



CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad proveniente de series de casos con infección severa por COM D-19, sugiere que, el agregado de tocilizumab a otras terapias de sostén, podría reducir la mortalidad de estos pacientes y se asociaría a un aumento de infecciones secundarias. Sin embargo, la incertidumbre acerca de la eficacia del tocilizumab es elevada, al contar con datos parciales del análisis interino de un ensayo clínico que no encontró una ventaja en cuanto a mortalidad o necesidad de asistencia respiratoria mecánica asociada al uso de tocilizumab en pacientes con infección respiratoria por COM D-19. Esta incertidumbre, no permite emitir una recomendación a favor o en contra de su empleo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que se encuentran en curso 58 estudios experimentales a la fecha de realizar este documento, por lo que puede ser que la incertidumbre actualmente existente se reduzca en el corto a mediano plazo.

El Ministerio de Salud de la Argentina no recomienda su empleo, debido a la falta de certeza en torno a su efectividad, asociado a su elevado costo. Entidades como la Organización Mundial de la Salud o el Centro de Control de Infecciones de los Estados Unidos, no mencionan su uso. Algunas organizaciones como la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Quebec, y un consenso de expertos en Bélgica, mencionan su uso en el contexto de un ensayo clínico y en casos graves o críticos. El consenso de expertos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Italia (Lombardia) y el Consejo de Salud China, recomiendan su uso en pacientes con enfermedad respiratoria grave.

Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COM D-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.

*Este documento fue redactado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcio. Para citar este informe: Alfie V, García Martí S, Alcaraz A, Richon-Rivière A, Augustovski F, Bardach A, Gappori A. **Tocilizumab en infección por COM D-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 782, Buenos Aires, Argentina. 1 de julio de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar*

1. Contexto clínico

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COM D-19, por su sigla en inglés *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COM D-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta el 1 de julio de 2020, su circulación se ha reportado en más de 210 países reportándose más de 4.200.000 casos activos y más de 6.300.000 casos cerrados, de los cuales el 8% de estos murió (514.900 casos).²

El período de incubación de la infección por SARS-CoV-2 es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible.³ La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y estrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales.³ Según datos observacionales de China, del 87,9% de los casos que fueron hospitalizados por fiebre, el 15,7% desarrolló un cuadro de neumonía severa.⁴ El departamento de medicina interna del Hospital de Brigham de la escuela de medicina de Harvard ha postulado una clasificación clínico-terapéutica de la enfermedad que divide el curso de la misma en diferentes etapas y a su vez identifica dos subconjuntos patológicos superpuestos pero diferentes entre sí, desencadenados el primero de ellos por el virus y el segundo por la respuesta del huésped al virus.⁵

Las etapas a su vez son las siguientes:

Etapas I (leve), infección temprana: La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como mal estar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el virus se multiplica y establece la residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio. El diagnóstico en esta etapa incluye PCR de muestras respiratorias, junto con imágenes de tórax, hemograma completo y pruebas de función hepática. El hemograma puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anomalías significativas. El tratamiento en esta etapa está dirigido principalmente al alivio sintomático. En pacientes que pueden mantener el virus limitado a esta etapa de COM D-19, el pronóstico y la recuperación son excelentes. Es en esta etapa donde se contemplaría el uso de tratamientos específicos que tendrían por objeto reducir la carga viral del paciente.

Etapas II compromiso pulmonar: En la segunda etapa de la enfermedad se establece el compromiso pulmonar, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una PaO₂ / FIO₂ de <300 mmHg). Las imágenes (radiografía de tórax o tomografía computarizada) revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Los análisis de sangre revelan un aumento de la linfopenia, junto con la elevación de las transaminasas. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no notablemente. Es en esta etapa que la mayoría de los pacientes con COM D-19 necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercanos. El tratamiento consistiría principalmente en medidas de apoyo debido a que no se ha establecido aún un tratamiento antiviral específico, aunque sería en esta etapa donde teóricamente mostrarían un mayor grado de eficacia.

Etapas III (grave) de hiper-inflamación sistémica: Una minoría de pacientes con COM D-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiper-inflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. La infección por COM D-19 produce una disminución en los recuentos de células T auxiliares, supresoras y reguladoras. Los estudios han demostrado que las citocinas inflamatorias y los biomarcadores como la interleucina (IL) -2, IL-6, IL-7, factor estimulante de

cdonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , el factor de necrosis tumoral- α , la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D están significativamente elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave. La Troponina y péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP) también se puede elevar. La terapia personalizada en el estado III depende del uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que resulte en una disfunción multiorgánica sin retorno. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y despliegue de dicha terapia puede tener el mayor rendimiento.

