

# REPORTE BREVE N° 03

Versión 3

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

*Última actualización: 19 de mayo de 2020*

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

### ACTUALIZACIÓN AL 19 DE MAYO DE 2020

Cada día, la pandemia por el COVID-19 sigue tomando la vida de muchos pacientes; razón por la cual, el interés por encontrar un tratamiento eficaz para el COVID-19 ha seguido en aumento. El 29 de abril de 2020, el IETSI publicó un reporte breve donde concluía que hasta ese momento no se tenía sustento técnico, proveniente de ensayos clínicos, para poder hacer alguna recomendación acerca del uso de tocilizumab en pacientes COVID-19. Sin embargo, desde esa fecha se han publicado nuevos estudios sobre distintos medicamentos utilizados para el manejo de pacientes COVID-19. Por este motivo, el IETSI ha realizado una nueva búsqueda sistemática de nuevos estudios que hayan podido ser publicados en las diversas bases de datos de literatura científica entre el 29 de marzo y el 19 de mayo del 2020.

Así, se realizó la actualización del presente reporte breve. Para esta actualización se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Embase (<https://www.embase.com/>). Además, se utilizó una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de publicaciones relevantes. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), la Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>) y la U.S. Food and Drug Administration (FDA) (<https://www.fda.gov/>). Finalmente, se buscaron resultados de estudios que no hayan sido publicados aún en los repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv ([medrxiv.org](https://www.medrxiv.org/)) y bioRxiv ([bioRxiv.org](https://www.biorxiv.org/)). La fecha de búsqueda fue el 19 de mayo de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (tocilizumab[Supplementary Concept] OR tocilizumab[tiab] OR Actemra [tiab]). La estrategia de búsqueda en Embase incluyó los términos: ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR (novel AND ('coronavirus'/exp OR coronavirus)) OR 'sars cov 2' OR 'sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19') AND ('tocilizumab' OR 'tocilizumab'/exp OR tocilizumab OR actemra OR 'actemra'/exp OR actemra). Finalmente, la estrategia de búsqueda en medRxiv y bioRxiv fue: (tocilizumab) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

Se identificaron tres estudios observacionales (dos de ellos en pre-impresión). Adicionalmente, en la página web del National Institutes of Health de Estados Unidos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) se identificaron 34 estudios registrados (12 de ellos, ensayos clínicos fase III o fase IV) sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

COVID-19 y en la página web Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn/>) se identificaron otros tres estudios registrados.

### Estudios observacionales

***Klopfenstein et al. 2020. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients (Klopfenstein et al. 2020).***

Este fue un estudio retrospectivo realizado en el *Nord Franche-Comte Hospital* y tuvo como objetivo comparar la mortalidad/admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) entre los pacientes tratados con tocilizumab o con el tratamiento estándar. El tratamiento estándar consistió en hidroxicloroquina o lopinavir-ritonavir + antibióticos y corticoides (con menor frecuencia) y fue ofrecido a pacientes que requerían oxigenoterapia. Por otro lado, los criterios utilizados para el uso de tocilizumab incluyeron: No contraindicación de tocilizumab, diagnóstico de COVID-19 mediante RT-PCR, falla del tratamiento estándar, aparición de síntomas menor a 7 días, oxigenoterapia mayor o igual a 5 L/min, compromiso pulmonar mayor a 25% en la tomografía de tórax, dos o más parámetros de inflamación o marcadores biológicos de mortalidad (ferritina, proteína C reactiva, dímero D, linfopenia y lactato deshidrogenasa). Adicionalmente, como es posible observar falsos negativos en la prueba RT-PCR durante la segunda semana se sugirió tratar a todos los pacientes con alta sospecha de COVID-19 sin diagnóstico diferencial; a pesar de presentar resultados negativos en la prueba RT-PCR.

El grupo “tocilizumab” estuvo conformado por pacientes que recibieron tocilizumab (una o dos dosis) entre el 01 y el 13 de abril de 2020. Este grupo incluyó a pacientes con COVID-19 confirmado por RT-PCR o que fueron diagnosticados durante el periodo de enrolamiento. El grupo con tratamiento estándar estuvo conformado por los pacientes adultos con COVID-19 confirmado por RT-PCR y hospitalizados entre el 01 y el 18 de marzo de 2020. En el grupo con tratamiento estándar, se excluyeron a los pacientes con enfermedad moderada (menos de 48 horas de hospitalización y/o quienes no recibieron el tratamiento estándar y/u oxigenoterapia) o que recibieron algún tratamiento que no fuese administrado de forma rutinaria dentro del hospital; por ejemplo: remdesivir o inmunoglobulinas.

