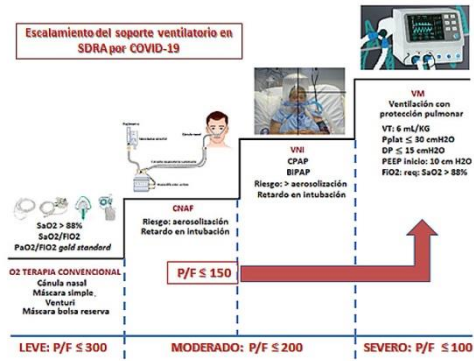


Tocilizumab: utilizarlo en el momento oportuno



Antecedentes: la infección por el SARS-CoV-2 responsable de la enfermedad COVID-19 puede provocar, en su evolución, una serie de afectaciones pulmonares y de otros órganos que pueden llegar a provocar cuadros clínicos de extrema gravedad, incluso la muerte. En su tratamiento se han investigado, con diferentes resultados, diversos fármacos previamente conocidos. Dado que en la fase inflamatoria de la enfermedad (hacia la 2ª semana) se han detectado niveles elevados de IL-6 (interleukina-6), unos de los fármacos valorados han sido los inhibidores de la misma. El Tocilizumab (TCZ), anticuerpo monoclonal dirigido contra los receptores de la IL-6, se ha utilizado en el tratamiento de la neumonía COVID, especialmente en sus fases inflamatorias más severas, con resultados aún no bien establecidos.

Recientemente se han publicado 4 artículos valorando el empleo de Tocilizumab en diferentes fases de la neumonía COVID. Cada uno de ellos incluyó pacientes con diferente severidad de la enfermedad y que definían por las siguientes características como criterios de inclusión:

Estudio 1. Paciente Leve: presencia de fallo respiratorio agudo con PaO₂/FiO₂ entre 200-300 mmHg y fenotipo inflamatorio (Fiebre > 38°C durante los últimos 2 días, y/o PCR ≥ 10 mg/dl y/o incremento en los niveles de PCR de al menos dos veces los obtenidos al ingreso).

Estudio 2. Paciente Moderado: los pacientes debían tener, al menos, 2 de los siguientes signos: Fiebre (>38°C en las últimas 72 horas, infiltrados pulmonares o precisar oxigenoterapia para mantener saturación de oxígeno >92%. También debían de tener uno de los siguientes criterios analíticos: PCR >50mg/L, Ferritina > 500ng/ml, dímero D > 1000ng/ml o LDH > 250U/L.

Estudio 3. Paciente Moderado-Grave: pacientes que pertenecieran a uno de los siguientes 2 grupos:

- **Grupo 1:** no necesidad de ingreso en UCI ni apoyo ventilatorio en el momento de la hospitalización con neumonía COVID-19 moderada o grave.
 - Moderada: fiebre y síntomas respiratorios con hallazgos radiológicos de neumonía; Necesidad de oxígeno entre 3-5 L/min para mantener SpO₂>97%
 - Grave: distrés respiratorio (≥ 30 respiraciones/min; Saturación de Oxígeno ≤ 93% en reposo con aire ambiente o Saturación Oxígeno ≤ 97% con >5 L/min de O₂; PaO₂/FiO₂≤ 300 mg/dl
- **Grupo 2:** pacientes que precisan de ingreso en UCI debido a la severidad de la neumonía COVID; fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica; orden de no resucitación

Estudio 4. Pacientes Críticos: pacientes ingresados en la UCI por diagnóstico de neumonía por COVID-19.

Estudio 1. Con pacientes considerados LEVES

Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial.

Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al.

Objetivo: evaluar los efectos de la administración temprana de TCZ (8 mg/Kg de peso sin sobrepasar los 800 mg, seguida de una segunda dosis a las 12 horas) vs el tratamiento standard (pudiendo recibir una dosis de TCZ en caso de agravamiento) en la prevención del agravamiento clínico en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19, valorando el primer hallazgo producido entre la necesidad de ingreso en UCI con ventilación mecánica invasiva, muerte por cualquier causa o agravamiento clínico documentando por el hallazgo de PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg.

Material y método: estudio prospectivo, abierto, aleatorizado, incluyendo pacientes entre el 31 de Marzo y el 11 Junio 2020, realizado en Italia. El análisis según protocolo se realizó sobre 113 pacientes (57 del grupo Tocilizumab y 56 del grupo de tratamiento standard). La edad (mediana) era de 60.0 (53.0-72.0) años, y el 61.1% eran hombres.