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distress respiratorio agudo.³ La mayoría de los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica). En una serie de 138 casos tratados en China, la mediana de estancia hospitalaria entre los pacientes egresados vivos fue de 10 días.⁶ Esta serie de casos, reportó que el 26% de los mismos requirió ingreso a UCI y que el 4,3% había fallecido. Otro reporte en cambio, sobre 41 casos reportó que el 32% había ingresado a UCI y el 15% de éstos había fallecido. La tasa de letalidad del COVID-19 a la fecha, sobre los casos cerrados es del 8%.^{6,7}

Actualmente el tratamiento de la COVID-19 es sintomático y de sostén no existiendo un esquema farmacológico específico curativo.^{3,9} Se han propuesto tratamientos con diferentes drogas en base a la extrapolación de efectividad de las mismas en cuadros similares.⁹ Uno de estos tratamientos descriptos es el uso de tocilizumab. El fundamento del uso de esta droga se basa en la observación del aumento de los niveles de mediadores de la inflamación (citocinas) en pacientes con cuadros severos respiratorios por COVID-19 ingresados a las unidades de cuidados intensivos.¹⁰ Las citocinas son proteínas que actúan como mensajeras celulares en la respuesta inmunitaria, y como se mencionó anteriormente, los niveles altos de citocinas pueden causar una respuesta inflamatoria exagerada, lo que se conoce como síndrome de liberación de citocinas, desencadenando la falla multiorgánica y la muerte. En el caso del compromiso respiratorio severo por SARS-CoV-2, éste se une a las células epiteliales alveolares, activando el sistema inmunitario lo que resulta en la liberación de una gran cantidad de citocinas, inducida la IL-6 aumentando la permeabilidad vascular, lo que genera la acumulación de una gran cantidad de líquido y células sanguíneas en los alvéolos, derivando en insuficiencia respiratoria. Respecto al rol de la medición de los niveles de IL-6 en pacientes con COVID-19, Coomes y Haghbayan publicaron en línea en la plataforma medRxiv una RS con MA, con fecha final de búsqueda al 15 de marzo de 2020.¹¹ Sobre un total de seis estudios, metaanalizaron datos de 1302 casos en los que compararon los niveles de IL-6 en pacientes con enfermedad complicada (pacientes con síndrome de distress respiratorio del adulto, que requirieron la admisión a UCI, o que tenían enfermedad "grave" o "crítica" según el puntaje del Programa de Prevención y Control de la Neumonía por Nuevo Coronavirus en China) versus pacientes con enfermedad no complicada (definienda por la ausencia de los criterios anteriores). Los niveles de IL-6 en aquellos con enfermedad complicada fue 2,9 veces mayor (IC 95% 1,17-7,19; p < 0,01; I² = 100%). Los autores encontraron resultados consistentes cuando compararon pacientes que requirieron ingreso en UCI versus ninguna admisión a la UCI. Asimismo identificaron que los niveles elevados de IL-6 se relacionaron con la presencia de compromiso pulmonar bilateral, y que las reducciones en los niveles de esta citocina se asociaron con mejoría clínica e imagenológica.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al receptor de IL-6. La administración intravenosa está indicada en el síndrome de liberación de citocinas por otras causas, por lo que se postula que podría estar indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad severa por

COVID-19 y enfermedad pulmonar extensa que presenten niveles elevados de IL-6, con el objeto de detener la hiperinflamación sistémica.¹⁰

En este documento se evalúa el uso de tocilizumab como tratamiento de la insuficiencia respiratoria en infección por COVID-19.

2. Tecnología

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el receptor humano de interleucina 6 (IL-6) del subtipo de inmunoglobulina IgG1. Se administra lentamente (infusión durante 60 minutos) por vía intravenosa a una dosis de 8 mg / kg en pacientes > 30 kg o 12 mg / kg en pacientes <30 kg. En pacientes con mala respuesta, se pueden administrar dos dosis adicionales (máximo 3 dosis en total) administradas, con un intervalo mínimo de 8 horas entre dosis.

tratamiento del síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas del inglés *cytokine release syndrome*) grave o potencialmente mortal causado por terapia CAR-T (del inglés *Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy*). También tiene indicaciones aprobadas por la FDA para artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis idiopática juvenil sistémica. La FDA ha autorizado el uso de tocilizumab para el tratamiento del COVID-19 dentro de ensayos clínicos de fase III.¹² En la Argentina se encuentra aprobado por la ANMAT para el tratamiento de la artritis reumatoide.¹³

Tocilizumab altera la forma en que funciona el sistema inmunitario del paciente, y con el potencial de aumentar la probabilidad de que el paciente contraiga infecciones o empeore cualquier infección actual. Datos obtenidos de seguridad en seguimiento de pacientes con enfermedades reumáticas resultó en tasas globales de eventos adversos (EA) leves (dolor de cabeza, reacciones en el sitio de la inyección) y EA graves fueron 278,2 / 100 personas/año y 14,4 / 100 personas/año, respectivamente. Estos eventos incluyeron infecciones graves (4,7 / 100 personas/año), infecciones oportunistas (0,23 / 100 personas/año), perforaciones gastrointestinales (0,28 / 100 personas/año), malignidad (1,1 / 100 personas/año), infarto de miocardio (0,25 / 100 personas/año) y accidente cerebrovascular (0,19 / 100 personas/año).¹⁴ Sin embargo, se advierte que no son datos obtenidos en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de tocilizumab en el tratamiento de la infección por COVID-19.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas y guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en *medRxiv* en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con infección por COVID-19
Intervención	Tocilizumab adicionado a medidas habituales de sostén
Comparador	Medidas habituales de sostén
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: supervivencia, días de uso de soporte ventilatorio mecánico, días de uso de oxigenoterapia no invasiva, días de internación, carga viral. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisión sistemática y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, recomendaciones de sociedades científicas.