El estudio evaluó un desenlace compuesto (mortalidad o admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI)) para poder incrementar el poder estadístico.

### Resultados

Se evaluaron a 20 pacientes que recibieron tocilizumab y 25 pacientes que recibieron tratamiento estándar. Los grupos de comparación no presentaron diferencia estadística en términos de edad, sexo, índice de severidad q-SOFA, porcentaje de saturación de oxígeno y prevalencia de: comorbilidades, presión arterial menor a 100 mmHg, escala Glasgow menor de 15, tasa respiratoria mayor a 22. Sin embargo, el grupo que recibió tocilizumab tuvo mayor índice de comorbilidad (Índice de Charlson promedio:  $5.3 \pm 2.4$  versus  $3.4 \pm 2.6$ , valor- $p=0.014$ ), mayor proporción de pacientes mayores de 70 años de edad (75% versus 44%, valor- $p=0.036$ ), mayor concentración de proteína C reactiva (158 mg/L versus 105 mg/L, valor- $p=0.017$ ) y menor recuento linfocitario ( $676/\text{mm}^3$  versus  $914/\text{mm}^3$ , valor- $p=0.037$ ).

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

La mortalidad fue similar entre ambos grupos (5/20 (25%) entre los que recibieron tocilizumab versus 12/25 (48%) entre los que recibieron tratamiento estándar, valor- $p=0.066$ ); pero el desenlace compuesto (muerte + admisión a UCI) fue menor en el grupo que recibió tocilizumab (5/20 (25%) versus 18/25 (72%), valor- $p=0.002$ ).

***Wadud et al. 2020. Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome patients with Tocilizumab administration. Publicado el 16 de mayo de 2020 (pre-impresión) (Wadud et al. 2020).***

Este es un estudio retrospectivo realizado en el *Orange Regional Medical Center*. Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR en muestras de hisopado nasofaríngeo y que fueron admitidos entre el 15 de marzo de 2020 y el 20 de abril de 2020.

Todos los datos fueron obtenidos de los resultados de laboratorio, registros de procedimientos y de hospitalización. Los desenlaces incluyeron: tiempo de hospitalización, días en ventilación mecánica, mortalidad e incidencia de alta hospitalaria. Se realizó el mejor pareamiento posible en base a la edad, sexo, índice de masa corporal, puntaje HS (usado para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico reactivo), ferritina, triglicéridos, AST y fibrinógeno.

### Resultados

Se evaluaron a 94 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria y COVID-19; de los cuales 44 recibieron tocilizumab (una o dos dosis). En la medición basal, los pacientes que recibieron tocilizumab tuvieron mayor puntaje HS, nivel de IL-6, triglicéridos, AST y ferritina (valor- $p<0.0001$ ). El estudio reporta que el grupo que recibió tocilizumab tuvo mayor tiempo de hospitalización (promedio de 17.9 días, valor- $p$  no reportado) y mayor sobrevivencia (61.36% versus 48%, valor- $p <0.00001$ ). Sin embargo, al realizar la prueba chi-cuadrado para comparar la mortalidad, el valor- $p$  obtenido por el equipo evaluador fue 0.194; es decir, la diferencia observada no es estadísticamente significativa.

***Ramaswamy et al. 2020. Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19 Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study. Publicado el 19 de mayo de 2020 (pre-impresión) (Ramaswamy et al. 2020).***

Este es un estudio observacional cuyo objetivo fue evaluar en el impacto de tocilizumab en la sobrevivencia a corto plazo de pacientes con COVID-19 severo. Los datos fueron obtenidos de los registros médicos del sistema de salud *Cone Health*; el cual incluye: cinco hospitales, tres centros de atención ambulatoria, tres centros de cirugía ambulatoria, cuatro centros de atención de urgencias y una casa de retiro (Cone Health 2020).

Se evaluaron a 86 pacientes consecutivos, hospitalizados y con infección por SARS-Cov-2 confirmada mediante prueba de amplificación de ácido nucleico. Los pacientes fueron enrolados entre el 16 de marzo y el 22 de abril de 2020. Se incluyeron a 21 pacientes que recibieron tocilizumab. De ellos, 14 recibieron una dosis fija de 400mg y los 7 restantes recibieron 8mg/Kg hasta una dosis máxima de 800mg.

**USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**
Resultados

Los grupos de comparación tuvieron similar carga de comorbilidad. Los pacientes que recibieron tocilizumab mostraron niveles altos de proteína C reactiva (15.9 versus 11.2 mg/dL) e IL-6 (371.9 versus 64.4 pg/mL) en la evaluación basal (valores-p no reportados). Durante la hospitalización, los pacientes que recibieron tocilizumab requirieron niveles más altos de oxígeno con mayor frecuencia (47.6% versus 20%), mayor frecuencia de ventilación mecánica (61.9% versus 15.4%), mayor necesidad de terapia de reemplazo renal agudo (23.8% versus 4.6%) y mayor *modified early warning score*.

La mortalidad fue similar entre ambos grupos (3/21(14.3%) en el grupo que recibió tocilizumab versus 8/65(12.3%) en el grupo control). Sin embargo, en los modelos de regresión ajustados, el grupo que recibió tocilizumab mostró menor mortalidad: *hazard ratio*=0.25; IC95%: 0.07-0.90 y *RR*=0.472; IC95%: 0.449-0.497.

**Ensayos clínicos en desarrollo.**

En la página web [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) del NIH se identificaron 12 ensayos clínicos fase III o fase IV registrados (National Institutes of Health 2020) y en la página web de Chinese Clinical Trial Registry se identificaron otros 3 ensayos (Chinese Clinical Trial Register 2020) que tienen como objetivo evaluar el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. A continuación se presenta una tabla con las características de dichos estudios.

| Código de registro | Estado                    | Población  | Diseño de estudio | País            |
|--------------------|---------------------------|--|-------------------|-----------------|
| NCT04345445        | No reclutando             | COVID-19 (n=310)   | Fase 3            | Malasia         |
| NCT04372186        | No reclutando             | Neumonía por COVID-19 (n=379)                                    | Fase 3            | No especificado |
| NCT04320615        | Reclutando                | Neumonía por COVID-19 (n=330)                                    | Fase 3            | Estados Unidos  |
| NCT04377750        | Reclutando                | Neumonía por COVID-19 (n=500)                                    | Fase 4            | Israel          |
| NCT04356937        | No reclutando             | Infección por SARS-CoV-2 (n=300)                                 | Fase 3            | Estados Unidos  |
| NCT04361032        | No reclutando             | Unidad de Cuidados Intensivos por COVID-19 (n=260)               | Fase 3            | Túnez           |
| NCT04361552        | Reclutando                | Infección por SARS-CoV-2 y comorbilidades (n=180)                | Fase 3            | Estados Unidos  |
| NCT04330638        | Reclutando                | COVID-19 (n=342)   | Fase 3            | Bélgica         |
| NCT04381936        | Reclutando                | Síndrome Respiratorio Agudo Severo por COVID-19 (n=12000)        | Fase 2   Fase 3   | Reino Unido     |
| NCT02735707        | Reclutando                | Neumonía adquirida en la comunidad, Influenza, COVID-19 (n=7100) | Fase 4            | Australia       |
| NCT04346693        | Reclutando por invitación | COVID-19 (n=320)   | Fase 3            | Rusia           |

**USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

|                  |                           |                           |                 |                |
|------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|----------------|
| NCT04349410      | Reclutando por invitación | COVID-19 (n=500)          | Fase 2   Fase 3 | Estados Unidos |
| ChiCTR2000029765 | Reclutando                | Neumonía COVID-19 (n=188) | Fase 3          | China          |
| ChiCTR2000030196 | No reclutando             | Neumonía COVID-19 (n=60)  | Fase 2          | China          |
| ChiCTR2000030894 | Reclutando                | Neumonía COVID-19 (n=150) | Fase 4          | China          |

**CONCLUSIÓN (VERSIÓN 19 DE MAYO DE 2020).**

Desde la última actualización, el 29 de abril, hasta la fecha, 19 de mayo, solo se identificaron tres nuevas publicaciones (dos de ellas en pre-impresión); las cuales corresponden a tres estudios observacionales retrospectivos, que compararon los resultados de pacientes que recibieron tocilizumab versus pacientes que no lo recibieron. Como primera impresión, los resultados de estos estudios sugerirían que tocilizumab reduce la mortalidad en pacientes con COVID-19. Sin embargo, estos estudios presentan limitaciones que afectan su validez interna.

Una de estas limitaciones es el pequeño tamaño de muestra. Un pequeño tamaño de muestra afecta tanto la certeza, como la precisión de las estimaciones. Esto lo podemos observar en la variabilidad de la mortalidad entre los tres estudios (desde 10% hasta 50%, aproximadamente) y la amplitud de los intervalos de confianza, como el del *hazard ratio* calculado por Ramaswamy et al. Que va de 0.07 a 0.90. Aunque, esta diferencia también podría deberse a las características de la población estudiada, la descripción de la metodología utilizada es insuficiente para determinar qué tan similares son las poblaciones de estudio.

