición de IL-6. Sin embargo, no se disponía de datos suficientes para examinar el impacto de la coadministración de remdesivir, otro tratamiento que está disponible como estándar de atención en algunos países.

Ghosh [2021](23)	Revisión sistemática de Cochrane	Evaluar el efecto de los agentes bloqueadores de IL-6 en comparación con la atención estándar sola o con placebo sobre los resultados de eficacia y seguridad en COVID-19.	<p>Desenlace definido en la RS: alta hospitalaria o mejoría en la escala utilizada por los investigadores para evaluar la progresión clínica o la recuperación.</p> <p># 10 RCT incluidos en la RS Comparando TCZ y sarilumab con cuidado estándar. Rango de edad de los pacientes 56-65 años.</p> <p>COVID-19 Moderado y crítico</p> <p>Inclusión de pacientes con IOT al inicio de la aleatorización 56 a 100%</p> <p>La eficacia de TCZ para pacientes con COVID-19</p>	<p>En promedio, el TCZ reduce la mortalidad por todas las causas en el día 28 en comparación con la atención estándar sola o con placebo y probablemente produce un poco menos de eventos adversos graves que la atención estándar sola o placebo. La RS no pudo cuantificar objetivamente este efecto, ni especificar grupos de mayor efecto ni dosis adecuadas del medicamento.</p> <p>Sin embargo, el TCZ probablemente da como resultado poco o ningún aumento en el resultado de mejoría clínica (definida como alta hospitalaria o mejoría medida por escalas definidas por el investigador) en el día 28.</p> <p>El impacto del TCZ sobre otros resultados es incierto o muy incierto.</p>
------------------	----------------------------------	--	--	---

mostró un aumento pequeño o casi nulo en el resultado de la mejoría clínica en el día 28 (RR= 1,06; IC95%: 1,00 a 1,13; I²= 40,9%). Sin embargo, no podemos excluir que algunos subgrupos de pacientes puedan beneficiarse del tratamiento.

Con los datos disponibles, no fue posible explorar la heterogeneidad.

Se necesitan metanálisis de datos de pacientes individuales para poder identificar qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de este tratamiento. La evidencia de un efecto de sarilumab es incierta y no se dispone de evidencia de otros agentes anti-IL6.

No obtuvimos datos para un seguimiento a más largo plazo (≥ 60 días). El efecto de TCZ sobre la proporción de participantes con una puntuación de progresión clínica con la escala de la OMS de nivel 7 o superior es incierto en el día 28 (RR= 0,99; IC95%: 0,56 a 1,74; I²=64,4%;

El TCZ reduce la mortalidad por todas las causas en el día 28 en comparación con la atención estándar sola o placebo (RR= 0,89; IC95%: 0,82 a 0,97; I² = 0,0%)

Hay incertidumbre en torno al efecto del TCZ sobre la mortalidad a ≥ 60 días (RR= 0,86; IC95%: 0,53 a 1,40; I² = 0,0%)

La evidencia de seguridad de TCZ en pacientes con COVID-19 definida como la incidencia de eventos adversos es muy incierta por la heterogeneidad de los estudios pero con reporte de riesgo elevado (RR= 1,23; IC95%: 0,87 a 1,72; I² = 86,4%)

Sarilumab versus atención estándar solo o con placebo Las pruebas son inciertas acerca del efecto del sarilumab sobre la mortalidad por todas las causas en el día 28 (RR= 0,77; IC95%: 0,43 a 1,36) y sobre la mortalidad por todas las causas ≥ 60 días (RR= 1,00; IC95%: 0,50 a 2,0) y eventos adversos graves (RR=1,17; IC95%: 0,77 a 1,77)

Juul [2021](24)	Systematic review and meta-analysis	Evaluar los efectos de todas las intervenciones de tratamiento para los participantes de todos los	En TCZ: # 6 RCT con 1038 pacientes comparando TCZ vs. Cuidado estándar/placebo	Actualmente no existe un tratamiento basado en evidencia para COVID-19. La evidencia de certeza muy baja indica que: TCZ podría reducir el riesgo de eventos adversos graves y ventilación
-----------------	-------------------------------------	--	--	---