5. Resultados

Se incluyeron siete estudios observacionales, dos ETS y 16 GPC o recomendaciones, acerca del uso de tocilizumab en el tratamiento de la infección por COVID-19. Se incluyeron además dos comunicados de prensa acerca de resultados interinos de estudios aleatorizados.

5.1 Eficacia

Salvarani y cols iniciaron un estudio aleatorizado multicéntrico en Marzo de 2020 en Italia (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04346355) que se ha terminado precozmente basado en la falta de eficacia establecida en un análisis interino.¹⁵ Según su protocolo, el objetivo del mismo era evaluar la eficacia de administración precoz de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19 respecto al tratamiento estándar en cuanto a la necesidad de asistencia respiratoria mecánica y/o invasiva y secundariamente en la mortalidad.¹⁶ Según este protocolo, el grupo experimental recibiría terapia con tocilizumab dentro de las 8 horas posteriores a la entrada en el mismo agregado a la terapia estándar y el grupo control recibiría solo la terapia estándar. Sin embargo en caso de agravamiento (para una relación $PaO_2 / FiO_2 < 150$ a una de las mediciones programadas o a una medición de emergencia, pero confirmada por un segundo examen dentro de las 4 horas) o ingreso a cuidados intensivos, los pacientes recibirían tocilizumab agregado al estándar. El 17 de junio de 2020 los autores emitieron un comunicado a través de la página de la Agencia Italiana de Medicinas (AIFA, sus siglas del italiano *Agenzia Italiana del Farmaco*) informando que, según los

resultados del análisis interno realizado al momento de redactar un tercio del número estimado de casos, el estudio no mostró beneficios asociados al tocilizumab en términos de agravamiento (ingreso en cuidados intensivos) ni en cuanto a supervivencia.¹⁷ En esta población de pacientes, en una etapa menos avanzada de la enfermedad, AIFA consideró que el estudio fue conducente, mientras que caso de pacientes más graves aguardan los resultados de otros estudios aún en curso. El comunicado redactado por los investigadores principales reportó que, de los 123 pacientes hubo un porcentaje similar de empeoramiento en las primeras dos semanas en ambos grupos (28.3% con tratamiento estándar más tocilizumab vs. 27.0% tratamiento estándar solo). No se observaron diferencias significativas en el número total de accesos a la Unidad de Cuidados Intensivos (10.0% versus 7.9%) ni en la mortalidad a los 30 días (3.3% vs. 3.2%) respectivamente. No se dispone de otra información con mayor grado de detalle.

El 27 de abril de 2020 se emitió un comunicado de prensa en la página de la asistencia pública de hospitales de París, Francia, de los responsables del ensayo CORIMUNO-TOC (ClinicalTrials.gov NCT04331808) que es un ensayo abierto, aleatorizado de pacientes hospitalizados con COVID-19 (n = 129 en siete sitios en Francia) que tenían enfermedad moderada a severa enfermedad, asignados al azar para recibir tocilizumab más el estándar de atención (n = 65) o el estándar de atención solo (n = 64). Los pacientes recibieron tocilizumab 8 mg / kg el día 1. Emitieron por ese medio un informe preliminar, donde la proporción de participantes que había muerto o que necesitaba ventilación (no invasiva o mecánica) fue menor en el grupo de tocilizumab que en el grupo de atención estándar. No se han informado resultados detallados del ensayo aún.¹⁸

Guaraldi y cols publicaron con revisión de pares el 24 de junio de 2020 los resultados de un estudio observacional multicéntrico llevado a cabo en Italia en 544 pacientes con diagnóstico de infección respiratoria severa por COVID-19.¹⁹ Los pacientes debían cumplir con al menos una de estas características: presencia de una frecuencia respiratoria de 30 o más respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en sangre periférica (SaO₂) de menos del 93% en aire ambiente, una proporción de oxígeno arterial parcial presión (PaO₂) a oxígeno inspirado fraccional (FiO₂) de menos de 300 mm Hg en aire ambiente e infiltrados pulmonares de más del 50% en 24 a 48 h, según las directrices chinas de manejo para COVID-19. Todos los pacientes fueron tratados con protocolos estándar de atención (oxígeno suplementario, hidroxiquina, azitromicina, antirretrovirales y heparina de bajo peso molecular) y de forma no aleatorizada, algunos también recibieron tocilizumab. Los autores aducen que la indicación de adicionar tocilizumab fue a discreción del equipo tratante ante el deterioro clínico del paciente, y que durante el período en el cual se llevó a cabo el estudio hubo un tiempo de escasez de la droga, por lo que solo pudieron administrarla a 179 pacientes. El punto final primario del estudio fue compuesto por el inicio de ventilación mecánica invasiva o muerte. Respecto a la mortalidad, 73 (20%) pacientes en el grupo de atención estándar fallecieron, en comparación con 13 (7% p < 0.01) pacientes tratados con tocilizumab. De los 365 pacientes en el grupo de atención estándar 57 (16%) necesitaron ventilación mecánica y 33 (18%) de los 179 pacientes tratados con tocilizumab (comparación sin diferencia estadísticamente significativa). Después de ajustar por sexo, edad, centro de redatamiento, duración de los síntomas y puntaje SOFA (su siglas del inglés *Sequential Organ Failure Assessment*), el tratamiento con tocilizumab se asoció con un menor riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte (razón de riesgo ajustada 0,61; IC 95% 0,40–0,92; p = 0,02). El porcentaje de pacientes diagnosticados con nuevas infecciones fue mayor entre quienes recibieron tocilizumab (24 (13%) de 179, frente a 14 (4%) de 365, p < 0,01).