Otra de las limitaciones es el diseño observacional, retrospectivo; el cual introduce riesgo de sesgo debido a la falta de comparabilidad entre los grupos de tratamiento. Aunque algunos de los estudios intentaron reducir este riesgo de sesgo restringiendo la población del grupo control (Klopfenstein et al. 2020) o realizando pareamiento entre los grupos de comparación (Wadud et al. 2020), estos no estuvieron adecuadamente balanceados. Es más, la descripción de los pacientes que recibieron tocilizumab muestra que estos tenían más características de severidad. Aunque al observar menor mortalidad en un grupo con características de mayor severidad podría sugerir que el tratamiento es eficaz, debemos tomar en cuenta que se había intentado formar grupos comparables. Eso quiere decir que es posible que haya otras características no medidas que expliquen las diferencias observadas a favor de tocilizumab.

Finalmente, los desenlaces evaluados y la forma en que fueron reportados afectan la interpretación de los mismos. Tal es así, el estudio de Klopfenstein et al. concluye que el uso de tocilizumab redujo la admisión a UCI y/o mortalidad sin tomar en cuenta sus limitaciones. En este estudio, la mortalidad fue similar en ambos grupos de comparación y solo se observó una diferencia estadísticamente significativa al unir la mortalidad y la admisión a UCI en un solo desenlace. Aunque la admisión a UCI es un indicador de la severidad de la enfermedad, este no puede considerarse al igual que la mortalidad. Además, al tratarse de un estudio observacional, no es prudente realizar esta comparación sin antes controlar el efecto de posibles variables confusoras. Por otro lado, los dos estudios en pre-impresión son más prudentes en sus conclusiones señalando que se necesitan estudios de mayor calidad antes de determinar si

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

tocilizumab es realmente eficaz. Sin embargo, en la sección de resultados, Ramaswamy et al. deja de mencionar que la mortalidad no ajustada es muy similar entre ambos grupos; por el contrario, enfatiza el resultado de su modelo de regresión ajustado; aun cuando su intervalo de confianza es tan amplio, que prácticamente provoca que la estimación calculada carezca de utilidad práctica. Finalmente, el estudio de Wadud et al. es el único que menciona una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida de ambos grupos; sin embargo, al replicar el análisis, se observa que esta diferencia estadísticamente significativa no existe.

Por otro lado, actualmente, en las páginas web de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) y [chictr.org.cn](http://chictr.org.cn) hay registrados 15 ensayos clínicos fase III o fase IV (10 de ellos en periodo de reclutamiento) que evalúan la eficacia comparativa de tocilizumab. Al tratarse de ensayos clínicos con grupo control, sus resultados ofrecerán una mejor aproximación para determinar si tocilizumab es realmente eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Teniendo en cuenta la poca evidencia disponible a la fecha (19 de mayo de 2020) y las limitaciones de la misma, el IETSI mantiene la conclusión expresada en la versión previa de este reporte breve de que no es posible sustentar una recomendación a favor del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. La evidencia disponible actualmente aun presenta muchas limitaciones que afectan la validez interna de los resultados; por lo tanto, los resultados observados deben tomarse con precaución. En este escenario, es recomendable que el uso de tocilizumab se mantenga restringido a los ensayos clínicos mientras se esperan los resultados provenientes de estudios de mayor calidad (especialmente los ensayos clínicos actualmente en curso en diferentes partes del mundo).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Chinese Clinical Trial Register. 2020. "Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The World Health Organization International Clinical Trials Registered Organization Registered Platform." 2020. <http://www.chictr.org.cn/>.
- Cone Health. 2020. "Cone Health." 2020. <https://www.conehealth.com/>.
- Klopfenstein, T., S. Zayet, A. Lohse, J.-C. Balblanc, J. Badie, P.-Y. Royer, L. Toko, et al. 2020. "Tocilizumab Therapy Reduced Intensive Care Unit Admissions and/or Mortality in COVID-19 Patients." *Médecine et Maladies Infectieuses*, May, S0399077X20301293. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.05.001>.
- National Institutes of Health. 2020. "ClinicalTrials.Gov." 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- Ramaswamy, Murali, Praveen Mannam, Robert Comer, Emily Sinclair, Douglas Brent McQuaid, and Monica L. Schmidt. 2020. "Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19 Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study." *MedRxiv*, May, 2020.05.14.20099234. <https://doi.org/10.1101/2020.05.14.20099234>.
- Wadud, Nafisa, Naim Ahmed, Mannu Mannu Shergil, Maida Khan, Murali G. Krishna, Aamir Gilani, Samer El Zarif, et al. 2020. "Improved Survival Outcome in SARS-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome Patients with Tocilizumab Administration." *MedRxiv*, May, 2020.05.13.20100081. <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20100081>.