		grupos de edad con COVID-19.	Medida de efecto: mortalidad por todas las causas modelo de efectos aleatorios RR= 1,03; IC95%: 0,72 a 1,46 $I^2 = 0,0\%$	mecánica
Kashour [2021](25)	Editorial	NA	NA	El uso de TCZ plantea un mayor riesgo teórico de evolución/mutación del SARS-CoV-2. Los estudios en curso y futuros deberían explorar si TCZ tendría algún impacto en la evolución del SARS-CoV-2.
Rosas [2021](26)	RCT (COVACTA)	Ensayo clínico fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía grave por Covid-19	N=452 pacientes n1=294 TCZ n2=144 placebo La mortalidad al día 28 fue del 19,7% en el grupo de TCZ y del 19,4% en el grupo de placebo (diferencia ponderada, 0,3 puntos porcentuales; IC95%,-7,6 a 8,2; p = 0,94. Pero tocilizumab demostró un tiempo de recuperación más corto y una estancia más corta en la UCI (resultados secundarios).	El uso de TCZ no resultó en un estado clínico significativamente mejor ni en una menor mortalidad que el placebo a los 28 días. Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra: Poder modesto para detectar diferencias en el estado clínico el día 28 (el resultado primario) entre los brazos del estudio Los corticosteroides solo los usaba un subconjunto de pacientes, que incluía más pacientes del grupo de placebo;
Gordon [2021](27)	RCT-Adaptativo (REMAP-CAP)	Investigar la eficacia de TCZ y sarilumab sobre supervivencia en pacientes críticamente enfermos con Covid-19 con neumonía adquirida en la comunidad	N= 803 pacientes n1= 353 TCZ 8 mg/kg n2= 48 Sarilumab 400 mg IV n3= 402 Control 90% recibieron corticoides Desenlace principal: resultado compuesto medido en una escala ordinal que combina la mortalidad hospitalaria (valor asignado: -1) y los días sin soporte de órganos respiratorios o cardiovasculares (soporte en UCI) hasta el día 21. Mortalidad con TCZ HR=1,59 (IC95% 1,24 – 2,05) Mortalidad con Sarilumab HR=1,82 (IC95% 1,22 – 3.38) Mortalidad análisis combinado TCZ + Sarilumab HR= 1,61 (IC95% 1,25 – 2,08) Probabilidad de ingreso a UCI con TCZ HR= 1,42 (IC95% 1,18 – 1,70) Probabilidad de ingreso a UCI con Sarilumab HR= 1,64 (IC95% 1,21 – 2,45)	Entre los pacientes con COVID-19 grave/crítico que recibieron oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva o que recibieron ventilación mecánica y dentro de las 24 horas posteriores al ingreso en la UCI, el grupo de TCZ tuvo una mortalidad más baja y una duración más corta del soporte orgánico en UCI. Este beneficio del tocilizumab puede estar junto con los corticosteroides concomitantes dada la alta tasa de uso de corticosteroides entre los participantes del ensayo (¿interacción positiva?) Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra: Estudio de etiqueta abierta Únicamente el 84.4% de los participantes tenían PCR (+) SARS-CoV-2 Muy pocos pacientes aleatorizados para recibir sarilumab. Información limitada de eventos adversos Baja proporción de participantes de minorías étnicas / raciales Dado que el ensayo tiene un diseño bayesiano, los resultados dependen de un modelo estadístico complejo que puede resultar desconocido para muchos médicos El diseño multifactorial permite evaluar múltiples

				<p>intervenciones tratamiento por tratamiento. Sin embargo, muchas de estas intervenciones continúan, y sus efectos y posibles interacciones no se han informado.</p>
Alunno [2021](28)	Revisión sistemática	Resumir la información disponible sobre la eficacia y seguridad de los agentes inmunomoduladores en la infección por SARS-CoV-2	<p># 60372 artículos identificados #401 artículos incluidos en la revisión # 4 estudios de TCZ</p>	<p>La mortalidad no difirió entre los grupos (TCZ vs Terapia estándar); sin embargo si disminuyo la probabilidad de VMI y VNI, lo que sugiere la inclusión de pacientes menos comprometidos en los estudios.</p> <p>Aunque existe evidencia emergente sobre terapias inmunomoduladoras para el manejo de COVID 19, los datos concluyentes son escasos con algunos datos contradictorios. Dado que los glucocorticoides parecen mejorar la supervivencia en algunos subgrupos de pacientes, se justifica la realización de ECA que comparen glucocorticoides solos versus glucocorticoides más tratamiento con anticitocinas/inmunomoduladores.</p>
Khan [2021](29)	Systematic review and meta-analysis	Evaluamos la efectividad de inhibidores de interleucina específicos para el tratamiento de COVID-19.	<p>#2562 artículos identificados inicialmente #71 artículos incluidos en la síntesis cualitativa # 57 artículos incluidos en la síntesis cuantitativa</p> <p>En los estudios observacionales retrospectivos, TCZ se asoció con resultados menos graves en una escala ordinal OR= 1,34; IC95%: 1,10 a 1,64 I² = 98%</p> <p>Riesgo de mortalidad ajustado en estudios observacionales retrospectivos HR= 0,52; IC 95%: 0,41 a 0,66 I² = 76,6%</p> <p>En los estudios prospectivos, TCZ se asoció con una mejor supervivencia no ajustada RR= 0,83; IC95%: 0,72 a 0,96; I² = 0,0%</p>	<p>En la mayoría de estudios observacionales, el tocilizumab se asoció con un menor riesgo relativo de mortalidad en estudios prospectivos (efectividad no ajustada del 13%), pero los efectos no fueron concluyentes para otros resultados incluyendo entre otros aspectos la alta heterogeneidad de los estudios que resta poder estadístico en las interpretaciones realizadas.</p> <p>La evidencia actual de la eficacia de anakinra, siltuximab o sarilumab en COVID-19 es insuficiente, y se necesitan con urgencia más estudios para obtener resultados concluyentes.</p> <p>Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra:</p> <p>Incluir en el análisis artículos no publicados formalmente o evaluados por pares académicos conocidos como pre-prints</p> <p>Muchos estudios proporcionaron detalles insuficientes de las intervenciones y los resultados que se estaban estudiando o el informe fue inconsistente, con un diseño clave y se omitieron los detalles de los resultados.</p> <p>En esta revisión, destacamos múltiples limitaciones y fuentes considerables de heterogeneidad entre estudios. La mayoría de los estudios incluidos fueron cohortes no aleatorias de tamaño relativamente modesto.</p> <p>Aunque la mayoría de los estudios requirieron insuficiencia respiratoria que requiriera al menos apoyo respiratorio básico, los criterios de los participantes no fueron completamente consistentes entre los estudios.</p> <p>La dosis y la administración de la terapia variaron en muchos de los estudios no aleatorizados, y en</p>

