

Ministerio de Salud Pública

Montevideo, 31 ENE. 2022

VISTO: el Decreto N° 196/021, de 23 de junio de 2021; -----

RESULTANDO: I) que por el mismo se dispuso incorporar al Anexo B del Formulario Terapéutico de Medicamentos, a cargo del Fondo Nacional de Recursos, el medicamento Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19, mientras dure la declaración de emergencia nacional sanitaria dispuesta por Decreto N° 93/020, de 13 de marzo de 2020;-----

II) que por el Artículo 2° de dicha norma se aprobó el protocolo de uso del medicamento de referencia;-----

CONSIDERANDO: I) que se ha elaborado una actualización del Protocolo, el que cuenta con el aval de la Dirección General de la Salud del Ministerio de Salud Pública;-----

II) que se estima necesario actualizar el citado protocolo aprobando las modificaciones propuestas; -----

ATENTO: a lo precedentemente expuesto;-----

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

DECRETA:

Artículo 1°.- Apruébase la actualización del protocolo de uso del medicamento Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19, que se adjunta y forma parte del presente Decreto.-----

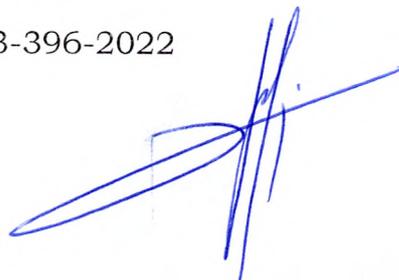
Artículo 2°.- Comuníquese. Cumplido archívese.-----

Decreto Poder Ejecutivo N°

Decreto Interno N°

Ref. N° 001-3-396-2022

MO



LACALLE POU LUIS

PROTOCOLO DE USO

1,2

El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el receptor humano de interleucina 6 (IL-6) del subtipo de inmunoglobulina IgG1. Lleva varios años en el mercado estando autorizado por la EMA y FDA desde el año 2017 para artritis reumatoidea, artritis poliarticular juvenil idiopática y artritis idiopática sistémica juvenil.

El tratamiento con tocilizumab ha mostrado evidencia de eficacia para el COVID-19 moderado a grave.

En cuanto a los eventos adversos que se han identificado se destaca la aparición de infecciones bacterianas, micobacterias, fúngicas, virales, u otros microorganismos oportunistas, que incluye, neumonías, infecciones urinarias, celulitis, entre otros. Se recomienda cautela con pacientes con diagnóstico de tuberculosis.

En los ensayos clínicos se ha visto perforaciones gastrointestinales, principalmente en pacientes con antecedentes de diverticulitis.

A nivel de laboratorio se notifica la aparición de neutropenia, también reducción del recuento plaquetario no asociado a eventos clínicos graves y elevación de transaminasas y parámetros lipídicos como el colesterol, triglicéridos, HDL y LDL.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia.

3, 4

TOCILIZUMAB Y COVID-19

En la enfermedad COVID-19, se ha demostrado que la respuesta inmune del propio paciente tiene un rol clave en la generación y mantenimiento del proceso neumónico inflamatorio agudo con daño alveolar difuso, infiltrados de células mieloides y trombosis microvascular. Parte de este proceso inflamatorio está generado por mediadores inflamatorios, entre los cuales la IL-6 juega un rol muy importante. La inhibición del efecto de este mediador ha demostrado un efecto anti-inflamatorio muy potente.

El estudio RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) demostró el beneficio en un seguimiento de 28 días, para reducir la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica. El beneficio fue mayor en los pacientes que recibieron concomitante corticoides.

Similarmente, el estudio REMAP-CAP mostró que el uso de tocilizumab en pacientes críticos que reciben soporte orgánico disminuye el tiempo de requerimiento de dichos soportes y mejora la supervivencia.

INDICACIONES

Criterios para el uso de Tocilizumab:

- Menores de 80 años
- El paciente debe estar ingresado a nivel hospitalario.
- Ausencia de mejoría de los parámetros respiratorios luego de 48 horas de dexametasona.

Y además:

- Debe tener una saturación de O₂ < 92 % o necesidad de oxígeno suplementario y una Proteína C reactiva >75 mg/L, que no se explique por otra causa (ej. sobreinfección bacteriana y/o fúngica).

o bien,

- estar dentro de las 48 horas posteriores al inicio de la administración de

oxigenoterapia de alto flujo, ventilación no invasiva o ventilación mecánica invasiva y una Proteína C reactiva >75 mg/L.

Contraindicaciones del uso de Tocilizumab:

- a. Hipersensibilidad conocida al Tocilizumab.
- b. Presencia o sospecha de infección viral activa diferente de SARS-Cov-2, infección por *Mycobacterium tuberculosis* u otras infecciones bacterianas o fúngicas, que no se encuentren controladas.

Precaución para su uso: (valorar el beneficio de su indicación versus los riesgos)

- a. Inmunosupresión significativa, particularmente aquellos pacientes con historia reciente de uso de otros inmunomoduladores biológicos.
- b. Transaminasa glutámico pirúvica (TGP) >5 veces del límite normal.
- c. Alto riesgo de perforación intestinal.
- d. Neutropenia con <500 cel/mL; o plaquetopenia <50000 cel/mL.
- e. Es un medicamento Categoría C en el embarazo.

Dosificación

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

La dosis depende del peso:

- A. 800 mg mayor de 90 kg peso
- B. 600 mg con pesos entre mayor 65 kg y menor o igual de 90 kg
- C. 400 mg con pesos entre mayor 40 kg y menor o igual 65 kg
- D. 8 mg/kg con pesos iguales o menores a 40 kg

1. FDA News Release HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125276s107_125472s1_18lbl.pdf

2. EMA-CHMP "Public assessment report for RoActemra. EMEA/H/C/000955/II/0086/G" 14 noviembre 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf)

[information/roactemra-epar-product-information_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf)

3. Collaborative Group, Lancet 2021; 397: 1637-45. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. www.thelancet.com Vol 397 May 1, 2021.

4. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.