Resultados: los niveles de IL-6 (mediana) fueron de 50.4 pg/ml (28.3-93.2) en el grupo Tocilizumab y de 34.3 pg/ml (19.0-59.3) en el grupo placebo.

- Agravamiento clínico en los primeros 14 días tras aleatorización: 28.3% de los pacientes del grupo Tocilizumab vs el 27.0% del Grupo de tratamiento standard [rate ratio, 1.05; 95% CI, 0.59-1.86).
- Fallecimientos: 2 pacientes del grupo TCZ y 1 del grupo control fallecieron durante los primeros 30 días.
- Necesidad de intubación: 6 pacientes del grupo TCZ y 5 del grupo control
- El estudio se suspendió de forma prematura, tras un análisis intermedio, debido a la ausencia de beneficio.

Estudio 2. Con pacientes considerados Moderado

Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19.

J.H. Stone, M.J. Frigault, N.J. Serling-Boyd, A.D. Fernandes, L. Harvey, A.S. Foulkes, et al.

N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.

Objetivo: el objetivo primario fue la necesidad de intubación o la muerte. Los secundarios fueron el empeoramiento clínico y la discontinuación de la oxigenoterapia en aquellos que la habían precisado.

Material y Método: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo. Se aleatorizaron (2:1) para añadir Tocilizumab (161 pacientes. Dosis única de 8 mg/Kg de peso, sin exceder los 800 mg) o Placebo (81 pacientes) a los cuidados habituales. Se incluyeron 243 pacientes, con un 58% de varones y con la mediana de edad de 59,8 (21,7-85,4) años.

Resultados: los niveles de IL-6 (mediana) eran de 23,6 pg/ml (14,0-49,9) en el grupo de Tocilizumab y de 25,4 pg/ml (14,6-40,3) en el grupo placebo.

- Intubación o muerte: HR 0.83 (0.38-1.81); P= 0.64 tras ajustar por las variables HR 0.66 (0.28 to 1.52).
- Empeoramiento de la enfermedad: HR 1.1 (0.59-2.10); P=0.73, tras ajustes HR 0.88 (95% CI, 0.45 to 1.72).
- A los 14 días de seguimiento:
 - 18.0% del grupo Tocilizumab y 14,9% del grupo placebo habían empeorado.

- En el grupo del Tocilizumab se tardaron 5 días (IC95% 3.8-7.6) en suspender el oxígeno suplementario frente a los 4.9 días (3.8-7.8) en el grupo placebo (P=0.69)
- En el grupo del Tocilizumab el 24.6% de los pacientes persistían con suplementación de oxígeno frente al 21.2% en el grupo placebo.
- Los pacientes se mantuvieron con ventilación mecánica durante (mediana) 15.0 días (12.6–NR) en el grupo Tocilizumab y de 27.9 días (16.3–NR) en el grupo placebo.
- Los pacientes tratados con TCZ presentaron infecciones graves con menor frecuencia que el grupo control (8.1% vs 17,3%; P=0.03).

Estudio 3. Con pacientes considerados Moderado-Grave

Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial

Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, for the CORIMUNO-19 Collaborative Group.

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820.

Objetivos: determinar si el uso de TCZ mejora los resultados en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 moderada-severa, valorando la presencia de una puntuación > 5 en la escala de 10 puntos de progresión clínica de la OMS (WHO-CPS) a los 4 días y la supervivencia sin necesidad de ventilación (incluida la no invasiva) a los 14 días. Como objetivos secundarios se midieron la situación clínica según la escala WHO-CPS en los días 7 y 14, la supervivencia, el tiempo transcurrido hasta el alta, el tiempo para no depender del aporte de oxígeno, factores analíticos como la PCR (Proteína C reactiva), y los eventos adversos.

Material y método: multicéntrico, abierto, aleatorizado, utilizando monitorización y análisis bayesiano, y realizado en Francia (31 de Marzo a 18 Abril 2020) con un seguimiento de 28 días. El grupo activo recibió, junto al tratamiento standard, una dosis de TCZ (8 mg mg/Kg) el primer día aconsejándose una segunda dosis de 400 mg al tercer día, en comparación al grupo control que sólo recibía tratamiento standard (antivirales, antibióticos, corticoides, vasopresores y anticoagulantes). De los 130 pacientes incluidos, el 32% eran mujeres, con edad (mediana) de 64 (57.1-74.3) años.