Hernandez-Mora y cols publicaron el 16 de junio de 2020 en el sitio *MedRxiv* de estudios en proceso de revisión de pares, los resultados de una cohorte de 2416 pacientes tratados en una sola institución en Madrid durante el brote de COVID-19.²⁰ Los pacientes con neumonía (infiltrados unilaterales o bilaterales con saturación basal de oxígeno de 94% o menos y PCR positiva para COVID-19)

recibieron el protocolo institucional de tratamiento que podía incluir drogas antivirales como lopinavir/ritonavir, doroquina o hidroxidoroquina, heparina de bajo peso molecular, antibióticos y/o pulsos de corticoides. Tocilizumab se indicó en aquellos pacientes con FiO₂ mayor de 0,24% para alcanzar una saturación mayor a 93% y en esos casos se administró una dosis única de 400 o 600 mg iv que recibieron un total de 207 pacientes. Ninguno de los pacientes se encontraba en UCI (unidad de cuidados intensivos) o recibiendo oxígeno en alto flujo al momento de recibir tocilizumab. El punto final del estudio consistió en la necesidad de intubación o la muerte (siempre que esto haya ocurrido luego de las 24 horas de administrada la droga), lo que ocurrió en 21 casos, por lo cual analizaron data de 186/207 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 65 años y el 68% eran hombres. El 68% de los pacientes tenían una afección coexistente, siendo la hipertensión la más frecuente (51%) y 90,3% de los pacientes habían recibido drogas antivirales y el 97% doroquina o hidroxidoroquina. En el momento de la administración de tocilizumab, 114 (61%) pacientes requirieron FiO₂ ≥0.5% y 72 (39%) requirieron FiO₂ menor al 0.5%. Durante un período de seguimiento de quince días, 19/186 pacientes necesitaron intubación (de los cuales 4 murieron) y 36/186 murieron (20%). Los pacientes que murieron eran de mayor edad, presentaban mayor número de comorbilidades y un peor perfil de laboratorio consistente en mayores niveles de IL6, proteína C reactiva y dmero D y menor recuento de leucocitos. Al analizar por subgrupo dentro de los pacientes tratados con tocilizumab, estos eventos (intubación o muerte) fueron significativamente diferentes en el grupo que recibió tocilizumab cuando el soporte de oxígeno fue alto (FiO₂ > 0.5%) en comparación con aquellos con FiO₂ ≤0.5% (37% vs 13% p <0,01). Los 150 pacientes que vivieron, fueron dados de alta entre el 7 y el 15vo día post administración del tocilizumab (promedio 10 días). Presentaron un 11% de eventos adversos atribuibles a la medicación consistentes en la elevación de las enzimas hepáticas y en el 13% una sobreinfección bacteriana o fúngica. Según los autores de este estudio, la mortalidad en Madrid en pacientes de similares características fue reportada en 15 al 20% siendo del 6% en este estudio la de los pacientes con FiO₂ menor al 0.5% que requirieron tocilizumab. Los autores remarcan la importancia de la administración pronta de tocilizumab, antes del empeoramiento de la función respiratoria de los pacientes. Los autores mencionan que al inicio del brote, la disponibilidad de tocilizumab era menor por lo que se administraba a pacientes con cuadros más avanzados y mencionan también que en momentos de mayor demanda del sistema sanitario, las decisiones acerca de la intubación de los pacientes podrían haber sido no uniformes.

Sciaccia y cols publicaron con revisión de pares en mayo de 2020 los resultados obtenidos en un estudio observacional prospectivo que redujo sesenta y tres pacientes adultos hospitalizados con COVID-19. Los criterios para la inclusión en el estudio fueron infección por SARS-CoV-2 e insuficiencia respiratoria aguda grave con saturación de oxígeno (SaO₂) <93% en aire ambiente o relación PaO₂ / FiO₂ <300 mm Hg; y al menos tres de los siguientes: PCR > 10 veces los valores normales, ferritina > 1,000 ng / mL, dmero D > 10 veces los valores normales, o lactato deshidrogenasa > 2 veces el nivel superior normal. La edad media de los pacientes era de 62,6 años y la mayoría (88%) eran hombres. El 39,7% de los pacientes eran febriles y el 95,7% tenía infiltrados pulmonares bilaterales. Cinco pacientes estaban en ventilación mecánica al inicio del estudio. Todos los pacientes recibieron antirretrovirales. Los pacientes recibieron tocilizumab IV (8 mg / kg) o tocilizumab subcutáneo (324 mg); y se administró una segunda dosis a 52 de los 63 pacientes a las 24 horas. Después de la administración de tocilizumab, la fiebre se resolvió en todos menos un paciente, y los niveles de PCR, ferritina y dmero D disminuyeron. La relación media de PaO₂ / FiO₂ de los pacientes aumentó entre el ingreso (152 +/- 53 mm Hg) y el día 7 de hospitalización (284 +/- 116 mm Hg). No se informaron eventos adversos moderados o graves atribuibles a tocilizumab. La tasa de mortalidad general fue del 11% (7 de 63 pacientes). No se proporcionaron detalles sobre la tasa de infecciones secundarias después del uso de tocilizumab. ²¹