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

### ACTUALIZACIÓN AL 29 DE ABRIL DE 2020

En la última semana del mes de abril se ha difundido la opinión de diversos profesionales de salud en medios de comunicación y en redes sociales sobre la potencial eficacia de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. El IETSI había publicado un reporte breve el 18 de marzo donde concluía que a dicho punto en el tiempo no se tenía sustento técnico proveniente de ensayos clínicos como para poder hacer alguna recomendación acerca del uso de tocilizumab en pacientes COVID-19. Siendo que ha habido un resurgimiento del interés de la comunidad médica en el uso de este medicamento para el manejo de pacientes COVID-19, el IETSI ha realizado una nueva búsqueda sistemática de nuevos estudios que hayan podido ser publicados en las diversas bases de datos de literatura científica entre el 18 de marzo y el 29 de abril del 2020.

Así, se realizó la actualización del presente reporte breve, mediante una búsqueda de bibliografía de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Se consideró extraer información con una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de las RS, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas que sean de relevancia. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>), U.S. Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/>) y una búsqueda manual avanzada en Google ([https://www.google.com/advanced\\_search](https://www.google.com/advanced_search)). Adicionalmente, se buscaron resultados de RS y ECA que no hayan sido publicados aún en el repositorio de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv ([medrxiv.org](https://medrxiv.org)) y bioRxiv ([bioRxiv.org](https://bioRxiv.org)). La fecha de búsqueda fue el 27 de abril de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (tocilizumab[Supplementary Concept] OR tocilizumab[tiab] OR Actemra [tiab]). Por su parte la búsqueda en medRxiv y bioRxiv, incluyó: (tocilizumab) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

Se identificó un nuevo estudio retrospectivo y un reporte de dos casos; además de 23 ensayos clínicos registrados en la página web del National Institutes of Health de Estados Unidos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) y 2 ensayos clínicos registrados en la página web Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn/>) sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19; los cuales se describen a continuación.

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

### ***Estudios observacionales sobre tocilizumab como tratamiento de la COVID-19***

#### **Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. Publicado el 06 de abril de 2020 (pre-impresión) (Luo et al. 2020)**

Este fue un estudio observacional retrospectivo que presentó los resultados de 15 pacientes tratados con tocilizumab (80-600 mg por toma) en el hospital Tongji, en Wuhan, China. Todos los datos de los pacientes se recogieron de las historias clínicas. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de ciencia y tecnología Huazhong.

La enfermedad fue clasificada en cuatro estadios (leve, moderada, seria y crítica) de acuerdo con la guía de diagnóstico y tratamiento de neumonía por el nuevo coronavirus proporcionada por la Comisión Nacional de Salud de China. Se recolectaron los valores séricos de proteína C reactiva (PCR) e interleuquina-6 (IL-6) antes de iniciado el tratamiento con tocilizumab y una semana después de iniciado. Los desenlaces clínicos también fueron evaluados una semana después de iniciado el tratamiento con tocilizumab. No se reportaron otros desenlaces después del séptimo día de iniciado el tratamiento con tocilizumab.

#### **Resultados**

Se incluyeron a 12 varones y 3 mujeres con COVID-19, de entre 62 y 80 años de edad (mediana de 73 años). Dos pacientes tuvieron enfermedad moderada, seis tuvieron enfermedad seria y siete tuvieron enfermedad crítica. Además, 10 pacientes tuvieron alguna comorbilidad. Ocho pacientes recibieron tocilizumab en combinación con metilprednisolona y cinco pacientes recibieron tocilizumab en más de una ocasión.

Al séptimo día de iniciado el tratamiento con tocilizumab, 3 pacientes habían fallecido (los 3 con enfermedad crítica), 2 presentaron empeoramiento de la enfermedad (1 con enfermedad seria y 1 con enfermedad crítica), 9 presentaron estabilización clínica y solo 1 (con enfermedad seria) presentó mejoría clínica.

Al séptimo día de iniciado el tratamiento con tocilizumab, los valores de PCR se redujeron en los 15 pacientes, de una mediana de 126.9 (10.7-257.9) mg/L a una mediana de 3.4 (0.5 – 93.5) mg/L. De los 12 pacientes sobrevivientes, solo uno permaneció con valores de PCR muy por encima de lo normal; además de presentar empeoramiento de la enfermedad.