Resultados: no se especifican los niveles de IL-6

- Al 4º día: 12 pacientes en el TCZ vs 19 en el grupo control tuvieron puntuación > 5 en el WHO-CPS [diferencia absoluta de riesgo -9.0%; intervalo de credibilidad 90% -21.0 to 3.1), sin alcanzar el umbral predefinido de eficacia.
- Al día 14: 15 (24%) de los pacientes en el grupo TCZ y 24 (36%) pacientes en el grupo control tuvieron alguno de los eventos considerados como mala evolución (ventilación no invasiva, oxigenoterapia a altos flujos, ventilación mecánica o muerte) [mediana a posteriori **HR, 0.58 (90% intervalo credibilidad 0.33-1.00)**], alcanzando el umbral de eficacia.
- Para Ventilación mecánica o la muerte, HR 0.58 (IC 90%, 0.30 to 1.09).
- Al día 28: 7 pacientes del grupo TCZ y 8 del grupo control habían fallecido (HR_{ajustado} 0.92; 95% CI 0.33-2.53).
- Los eventos adversos graves ocurrieron en 20 (32%) pacientes en el grupo TCZ y 29 (43%) en el grupo control (P = .21).
- Otros fármacos administrados en el grupo TCZ vs Control fueron: antivirales (11% vs 24%), corticoides (33% vs 61%) y anticoagulantes (94% vs 91%).

- A uno de los pacientes del grupo TCZ también se le administró anakinra, y en el grupo control se le administró anakinra a 3 pacientes y eculizumab a 1 paciente.

Estudio 4. Con pacientes considerados **Críticos**

Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19.

Gupta S, Wang W, Hayek S.S, Chan L, Mathews KS, Melamed M.L, et al.

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6252

Objetivos: indagar si TCZ disminuye la mortalidad en los pacientes con neumonía Covid-19 en situación crítica, valorando el tiempo transcurrido hasta la muerte (Hazard Ratio) y la mortalidad a los 30 días (diferencia de riesgo).

Material y método: estudio retrospectivo evaluando a 4485 pacientes adultos ingresados en UCI por diagnóstico de COVID-19 en función de si fueron tratados o no con TCZ en los 2 primeros días tras el ingreso en la UCI. Finalmente se analizaron los resultados de 3924 pacientes, de los cuales el 62,8% eran hombres y la edad (mediana) era de 62 años (52-71). De todos ellos, 433 (11,0%) fueron los tratados con TCZ.

Resultados: no se dispone de los niveles de IL-6 en ninguno de los grupos.

- Los pacientes tratados con TCZ eran:
 - más jóvenes (mediana de edad 58 [IQR, 48-65] vs 63 [IQR, 52-72] años)
 - mayor prevalencia de hipoxemia [con ventilación mecánica y SaO₂/FiO₂ < 200 mmHg) al ingreso en UCI (47.3% vs 37.9%)
- Fallecieron 1544 pacientes (39,3%), incluyendo 125 (28,9%) de los tratados con TCZ y 1419 (40,6%) de los no tratados con TCZ durante un seguimiento (mediana) de 27 días (14-37), lo que comportaba una disminución del riesgo de muerte en los pacientes que habían sido tratados con TCZ (**HR 0,71; IC 95% 0,56-0,92**).
- La mortalidad estimada a 30 días fue del 27,5% (IC 95% 21,2%-33,8%) en los tratados con TCZ frente al 37,1% (35,5%-38,7%) entre los no tratados con TCZ (**diferencia de riesgo 9,6% [3,1%-16,0%]**).

A destacar:

- disminución de la mortalidad en pacientes críticos ingresados en UCI que fueron tratados con TCZ (estudio retrospectivo).
- la mortalidad a los 28 días no mostró diferencias, entre los tratados y no tratados con TCZ, en pacientes moderados-severos no ingresados en UCI. Serán precisos nuevos estudios que confirmen o rechacen estos resultados preliminares y que pudieran perfilar el tipo de paciente (quizás en función de niveles de IL-6) que pudiera beneficiarse del tratamiento con TCZ.
- el tratamiento con TCZ no fue efectivo en la prevención de la intubación o muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19 con severidad moderada.
- el estudio realizado para valorar el uso de TCZ en pacientes diagnosticados de neumonía COVID-19 considerados leves tuvo que ser suspendido por falta de eficacia en un análisis intermedio.