Toniati y cd reportaron en Mayo de 2020 una serie prospectiva de 100 casos (88 hombres, 12 mujeres, edad promedio 62 años) con insuficiencia respiratoria severa por neumonía debida a SARS-CoV2 que recibieron dos dosis consecutivas de tocilizumab i.v. en un centro médico de Brescia, Italia. En 43 casos los pacientes se encontraban en UC y los 57 restantes en sala general por escasez de camas en UC. A los 10 días el cuadro respiratorio mejoró o se estabilizó en 77 casos de los cuales 61 mejoraron radiológicamente su neumonía y 15 fueron dados de alta. En 23 pacientes la función respiratoria empeoró y 20 de ellos murieron (20% de mortalidad). Entre los pacientes que murieron o empeoraron, el porcentaje de hipertensos, enfermos renales y con enfermedad cardiovascular eran mayores. Otra serie de casos prospectiva fue reportada por Morena y cd (Mayo 2020) en 51 pacientes tratados por neumonía severa por COVID-19 que presentaban niveles elevados de IL-6 y saturación de O₂ menor a 93%. Cuarenta y cinco pacientes (88%) con requerimientos de oxígeno de alto flujo, seis de los cuales utilizaban ventilación invasiva. Desde el inicio de la administración de tocilizumab y hasta el día 7 los pacientes mejoraron sus parámetros clínicos, sin embargo, durante un tiempo de seguimiento medio de 34 días desde la administración de tocilizumab, 34 pacientes (67%) mostraron una mejora en dírca; 31 fueron dados de alta; 17 (33%) mostraron un empeoramiento de su estado dírco y de estos, 14 fallecieron (27%). La mortalidad se asoció significativamente con la ventilación mecánica al inicio del estudio (83,3% frente al 20% de los pacientes con soporte de oxígeno no invasivo; $p = 0,01$). Los efectos secundarios más frecuentes fueron un aumento de las enzimas hepáticas (29%), trombocitopenia (14%) e infecciones bacterianas y fúngicas graves (27%).

Xu y cd colaboradores publicaron la experiencia del uso de tocilizumab en una serie de 21 pacientes con neumonía grave o muy grave por COVID-19 que recibieron tocilizumab agregado a los cuidados habituales y en algunos casos tratamiento específico (lopinavir y/o metilprednisona sin adarar los autores el número de pacientes que lo recibieron).²² Todos los pacientes incluidos cumplieron con los criterios graves o críticos definidos por el Programa de Prevención y Control de la Neumonía por Nuevo Coronavirus en China patrocinado por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China (ver anexo II). La edad promedio de los pacientes fue de $56,88 \pm 16,5$ años (25 a 88 años) con mayoría de hombres (85%). Diecisiete pacientes presentaban criterios de gravedad y cuatro eran pacientes críticos, todos presentaban alteraciones en la tomografía computada de tórax realizada al ingreso y 14/21 casos presentaba fiebre. Veinte pacientes requirieron oxigenoterapia, en nueve casos fue terapia de oxígeno de alto flujo (45.0%), cánula nasal en siete pacientes (35.0%), máscara de oxígeno en un paciente (5.0%), ventilación no invasiva en un paciente (5.0%) y ventilación invasiva en dos pacientes (10.0%). Todos los pacientes presentaban niveles anormalmente elevados de IL-6 y de proteína C reactiva y cambios tomográficos compatibles con neumonía. La dosis de tocilizumab fue de 400 mg vía endovenosa, 18 pacientes recibieron solo una dosis y en tres casos la dosis se repitió a las 12 horas por presentar fiebre. Los autores reportaron que los pacientes febriles normalizaron la temperatura corporal a las 24 horas de administrado el tratamiento y se mantuvieron afebriles, los síntomas dírco y requerimiento de oxígeno suplementario mejoró paulatinamente y en 15 de 20 casos redujeron totalmente la necesidad de oxigenoterapia. Un paciente en asistencia respiratoria mecánica no requirió de su asistencia al día siguiente del tratamiento con tocilizumab, mientras que otro caso a quien previamente se le había dado ventilación invasiva había reducido los parámetros del respirador y esperaba estar fuera del respirador al momento de reportar los resultados. A los siete días el 90,5% de los pacientes había mejorado las lesiones observadas en la tomografía computada. El tiempo promedio de hospitalización de los 19 casos que fueron dados de alta fue de $13,5 \pm 3,1$ días y durante el período del estudio no se reportaron muertes en este grupo de pacientes. No se registraron eventos adversos atribuidos al uso de tocilizumab.