Por otro lado, al séptimo día de iniciado el tratamiento con tocilizumab, los valores de IL-6 solo se redujeron en 3 de los 15 pacientes (de 46.5 a 45.7 pg/mL al sexto día, de 71.1 a 66.6 pg/mL al sexto día y de 627.1 a 249.0 pg/mL al séptimo día). En dos casos, la IL-6 tuvo una elevación inicial antes de empezar a descender.

Así, es de notar que se trata de una serie de casos con solo 15 pacientes seguidos retrospectivamente de manera no controlada ni sistemática. Con ello, no es posible interpretar sus resultados respecto a qué efectos pueden ser atribuibles al tocilizumab y qué efectos se corresponden a la evolución natural de la enfermedad o a las otras intervenciones que los pacientes recibieron como parte de su manejo clínico durante su hospitalización. Si nos enfocamos en los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, se puede ver que la evolución de 5 de los 15 pacientes no fue

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

óptima ya que murieron o empeoraron, 9 se mantuvieron sin mejoría, y solo 1 presentó mejoría en el tiempo de seguimiento cubierto por el estudio. Estos resultados en desenlaces clínicos no impresionan alentadores.

### **Use of tocilizumab for COVID-19 infection-induced cytokine release syndrome: A cautionary case report. Publicado el 25 de abril (pre-impresión) (Radbel, Narayanan, and Bhatt 2020)**

Este es un reporte de dos pacientes con COVID-19 y síndrome de liberación de citoquinas tratados con tocilizumab.

#### **Resultados**

Primer paciente: varón de 40 años sin antecedentes de enfermedad previa, con 5 días de fiebre, tos seca y disnea. El paciente fue diagnosticado con COVID-19 con una prueba PCR positiva. Inició tratamiento con hidroxiclороquina y azitromicina. Dos días después, la hipoxemia empeoró y aparecieron infiltrados pulmonares bilaterales requiriendo intubación y traslado a la unidad de cuidados intensivos. Ahí fue diagnosticado con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y recibió tratamiento ventilatorio. Cuatro días después de la admisión (nueve desde la aparición de los síntomas), desarrolló shock séptico e inició tratamiento con noradrenalina. Debido a la descompensación e incremento de los marcadores inflamatorios, fue tratado con una dosis de tocilizumab (400 mg endovenoso). Al día siguiente, el paciente presentó alteraciones en el electrocardiograma y se le diagnosticó miocarditis viral. Al día siguiente, el paciente desarrolló fiebre y signos de shock séptico refractario al tratamiento con 4 agentes vasopresores y luego falleció. Los análisis de laboratorio sugirieron el desarrollo de linfocitosis hemofagocítica secundaria. Esta descompensación ocurrió a pesar de la disminución del nivel de proteína C reactiva post-tocilizumab.

Segundo paciente: mujer de 69 años con antecedente de diabetes mellitus tipo II, artritis reumatoide y anemia aplásica, con 6 días de tos productiva, dolor pleural, fiebre, fatiga y dolor abdominal. La paciente fue diagnosticada con COVID-19 mediante una prueba molecular positiva y se inició tratamiento con hidroxiclороquina y azitromicina. Dos días después (7 después del inicio de síntomas), la paciente progresó rápidamente a falla respiratoria hipoxémica aguda. La paciente fue intubada, inició tratamiento con noradrenalina y recibió una dosis de tocilizumab (560 mg endovenoso). Al día siguiente, el shock empeoró; requiriendo 3 agentes vasopresores. Adicionalmente, desarrolló daño renal que requirió de hemodiálisis. Al día siguiente, los marcadores inflamatorios continuaron incrementándose y recibió una segunda dosis de tocilizumab (700 mg endovenoso). La condición clínica empeoró, desarrolló linfocitosis hemofagocítica secundaria y falleció. El deterioro ocurrió a pesar de la disminución de los valores de proteína C reactiva post-tocilizumab.