				<p>casi todos los estudios los pacientes estaban tomando medicamentos concomitantes como antivirales, hidroxiclороquina y esteroides con administración a discreción del médico tratante, excluyendo asociaciones causales de inhibidores específicos de IL.</p>
Nugroho [2021](30)	Systematic review and meta-analysis	Investigar los riesgos y beneficios de TCZ e investigar los resultados de diferentes criterios de referencia para la administración de TCZ como tratamiento para pacientes con COVID19 grave y en estado crítico.	<p>#697 artículos identificados # 26 artículos incluidos en la síntesis cuantitativa (#23 estudios observacionales retrospectivos, #1 estudios observacionales prospectivos y #2 RCT)</p> <p>Medida de efecto: riesgo de mortalidad por todas las causas a 28 días entre terapia estándar vs TCZ RR (MH efectos aleatorios) =1,65 [1,37-2,00] p-valor= 0,0000 I²=70%</p> <p>Medida de efecto: riesgo de mortalidad por todas las causas a 28 días entre terapia estándar vs TCZ en pacientes con PCR> 100 mg/L RR (MH efectos aleatorios) =1,78 [1,35-2,34] p-valor= 0,0000 I²=64%</p> <p>Medida de efecto: riesgo de mortalidad por todas las causas a 28 días entre terapia estándar vs TCZ en pacientes con PaO₂:FiO₂ 200-300 mmHg RR (MH efectos aleatorios) =1,46 [1,29-1,65] p-valor= 0,86 I²=0%</p> <p>Medida de efecto: riesgo de mortalidad por todas las causas a 28 días entre terapia estándar vs TCZ en pacientes con PaO₂:FiO₂ <200 mmHg RR (MH efectos aleatorios) =1,84 [1,35-2,50] p-valor= 0,000 I²=81%</p>	<p>Este metanálisis demostró que TCZ tiene un efecto positivo sobre la mortalidad por todas las causas. Debe administrarse con precaución para obtener resultados óptimos y adaptarse a los criterios de elegibilidad del paciente.</p> <p>Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra:</p> <p>No realizamos los resultados del análisis de subgrupos de acuerdo con la dosis y la vía de administración de tocilizumab y no analizamos los resultados secundarios después del tratamiento con tocilizumab, como infecciones bacterianas o fúngicas, eventos trombóticos, hemorragias graves o necesidad de tratamiento invasivo y requisito de ventilación mecánica.</p> <p>Los resultados de nuestro estudio deben usarse con cuidado porque la mayoría de los estudios incluidos fueron retrospectivos y solo dos fueron ensayos clínicos aleatorizados, ya que ha sido difícil realizar un ensayo aleatorizado durante esta pandemia. Es difícil atribuir un “efecto causal o demostrativo” a un análisis basado 92% en estudios descriptivos</p>
Veiga [2021](31)	RCT (TOCIBRAS)	Determinar si tocilizumab mejora los resultados clínicos en pacientes con enfermedad grave o crítica por coronavirus 2019 (covid-19)	<p>N=129 n1=65 TCZ n2=64 Control/tratamiento estándar</p> <p>No hubo evidencia de una diferencia de tratamiento en el</p>	<p>En pacientes con covid-19 grave o crítico, tocilizumab más atención estándar No fue superior a la atención estándar sola para mejorar los resultados clínicos a los 15 días y podría aumentar la mortalidad.</p> <p>En esta población de estudio, TCZ no demostró</p>

resultado primario (estado clínico a los 15 días por categoría de escala ordinal): el 28% de los participantes en el brazo de tocilizumab versus el 20% en el brazo de SOC habían muerto o habían recibido ventilación mecánica el día 15
 OR= 1,54; IC95%, 0,66–3,66
 p = 0,32

Riesgo de muerte en el grupo de TCZ el día 15: (16,9% en el brazo de tocilizumab frente al 3,1% del brazo de tratamiento estándar)
 OR= 6,42; IC95% 1,59 - 43,2

ningún beneficio con respecto a la ventilación mecánica o la muerte en el día 15 o resultados secundarios relevantes.

Hubo más muertes el día 15 en el brazo de TCZ que en el brazo de cuidado estándar

El comité de seguimiento de datos recomendó **detener el ensayo** antes de tiempo, después de que se inscribieran 129 pacientes, debido a un mayor número de muertes a los 15 días en el grupo de tocilizumab.

Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra:

Estudio de etiqueta abierta

Tamaño de muestra relativamente pequeño

El estudio se detuvo temprano durante la primera revisión intermedia (Análisis interino) debido al mayor riesgo de muerte en el día 15 en el brazo TCZ

En conclusión, nuestro estudio no respalda el uso rutinario de tocilizumab en adultos con COVID-19. Sin embargo, podría tener un papel en pacientes con COVID-19 grave que debería definirse con más detalle.

Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra:

Estudio de etiqueta abierta

Poca potencia o poder estadístico

Dosis de tocilizumab más baja que en otros ensayos

La mayoría de los pacientes recibieron corticosteroides concomitantes durante el ensayo y aproximadamente la mitad recibió terapia antiviral con remdesivir.

El tamaño de la muestra se decidió sobre la base de un supuesto de mejora significativa a pesar de la ausencia de tal hallazgo en la literatura, **y el estudio no tenía el poder estadístico suficiente** para detectar una pequeña diferencia a pesar del tamaño de muestra relativamente grande.

Los criterios clínicos (es decir, definiciones) para la enfermedad moderada y grave podrían haber sido influenciados por la subjetividad.

Soin [2021](32)	RCT (COVINTOC)	Investigar si el tratamiento con TCZ podría prevenir la progresión de COVID-19 en el primer ensayo controlado aleatorio multicéntrico de TCZ realizado en su totalidad en un país de ingresos medianos bajos (India).	<p>N= 179 n1= 91 TCZ (6 mg/kg - dosis máxima 480 mg). segunda dosis permitida si no hay mejoría o empeoramiento de los síntomas clínicos en los próximos 7 días n2= 88 Cuidado estándar</p>	<p>En conclusión, nuestro estudio no respalda el uso rutinario de tocilizumab en adultos con COVID-19. Sin embargo, podría tener un papel en pacientes con COVID-19 grave que debería definirse con más detalle.</p> <p>Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra:</p> <p>Estudio de etiqueta abierta</p> <p>Poca potencia o poder estadístico</p> <p>Dosis de tocilizumab más baja que en otros ensayos</p> <p>La mayoría de los pacientes recibieron corticosteroides concomitantes durante el ensayo y aproximadamente la mitad recibió terapia antiviral con remdesivir.</p> <p>El tamaño de la muestra se decidió sobre la base de un supuesto de mejora significativa a pesar de la ausencia de tal hallazgo en la literatura, y el estudio no tenía el poder estadístico suficiente para detectar una pequeña diferencia a pesar del tamaño de muestra relativamente grande.</p> <p>Los criterios clínicos (es decir, definiciones) para la enfermedad moderada y grave podrían haber sido influenciados por la subjetividad.</p>
			<p>Medida de efecto: proporción de pacientes con progresión de la enfermedad a día 14 (moderado a severo; severo a muerte) TCZ= 8,8% Cuidado estándar= 12,5% Diferencia: -3,71 (IC95% -18,23 - 11,19) p=0,42</p>	
			<p>Medida de efecto: proporción de pacientes con progresión de la enfermedad a día 28 (moderado a severo; severo a muerte) TCZ=12,1% Cuidado estándar=18,2% Diferencia: -6,09 (IC95% - 20,73 - 8,79), p=0,25</p>	
			<p>Se informaron eventos adversos graves en el 20% de los pacientes en el grupo de TCZ y 17% en el grupo de cuidado estándar.</p>	
			<p>Diferencia en proporción de mortalidad</p>	