Pan Luo y col publicaron un estudio observacional relatando la experiencia en el uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19.²³ Incluyeron datos de 15 pacientes (12 hombres y tres mujeres) con edad promedio de 73 años (62-80). Dos presentaban enfermedad moderada (13,3%), seis (40%) pacientes presentaban enfermedad grave y siete (46,7%) enfermedad crítica según la clasificación de la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China. Diez (66,7%) pacientes tenían una o más comorbilidades, incluidas enfermedades cardiocerebrovasculares y enfermedades del sistema endocrino. Ocho (53,3%) pacientes recibieron tocilizumab en combinación con metilprednisona. Al inicio del tratamiento todos los pacientes presentaban niveles elevados de IL-6 (definido como valores superiores a 7,0 pg/mL) y de PCR (superior a 5 mg/mL). Los valores de laboratorio se normalizaron o acercaron al rango normal dentro de la semana post inicio del tratamiento en los pacientes que mejoraron o se estabilizaron clínicamente (11 casos), sin embargo clínicamente tres de los cuatro pacientes críticos fallecieron y el cuarto al cierre del estudio presentaba un empeoramiento de su estado clínico y persistían niveles extremadamente altos de PCR e IL-6.

Actualmente se encuentran registrados en el sitio *clinicaltrials.gov*, 58 protocolos de investigación que contemplan el uso de tocilizumab, uno de ellos se ha encompletado pero sus resultados aún no han sido publicados.²⁴

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Ministerio de Salud de Singapur a través de su agencia de evaluación de tecnologías sanitarias ACE (sus siglas del inglés, *Agency for Care Effectiveness*) realizó un informe de respuesta rápida actualizado al 1 de junio de 2020 acerca de la utilidad de los inhibidores de la IL-6 en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19.²⁵ Concluyen que hay un déficit de evidencia de alta calidad acerca de la eficacia y seguridad del tocilizumab u otros inhibidores y que datos provenientes de estudios en curso podrían confirmar el rol de estas drogas para el tratamiento de la infección por COVID-19.

El Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Servicios Sociales de Quebec, Canadá (INESSS, sus siglas del francés *Institut National d'excellence en Santé et en Services Sociaux*) realizó un informe de respuesta rápida con fecha de publicación del 16 de abril de 2020 evaluando la eficacia y seguridad de tocilizumab en COVID-19.²⁶ Concluyen que la incertidumbre de los datos que documentan la eficacia de las terapias dirigidas contra el receptor de la interleucina-6 no les permite recomendar su uso fuera de un protocolo de investigación en pacientes con un diagnóstico confirmado de COVID-19 cuya condición clínica requiere hospitalización con una elevación de los marcadores inflamatorios o una progresión compatible con un síndrome de liberación de citocinas.

5.3 Costos de la tecnología

El precio de venta al público de la ampolla de 400 mg es de 79.242,24 ARS²⁷

5.4 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

A continuación, se detalla el contenido de las guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas relevadas. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

El Ministerio de Salud de la República Argentina a través de la ampliación de las recomendaciones elaboradas por la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva no recomienda su uso hasta contar con más evidencia acerca de su efectividad y seguridad remarcando así mismo lo elevado de su costo.²⁸

La Organización Mundial de la Salud en su guía de manejo clínico de infecciones por COVID-19 actualizada al 13 de Mayo de 2020 explícitamente menciona que no deben emplearse drogas cuya evidencia no se respalde a través de un ensayo clínico aleatorizado, por lo que no debería emplearse tocilizumab para el tratamiento del COVID-19.²⁹ El Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, del inglés *Center of Disease Control*) en su información para médicos sobre opciones terapéuticas para pacientes con COVID-19, actualizado al 13 de abril de 2020 menciona que no existen medicamentos u otras terapias aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. para prevenir o tratar COVID-19 no mencionando el uso de tocilizumab.^{3,30} La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, sus siglas del inglés *Infectious Diseases Society of America*) menciona en sus recomendaciones el uso de tocilizumab solo dentro del contexto de protocolos de investigación y en pacientes hospitalizados.³¹ La guía de tratamiento de la infección severa por COVID-19 de la Universidad de Washington de los Estados Unidos no recomienda el uso de tocilizumab así como no recomienda el uso de ninguna droga que no cuente con evidencia proveniente de al menos un ensayo clínico.³² La guía realizada por la Campaña de Supervivencia de la Sepsis de los Estados Unidos en el mes de Junio (*Surviving Sepsis Campaign*) no emite recomendación acerca del uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes críticos adultos considerando que la evidencia disponible es insuficiente.³³

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Mayo 2020), aduciendo que no cuentan con evidencia proveniente de ensayos aleatorizados, menciona el uso de tocilizumab como tratamiento disponible para el manejo de la infección respiratoria por COVID-19 recomendando su empleo en forma precoz, en aquellas fases de la enfermedad donde su uso resulte teóricamente más efectivo en frenar la cascada inflamatoria tal que tenga un efecto favorable sobre la necesidad de ventilación.³⁴ Tocilizumab se encuentra dentro del listado de medicamentos que probablemente sean eficaces en el tratamiento de COVID-19 según el grupo de trabajo multidisciplinario conformado por la Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (Sección de Lombardía).³⁵ En el Vademecum realizado al respecto indican el uso de tocilizumab en casos que presenten empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, que requiera ventilación o intubación no invasiva, junto con altos niveles de marcadores inflamatorios como IL-6 ($> 40 \text{ pg / ml}$) (alternativamente, niveles altos de dímero D ($> 1500 \text{ o en aumento}$), PCR, ferritina o fibrinógeno). El grupo de tareas conformado en Bélgica para emitir recomendaciones acerca del manejo de COVID-19 menciona que el uso de tocilizumab solo debe considerarse en casos individualizados de pacientes y dentro del contexto de protocolos de investigación.³⁶ La agencia del fármaco italiana (AIFA) en base al comunicado emitido el 17 de junio de 2020 recomienda que, en el contexto del tratamiento de pacientes con COVID-19, tocilizumab debe considerarse como un fármaco experimental, cuyo uso debe limitarse solo en el contexto de ensayos clínicos aleatorios.