#### ***Ensayos clínicos registrados***

En la página web [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) del NIH se identificaron 23 estudios registrados (National Institutes of Health 2020) y en la página web de Chinese Clinical Trial Registry

**USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

se identificaron otros 2 estudios (Chinese Clinical Trial Register 2020) que tienen como objetivo evaluar el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. A continuación se presenta una tabla con las características de dichos estudios.

| <b>Código de registro</b> | <b>Estado</b>         | <b>Población</b>  | <b>Diseño de estudio</b> | <b>País</b>    |
|---------------------------|-----------------------|---|--------------------------|----------------|
| NCT04317092               | Reclutando            | Neumonía por COVID-19 (n=400)   | Fase 2                   | Italia         |
| NCT04331795               | Reclutando            | COVID-19 (n=50)   | Fase 2                   | Estados Unidos |
| NCT04332094               | Reclutando            | COVID-19 (n=276)  | Fase 2                   | España         |
| NCT04346355               | Reclutando            | Neumonía por COVID-19 (n=398)   | Fase 2                   | Italia         |
| NCT04335071               | Reclutando            | Infección por SARS-CoV-2 (n=100)  | Fase 2                   | Suiza          |
| NCT04363853               | Reclutando            | Sars-CoV2 (n=200)   | Fase 2                   | Mexico         |
| NCT04363736               | No reclutando         | Neumonía por COVID-19 (n=100)   | Fase 2                   |                |
| NCT04335305               | Reclutando            | Neumonía por COVID-19 (n=24)  | Fase 2                   | España         |
| NCT04339712               | Reclutando            | COVID-19 y síndrome de activación de macrófagos (n=40)  | Fase 2                   | Grecia         |
| NCT04333914               | Reclutando            | Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) y tumor sólido o neoplasia hematológica (n=273)   | Fase 2                   | Francia        |
| NCT04315480               | Activo, no reclutando | COVID-19 y neumonía intersticial multifocal severa (n=38)   | Fase 2                   | Italia         |
| NCT04322773               | Reclutando            | COVID-19 (n=200)  | Fase 2                   | Dinamarca      |
| NCT04331808               | Activo, no reclutando | COVID-19 (n=228)  | Fase 2                   | Francia        |
| NCT04310228               | Reclutando            | COVID-19 (n=150)  | Fase 3                   | China          |
| NCT04345445               | No reclutando         | COVID-19 (n=310)  | Fase 3                   | Malasia        |
| NCT04356937               | No reclutando         | SARS-CoV 2 (n=300)  | Fase 3                   | Estados Unidos |
| NCT04320615               | Reclutando            | Neumonía por COVID-19 (n=330)   | Fase 3                   | Estados Unidos |
| NCT04361032               | No reclutando         | Pacientes con COVID19 en unidad de cuidados intensivos (n=260)  | Fase 3                   | Túnez          |
| NCT04361552               | Reclutando            | Infección por SARS-CoV-2 y alguno de los siguientes (n=180):<br>- Enfermedad cerebrovascular<br>- Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica | Fase 3                   | Estados Unidos |

**USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

|                  |            |   |               |         |
|------------------|------------|---|---------------|---------|
|                  |            | - Insuficiencia renal crónica<br>- Enfermedad coronaria<br>- Diabetes Mellitus<br>- Neoplasia maligna |               |         |
| NCT04330638      | Reclutando | COVID-19 (n=342)  | Fase 3        | Bélgica |
| NCT04359667      | Reclutando | Neumonía severa por COVID-19 (n=30)   | Observacional | Croacia |
| NCT04332913      | Reclutando | Neumonía por COVID-19 (n=30)  | Observacional | Italia  |
| NCT04306705      | Reclutando | Covid-19 y síndrome de liberación de citoquinas (n=120)   | Observacional | China   |
| ChiCTR2000029765 | Reclutando | Neumonía COVID-19 (n=188)   | Fase 3        | China   |
| ChiCTR2000030196 | Pendiente  | Neumonía COVI-19 (n=60)   | Fase 2        | China   |

**CONCLUSIÓN (VERSIÓN 29 DE ABRIL 2020)**

Desde la última actualización, el 18 de marzo, a la fecha, 29 de abril, solo se identificaron dos nuevas publicaciones; ambas en pre-impresión: un nuevo estudio retrospectivo que evalúa los resultados del tratamiento tocilizumab en 15 pacientes con COVID-19 (Luo et al. 2020) y un reporte de dos pacientes con diagnósticos de COVID-19 y síndrome de liberación de citoquina que fueron tratados con tocilizumab (Radbil, Narayanan, and Bhatt 2020). Los resultados del estudio retrospectivo de Luo et al muestran que una semana después de iniciar el tratamiento con tocilizumab, los pacientes redujeron sus valores de PCR, pero aumentaron los valores de IL-6. Adicionalmente, solo un paciente mostró mejoría clínica, nueve no mejoraron, dos empeoraron y tres fallecieron. Por otro lado, en el reporte de casos de Radbil et al, los dos pacientes con COVID-19 que recibieron tocilizumab tuvieron deterioro clínico y fallecieron; a pesar que los valores de PCR se redujeron.