			<p>Día 7= -0,1 (-4,4 - 4,3), p=0,97 Día 14= -1,4 (-10,0 - 7,2); p=0,74 Día 21= -4,9 (-14,9 - 5,1); p=0,33 Día 28= -5,7 (-11,4 - -0,0); p=0,05</p>	
Hermine [2021](33)	RCT	Determinar si el tocilizumab (TCZ) mejora los resultados de los pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 de moderada a grave.	<p>N=130 n1=63 TCZ (8 mg/kg, IV más atención habitual el día 1 y el día 3 si está clínicamente indicado) n2=67 cuidado estándar</p> <p>El resultado primarios fue la puntuación superiores a 5 en la escala de progresión clínica de 10 puntos de la OMS y la supervivencia sin necesidad de ventilación (incluida VNI) el día 14.</p>	<p>En este ensayo clínico aleatorizado de pacientes con COVID-19 y neumonía que requirieron soporte de oxígeno pero no ingresaron en la unidad de cuidados intensivos, TCZ no redujo las puntuaciones de la OMS-CPS por debajo de 5 en el día 4, pero podría haber reducido el riesgo de VNI, VM, o muerte el día 14. No se encontraron diferencias en la mortalidad del día 28</p> <p>Dentro de las limitaciones reconocidas por los autores se encuentra:</p> <p>Experimento de etiqueta abierta (sesgo de medición en los investigadores y toma de decisiones terapéuticas posteriores influenciadas por este conocimiento). Hay influencia en los criterios de evaluación y valoración de los pacientes.</p> <p>Los médicos que tomaron la decisión de iniciar la ventilación fueron diferentes a los del estudio.</p> <p>La credibilidad de cegar a los MD tratantes podría haberse debatido en algunos casos dado el efecto temprano evidente de TCZ sobre los niveles de proteína C reactiva para la mayoría de los pacientes</p>
Salvarani [2021](34)	RCT	Evaluar el efecto de la administración temprana de tocilizumab frente a la terapia estándar para prevenir el empeoramiento clínico en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19	<p>N=123 n1=60 TCZ n2=63 cuidado estándar</p> <p>El resultado compuesto primario se definió como ingreso a UCI con VMI, muerte por todas las causas o agravamiento clínico documentado por el hallazgo de una relación Pao2/Fio2 <150 mmHg, lo que ocurra primero en los 14 días de seguimiento.</p> <p>Empeoramiento clínico día 14 TCZ vs. Cuidado estándar RR= 1,05 (0,59-1,86) p=0,87</p> <p>Ingreso a UCI día 14 TCZ vs. Cuidado estándar RR= 1,26 (0,41-3,91)</p> <p>Muerte día 14 TCZ vs. Cuidado estándar</p>	<p>En este ensayo clínico aleatorizado de pacientes adultos hospitalizados con neumonía COVID-19 y una relación Pao2/Fio2 entre 200 y 300 mm Hg que recibieron tocilizumab de forma temprana, no se observó ningún beneficio en la progresión de la enfermedad ni en la mortalidad en comparación con la atención estándar.</p> <p>Dentro de las limitaciones reconocidas por los autores se encuentra:</p> <p>Experimento de etiqueta abierta</p> <p>Cualquier sesgo en la evaluación del criterio de valoración principal debido al conocimiento del grupo de tratamiento tenía más probabilidades de favorecer al grupo experimental porque se podía ofrecer tocilizumab a los pacientes del grupo de control una vez que se había alcanzado el criterio de valoración principal.</p> <p>La falta de cegamiento, puede inducir a los investigadores a estar más inclinados a clasificar a un paciente como clínicamente peor en el brazo</p>

			RR= 1,05 (0,07-16,4)	de control que en el brazo experimental. También puede ocurrir la situación opuesta: que los investigadores que dudan de la eficacia de tocilizumab se hubieran inclinado a clasificar a un paciente del grupo experimental como clínicamente empeorado, favoreciendo así al grupo de control.
			Ingreso a UCI día 30 TCZ vs. Cuidado estándar RR= 1.26 (0.41-3.91)	
			Muerte día 30 TCZ vs. Cuidado estándar RR=2,10 (0,20-22,6)	
Salama [2021](35)	RCT (EMPACTA)	Investigar la seguridad y eficacia de tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía Covid-19 que no estaban recibiendo ventilación mecánica	N=377 n1=249 TCZ. Dosis única de TCZ 8 mg/kg más terapia estándar, posible segunda dosis si no hay mejora, n2=128 placebo/cuidado estándar	Entre los pacientes con COVID-19 grave, tocilizumab redujo las tasas de ventilación mecánica o muerte el día 28, pero no proporcionó ningún beneficio en la mortalidad a los 28 días.
			La proporción acumulada de pacientes que requirieron ventilación mecánica o que habían fallecido el día 28 fue del 12,0% en el grupo de TCZ y del 19,3% en el grupo de placebo (Desenlace compuesto) HR= 0,56; IC95%, 0,33 - 0,97 p = 0,04)	Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra: Principalmente, la interacción con esteroides no fue explorada La mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización fue de 8 días (pacientes con menor compromiso ventilatorio dado que no estaban recibiendo VMI al momento de la aleatorización) Más del 80% de los pacientes con Dexametasona y >50% con remdesivir
Hariyanto [2021](36)	Revisión sistemática y meta-análisis	Explorar el beneficio potencial del tocilizumab para reducir los biomarcadores de la infección por COVID-19.	# 1.574 artículos identificados # 9 artículos incluidos en el análisis cuantitativo Medida de efecto: Reducción de niveles PCR Diferencia de medias con modelo de efectos aleatorios =-106,69 mg/L IC95%: -146,90, -66,49 mg/L p < .00001 I ² = 98% Medida de efecto: Reducción de niveles Dímero D Diferencia de medias con modelo de efectos aleatorios =-3.06 mg/L IC95% -5.81, -0.31 mg / L p= 0,03 I ² = 98%	La administración de tocilizumab es eficaz para reducir los biomarcadores de la infección por COVID-19. Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra: No evalúa en efecto clínico terapéutico relevante No evalúa interacciones con otros medicamentos
Strohbehn [2021](37)	RCT-FII (COVIDOSE)	Presentar evidencia clínica y farmacodinámica de la actividad de tocilizumab en dosis bajas en pacientes hospitalizados con hiperinflamación asociada a COVID-19 que no requieren ventilación mecánica.	Realizamos un ensayo de fase II de un solo grupo de dosis bajas de tocilizumab en pacientes adultos hospitalizados no intubados con COVID-19, infiltrado pulmonar radiográfico, fiebre y proteína C reactiva (PCR) ≥ 40 mg / L. N=32	El estudio COVIDOSE proporciona una prueba de concepto Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra: Tamaño de muestra muy pequeño Estudio de un solo centro La ausencia de un grupo de control aleatorizado limita las conclusiones formales sobre la seguridad