Tabla 2. Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas sobre tocilizumab

Institución	País	Año	Recomendación	Observaciones
ARGENTINA				
Ministerio de Salud de la Nación ^{28, 37}	Argentina	Marzo	NM	
Sociedad Argentina de Infectología ³⁸	Argentina	2020	NM	
OTROS PAÍSES				
Centers for Disease Control and Prevention ³	EEUU	Abril	NM	
Infectious Diseases Society of America ³¹	EEUU	Abril	SI	Sólo recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico
University of Washington Medicine Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection/COM D-19 ³²	EEUU	Junio	NM	Considera sólo el uso de tratamientos que hayan sido validados a través de un ensayo clínico aleatorizado
NHS ³⁹	UK	Junio	NM	
Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COM D-19) ³³	EEUU	Junio	-	No se dispone de evidencia suficiente para emitir una recomendación
National Institutes of Health (NIH) ⁴⁰	UK	June	-	No se dispone de evidencia suficiente para emitir una recomendación, tanto a favor como en contra
Organización Mundial de la Salud. Clinical management of COM D-19 ²⁹	Internacional	Mayo	No	Considera sólo el uso de tratamientos que hayan sido validados a través de un ensayo clínico aleatorizado
INESS ²⁶	Canada (Quebec)	Abril	No	Sólo menciona su uso en el contexto de un ensayo clínico
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ³⁴	España	Mayo	SI *	
Haute Autorité de Santé	Francia	Junio	NM	
Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (sección de Lombardía) ³⁵	Italia	Abril	SI **	
Grupo de tareas de COM D-19 ³⁶	Bélgica	Abril	SI ***	Sólo en el contexto de protocolos de investigación, idealmente cohortes Bélgas o internacionales
AI FA (Agencia Italiana del Fármaco) ¹⁷	Italia	Junio	SI	Sólo recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico
National Health Commission of the People's Republic of China (7ma edición) ⁴¹	China	Marzo	SI ****	Indicado en casos de neumonía grave

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la información relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización.

* Recomiendan contemplar el uso de una segunda dosis a las 12 horas de administrada la primera, en aquellos pacientes que experimenten una recaída luego de la primera dosis.

** Indican el uso de tocilizumab en casos que presenten empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, que requiera ventilación o intubación no invasiva, junto con altos niveles de marcadores inflamatorios como IL-6 (> 40 pg/ml) (alternativamente, niveles altos de d dímero d (> 1500 o en aumento), PCR, ferritina o fibrinógeno)

*** Podría considerarse en forma individual en cada paciente con inflamación persistente (IL-6 elevado, PCR, dímeros D y/o ferritina) y síndrome de distress respiratorio y que requieren ventilación mecánica, sin evidencia de sobreinfección bacteriana y/o sepsis.

**** Para pacientes con lesiones pulmonares extensas y casos graves que también muestran un mayor nivel de IL-6 en pruebas de laboratorio. La dosis inicial es de 4-8 mg / kg con la dosis recomendada de 400 mg, si la dosis inicial no es efectiva, se puede administrar una dosis adicional después de 12 horas (la misma dosis). No deben administrarse más de 800 mg.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancia del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue redactado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda redactar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Roche, Sociedad Argentina de Infectología y a la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

Informe de Respuesta Rápida

Tocilizumab en infección por COVID-19

Actualización del documento N° 766

Fecha de realización: 1 de Julio de 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@ecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 17 de junio de 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Coronavirus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (Tocilizumab[Supplementary Concept] OR Tocilizumab[tiab] OR Actemra[tiab] OR Roactemra[tiab] OR IL6 Monoclonal[tiab])

Anexo II. Clasificación clínica de la 7^{ma} Edición del Programa de Prevención y Control de la Neumonía por Nuevo Coronavirus en China patrocinado por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China⁴¹

Clasificaciones clínicas en adultos

(1) Forma leve.

Los síntomas clínicos son menores, las imágenes no muestran signos de inflamación pulmonar.

(2) Forma moderada.

Presenta fiebre y síntomas del tracto respiratorio, las imágenes muestran inflamación pulmonar visible.

(3) Forma severa.

Pacientes que presenten cualquiera de los siguientes signos:

Falta de aliento, FR > 30 respiraciones / minuto

Saturación de oxígeno < 93 % en reposo y con aire ambiente

Presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) / fracción de oxígeno inspirado (FiO₂) < 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa).

Aclaración: El paciente debe ser tratado como un caso grave si la imagen pulmonar muestra una progresión sustancial de las lesiones (más del 50%) dentro de las 24-48 horas.

(4) Forma crítica. Cumplir con cualquiera de los siguientes criterios:

Presencia de insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica;

Shock;

Falla combinada de otros órganos que requiere monitoreo en la UCI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J. [Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2]. *Rev Esp Quimioter.* April 2020. doi: 10.37201/req/098.2020
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Accessed July 1, 2020.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed June 27, 2020.
4. Guan W N Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* February 2020;2020.02.06.20020974. doi: 10.1101/2020.02.06.20020974
5. Siddiqi HK, Mehra MR. JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
7. Coronavirus Mortality Rate (COVID-19) - Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/#fr>. Accessed July 1, 2020.
8. COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. <https://www.paho.org/en/documents/covid-19-chloroquine-and-hydroxychloroquine-research>. Accessed April 12, 2020.
9. Sanders JM, Monogue ML, Jodowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama.* 2020;2019. doi: 10.1001/jama.2020.6019
10. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* March 2020;105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
11. Coomes E, Haghighi H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20048058v1.full.pdf>. Accessed April 22, 2020.
12. Actemra (tocilizumab) FDA Approval History - Drugs.com. <https://www.drugs.com/history/actemra.html>. Accessed June 25, 2020.
13. Administración Nacional de Alimentos y Medicamentos. Ministerio de Salud de la Argentina. ACEMTRA/Tocilizumab. Disposición 13401/2016.
14. Schiff MH, Kremer JM, Jhais A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R141. doi: 10.1186/ar3455
15. Efficacy of Early Administration of Tocilizumab in COVID-19 Patients - Tabular View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04346355>. Accessed July 1, 2020.
16. European Union Clinical Trials Register. EudraCT Number 2020-001386-37. Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del Tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001386-37/IT>. Accessed June 28, 2020.
17. Agenzia Italiana del Farmaco. COVID-19: Studio randomizzato italiano, nessun beneficio dal tocilizumab. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-studio-randomizzato-italiano-nessun-beneficio-dal-tocilizumab>. Accessed June 28, 2020.
18. Tocilizumab improves significantly clinical outcomes of patients with moderate or severe COVID-19 pneumonia | APHP-Assistance Publique Hôpitaux de Paris. <https://www.aphp.fr/content/tocilizumab-improves-significantly-clinical-outcomes-patients-moderate-or-severe-covid-19>. Accessed June 25, 2020.
19. Tonelli R, Fantini R, Castaniere I, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9
20. Gorgolas M, Cabello A, Perez LP, et al. Compassionate Use of Tocilizumab in Severe SARS-CoV2 Pneumonia. When late administration is too late. *medRxiv.* June 2020;2020.06.13.20130088. doi: 10.1101/2020.06.13.20130088
21. Sciaccia S, Aprà F, Baffa A, et al. *R1A Prospective Open, Single-Arm Multicentre Study on off-Label Use of Tocilizumab in Patients with Severe COVID-19.*
22. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>. Accessed June 27, 2020.
23. Luo P, Liu Y, Qu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Vrd.* 2020;0-2. doi: 10.1002/jmv.25801
24. Search of: tocilizumab | COVID-19 - List Results - ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=tocilizumab&cond=COVID&draw=2&rank=5#owid4>. Accessed June 28, 2020.
25. Ministry of Health Singapore. *MOH-ACE COVID-19 RAPID REVIEW Should Interleukin-6 (IL-6)*

- Inhibitors Be Used for COVID-19? Updated 1 June 2020. First Published 25 March 2020. Accessed June 27, 2020.*
26. *Réponse Rapide COVID-19 et Thérapies Dirigées Contre l'Interleukine 6 ou Son Récepteur;* 2020.
 27. ACTEMRA PRECIO <https://www.alfabeta.net/precio/actemra.html>. Accessed June 27, 2020.
 28. Arnaldo Dubin D, Elisa Estenssoro D. *Ampliación de Las Recomendaciones Sobre El Uso de Heparina y Corticoides COVID19 Documento Elaborado En El Marco Del Proyecto Capacitación Stuada y Permanente. Resolución 723/2020 Tele-Revista de UTI Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.*
 29. World Health Organization. "Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected." [https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed June 25, 2020.
 30. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard. Accessed June 27, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
 31. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed June 27, 2020.
 32. UW Medicine COVID-19. <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx#nplviewHashae1cb7dc-8d74-4f47-ae31-280460a77fb6=SortField%3DSourceModified-SortDir%3DAsc-WebPartID%3D%7BAE1CB7DC-8D74-4F47-AE31-280460A77FB6%7D>. Accessed June 25, 2020.
 33. Alhazzani W, Hmader M, Arabi YM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* Vol. 10.; 2020. Accessed June 27, 2020.
 34. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>. Accessed June 27, 2020.
 35. Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Guidelines for the treatment of people with COVID-19. 2020; 8(March): 143-152.
 36. INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM 07 Avril 2020; Version 7. www.notifierunefetidesirabe.be. Accessed June 27, 2020.
 37. Ministerio de Salud de la Republica Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 | Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-covid-19/abordaje-terapeutico>. Accessed June 27, 2020.
 38. SADI - Sociedad Argentina de Infectología - Protocolos de atención. <https://www.sadi.org.ar/coronavirus/protocolos-de-atencion?start=5>. Accessed June 27, 2020.
 39. Products - COVID-19 | Topic | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/infections/covid19/products?Status=Published>. Accessed June 27, 2020.
 40. National Institutes of Health. Interleukin-6 Inhibitors. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/interleukin-6-inhibitors/>. Accessed June 25, 2020.
 41. 7ma Edición del Programa de Prevención y Control de la Neumonía por Nuevo Coronavirus en China patrocinado por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>. Accessed June 27, 2020.