			Grupo a=12 pacientes (200mg y 120 mg) en 8 y 4 pacientes respectivamente	y eficacia de tocilizumab en dosis bajas.
			Grupo b=20 pacientes (80 y 40 mg) en 15 y 5 pacientes respectivamente	
Zhao [2021](38)	Revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales	Explorar la efectividad y seguridad del tocilizumab usado recientemente para tratar COVID-19.	#623 artículos identificados # 19 artículos incluidos en análisis cuantitativo Medidas de asociación no causal muestran que TCZ tiene menor riesgo de ingreso a la UCI (OR=0,53 IC95% 0,26-1,09), uso de ventilación mecánica (OR=0,26 IC95% 0,46-0,94) y mortalidad (OR=0,44, 0,36-0,55)	El tocilizumab puede tener una eficacia potencial para tratar COVID-19 según los resultados de este estudio. Sin embargo, se necesitan más estudios a gran escala para obtener conclusiones más precisas. Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra: Estudios observacionales solo describen asociaciones no causales Heterogeneidad de los estudios incluidos >90%
Zhao [2021](39)	RCT	Evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab combinado con favipiravir en pacientes con COVID-19.	N= 26 n1=14 TCZ+Favipiravir n2=7 Favipiravir n3=5 TCZ Resultado primario: disminución de lesión pulmonar por imágenes de TC La tasa acumulada de remisión de la lesión pulmonar en el día 14 fue significativamente mayor en el grupo de combinación en comparación con el grupo de favipiravir p = 0,019 HR= 2,66 IC95% 1,08-6,53.	Tocilizumab combinado con o sin favipiravir puede mejorar eficazmente la inflamación pulmonar de los pacientes con COVID-19 e inhibir el deterioro de la enfermedad. Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra: Muy bajo tamaño de la muestra No poder estadístico para respaldar conclusiones Hubo una falta de comparación de diferentes gradientes de dosis (la dosis de tocilizumab fue la dosis de referencia para la artritis reumatoide) La seguridad y eficacia del favipiravir solo o en combinación debe ser evaluada en RCT.
Kow [2021](40)	Meta-análisis	Realizar un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios (ECA) para resumir el efecto general de tocilizumab sobre el riesgo de mortalidad entre los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	#161 artículos identificados #6 artículos incluidos en el análisis cuantitativo Medida de efecto: asociación con la probabilidad de mortalidad por todas las causas OR= 0,83 (IC95% 0,66-1,05) p=0,62 I ² = 0% Medida de efecto: cociente de riesgo para ventilación mecánica y/o mortalidad por todas las causas entre pacientes con COVID-19 tratado con tocilizumab y los no tratados con tocilizumab HR=0,62 (IC95% 0,42-0,91) p=0,70 I ² =0%	No encontramos un beneficio claro en la mortalidad como criterio de valoración con la administración de tocilizumab en pacientes hospitalizados con COVID-19. A pesar de que no hay beneficios claros en la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, tocilizumab parece reducir la probabilidad de progresión a ventilación mecánica. Dentro de la limitaciones reconocidas por los autores se encuentra: Incluyó ensayos con una escala relativamente pequeña y con heterogeneidad limitada entre los ensayos y, por lo tanto, la solidez de los hallazgos en los ensayos individuales puede ser limitada. Solo informamos el riesgo de mortalidad por todas las causas con y sin necesidad de ventilación mecánica como nuestros resultados de interés, ya que el informe diferencial y la

				interpretación de otros resultados a lo largo de los ensayos dificultaron la agrupación de estos resultados.
				Todos RCT incluidos de etiqueta abierta (sesgo del observador)
Stone [2020](41)	RCT (BACC)	Planteamos la hipótesis de que la intervención temprana con el bloqueo del receptor de interleucina-6 podría limitar la progresión a insuficiencia respiratoria hipoxémica o la muerte, reducir el riesgo de empeoramiento clínico y disminuir la duración del uso de oxígeno suplementario.	El cociente de riesgo de intubación o muerte en el grupo de tocilizumab en comparación con el grupo de placebo fue HR: 0,83 (IC95% 0,38 a 1,81) p = 0,64	Tocilizumab no fue eficaz para prevenir la intubación o la muerte en pacientes hospitalizados moderadamente enfermos con Covid-19. Sin embargo, no se pueden descartar algunos beneficios o daños porque los intervalos de confianza para las comparaciones de eficacia fueron amplios
Saavedra [2021](42)	Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. Suplemento V Versión actualizada Abril 9/2021	NA	NA	El Consenso Colombiano considera NO realizar una recomendación a favor o en contra de tocilizumab como inmunomodulador en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 dado el costo, disponibilidad limitada de la intervención, no aprobación actual por INVIMA para dicha indicación y el número necesario a tratar para prevenir un evento de muerte o progresión a ventilación mecánica
IDSA[2021](43)	Directrices de la IDSA sobre el tratamiento y el manejo de pacientes con COVID-19	NA	NA	Entre los adultos hospitalizados con COVID-19 progresivo grave o crítico que tienen marcadores elevados de inflamación sistémica, el panel de directrices de la IDSA sugiere tocilizumab además de la atención estándar (es decir, esteroides) en lugar de la atención estándar solo. (Recomendación condicional, dada la baja certeza de efectividad de la evidencia ⊕○○○) Los pacientes, en particular los que responden a los esteroides solos, que valoran mucho evitar posibles efectos adversos del tocilizumab y un valor bajo para la reducción incierta de la mortalidad, rechazarían razonablemente el

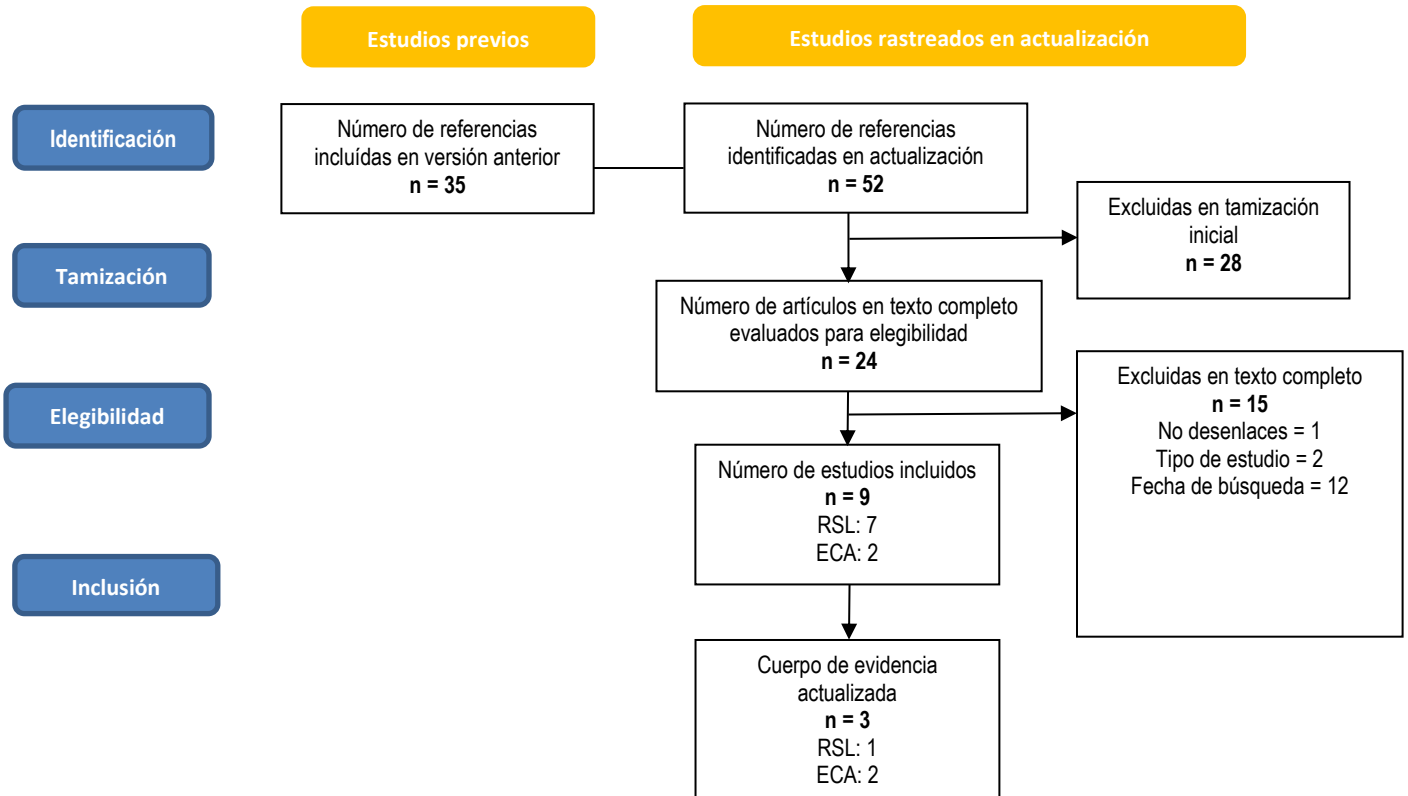
				<p>tocilizumab.</p> <p>En el ensayo más grande sobre el tratamiento de tocilizumab, el criterio de inflamación sistémica se definió como PCR \geq 75 mg/L.</p>
<p>NIH [2021](44)</p>	<p>Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last Updated: April 21, 2021</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>No hay pruebas suficientes para determinar qué pacientes de este grupo (pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario pero que no requieren suministro de oxígeno a través de un dispositivo de flujo alto, ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva o recomendaciones de oxigenación por membrana extracorpórea) se beneficiarían de la adición de tocilizumab al tratamiento con dexametasona. Algunos miembros del Panel agregarían tocilizumab al tratamiento con dexametasona de un paciente en los casos en que el paciente tiene necesidades de oxígeno que aumentan rápidamente y niveles de proteína C reactiva (PCR) \geq75 mg / L, pero aún no requiere oxígeno a través de una cánula nasal de alto flujo (HFNC) o ventilación no invasiva</p> <p>El Panel NIH recomienda no usar la combinación de baricitinib y tocilizumab, excepto en un ensayo clínico.</p> <p>Hay datos insuficientes para determinar qué pacientes se beneficiarían de la dexametasona más tocilizumab de forma temprana.</p> <p>Aunque el ensayo RECOVERY informó un beneficio en la mortalidad del tocilizumab, el estudio no identificó un subgrupo particular de pacientes hospitalizados con oxigenoterapia convencional que se beneficiaron más al recibir el fármaco.</p> <p>De los 21.550 participantes que fueron asignados al azar al ensayo de la plataforma RECOVERY, solo 4.116 de los participantes (19%) se sometieron a una segunda asignación al azar en el brazo de intervención de tocilizumab, lo que sugiere que los resultados del estudio son generalizables solo a un subconjunto restringido de pacientes hospitalizados. El diagrama de flujo Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) para el ensayo RECOVERY sugiere que los pacientes con evidencia clínica de COVID-19 progresivo fueron seleccionados preferentemente para el estudio de tocilizumab.</p> <p>El Panel reconoce que puede haber algunos pacientes hospitalizados que están recibiendo oxigenoterapia convencional que pueden tener hipoxemia progresiva asociada con una inflamación sistémica significativa. La adición de tocilizumab a su tratamiento estándar puede</p>

proporcionar un beneficio modesto. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para caracterizar claramente los subgrupos dentro de esta población de pacientes que se beneficiarían de recibir tocilizumab.

La combinación de dexametasona y tocilizumab puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas o reactivación, especialmente en países subdesarrollados donde existe alta prevalencia de enfermedades infecciosas como TBC latente.

No está claro si existe un beneficio clínico para el tocilizumab en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva más de 24 horas después del ingreso a la UCI. Los resultados de RECOVERY sugieren un beneficio clínico del tocilizumab entre los pacientes con progresión clínica rápida que recibieron ventilación mecánica invasiva, tocilizumab y corticosteroides.

Anexo 1. Diagrama Prisma



Anexo 2. Resultados calidad de evidencia RSL de actualización

Autor, año	Certeza de la evidencia
Peng2022	Criticamente baja
Lim 2022	Criticamente baja
Alkofide2021	Criticamente baja
Belletti2021	Baja
Conti 2021	Criticamente baja
Ngamprasertchai2021	Criticamente baja
Sarfraz2021	Criticamente baja

Anexo 3. Resultados calidad de evidencia RSL y ECA de actualización

(Autor - Año)	Aleatorización	Enmascaramiento	Cegamiento de quien administro el tratamiento	Cegamiento de quien hace el análisis	Cegamiento del paciente	Manejo de los datos ausentes	Riesgo de sesgo de reporte de los desenlaces	Riesgo de otros sesgos	GLOBAL
Declercq 2021	SI	NO	NO ES CLARO	NO ES CLARO	NO ES CLARO	NO ES CLARO	NO	SI	Alto riesgo
Rosas 2021	SI	SI	SI	SI	SI	NO ES CLARO	NO	SI	Alto riesgo

Anexo 4. Tabla GRADE desenlace de muerte

Autor(es): Kelly Chacón

Pregunta:

1. Tocilizumab comparado con cuidado estándar para manejo de COVID-19
2. Tocilizumab más remdesivir comparado con remdesivir para manejo de COVID-19

Bibliografía:

1. Belletti, A., Campochiaro, C., Marmiere, M., Likhvantsev, V., Yavorovskiy, A., Dagna, L., Landoni, G., Zangrillo, A., & Hajjar, L. A. (2021). Efficacy and safety of IL-6 inhibitors in patients with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of multicentre, randomized trials. *Annals of intensive care*, 11(1), 152. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00941-2>
2. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, Cavalcante AW, Overcash JS, Hanania NA, Skarbnik A, Garcia-Diaz J, Gordeev I, Carratalà J, Gordon O, Graham E, Lewin-Koh N, Tsai L, Tuckwell K, Cao H, Brainard D, Olsson JK. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1258-1270. doi: 10.1007/s00134-021-06507-x. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34609549; PMCID: PMC8490137.

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

Mortalidad (evaluado con : Riesgo relativo)

15	ensayos aleatorios	Serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	851/3547 (24.0%)	955/3325 (28.7%)	RR 0.88 (0.81 a 0.95)	34 menos por 1000 (de 55 menos a 14 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
1	ensayos aleatorios	Serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	Tocilizumab más remdesivir 78/430 (18.1%)	41/210 (19.5%)	HR 0.98 (0.72–1.34)	4 menos por 1000 (de 55 menos a 66 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo; **HR:** Hazard ratio

Explicaciones

- a. La mayoría de los estudios primarios incluidos tienen un riesgo de sesgo poco claro, justificado en desviaciones al protocolo y manejo de datos ausentes.
- b. Efectos estimados no concluyentes. Intervalos de confianza amplios no significativos.
- c. Desviación del protocolo con cambio de criterios de inclusión y desenlace primario, aleatorización con limitaciones de distribución de grupos