Estos resultados no son alentadores y no apoyan la hipótesis de que tocilizumab podría ser una alternativa de beneficio en el tratamiento de pacientes con COVID-19 como lo sugería el estudio retrospectivo previo (Xu et al 2020). Sin embargo, al tratarse de estudios descriptivos, retrospectivos, sin grupo control y con pequeño tamaño muestral, no podemos formar una conclusión sobre la eficacia de tocilizumab. Para poder formular conclusiones sobre la eficacia de tocilizumab se necesitan ensayos clínicos aleatorizados bien conducidos. Actualmente, hay 5 ensayos clínicos controlados llevándose a cabo, además de otros 3 ensayos clínicos controlados que no han empezado el reclutamiento, 14 ensayos sin grupo control y 3 estudios observacionales, que están evaluando la eficacia de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Los resultados de estos ensayos clínicos nos brindarán información para discernir con certeza si tocilizumab es o no eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Con todo ello, el IETSI con la limitada evidencia disponible a la fecha (29 de abril 2020), mantiene la conclusión expresada en la versión previa de este reporte breve de que no es posible sustentar una recomendación a favor del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. La evidencia del uso de tocilizumab para el tratamiento del COVID-19 está aún en etapas muy preliminares y no existe evidencia robusta proveniente de ensayos clínicos publicados que hayan evaluado la seguridad y eficacia del uso de tocilizumab para el tratamiento de COVID-19. Así, es recomendable que el uso de tocilizumab se restrinja únicamente a contextos de ensayos clínicos mientras se esperan los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso en diferentes partes del mundo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chinese Clinical Trial Register. 2020. "Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The World Health Organization International Clinical Trials Registered Organization Registered Platform." 2020. <http://www.chictr.org.cn/enIndex.aspx>.
- Luo, Pan, Yi Liu, Lin Qiu, Xiulan Liu, Dong Liu, and Juan Li. 2020. "Tocilizumab Treatment in COVID-19: A Single Center Experience." *Journal of Medical Virology*, April. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>.
- National Institutes of Health. 2020. "Search of: Tocilizumab | Covid-19 - List Results - ClinicalTrials.Gov." 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid-19&term=Tocilizumab&cntry=&state=&city=&dist=>.
- Radbel, J, N Narayanan, and PJ Bhatt. 2020. "Use of Tocilizumab for COVID-19 Infection-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report. - PubMed - NCBI." *Chest* S0012-3692 (20): 30764–69.
- Xu et al, Xiaoling. 2020. "Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab."

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

### VERSIÓN ORIGINAL. ACTUALIZACIÓN AL 18 DE MARZO DE 2020

Estudios previos han mostrado que existe una tormenta de citoquinas en la patogénesis del SARS, incluyendo IL-6<sup>1</sup>. Asimismo, investigaciones en el síndrome respiratorio del medio oriente, causado por otro coronavirus (MERS-CoV) mostraron incrementos en las citoquinas IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-8<sup>2</sup>.

Recientes investigaciones sobre la infección por el COVID-19 encontraron que las células T aberrantes patógenas y los monocitos inflamatorios son rápidamente activados y producen enormes cantidades de citoquinas que inducen una tormenta inflamatoria, entre ellos el GM-CSF y la IL-6, que son las citoquinas claves que conducen a la tormenta inflamatoria y que puede resultar en un incremento de la disfunción del intercambio de gases a nivel de la interfase alveolo-capilar, especialmente alteración de la difusión del oxígeno y eventualmente la fibrosis pulmonar<sup>3</sup>. Por lo tanto, se ha sugerido que el IL-6 pueda jugar un rol clave en la tormenta de citoquinas y que interfiriendo con el IL-6 pueda ser un potencial tratamiento de los casos severos y críticos de COVID-19.

El receptor de la IL-6 tiene dos formas: el receptor ligado a la membrana (mIL6R) y el receptor IL-6 soluble (sIL-6R). El IL-6 se une a sIL-6R y forma un complejo que se une a gp130 en la membrana celular, el que por medio una transducción juega un rol pro inflamatorio<sup>4</sup>. El tocilizumab es un anticuerpo recombinante humanizado del receptor de IL-6 y puede unirse específicamente al sIL-6R y mIL-6R e inhibir la señal de transducción. El tocilizumab se usa actualmente en el tratamiento de la artritis reumatoide.

### Reporte de casos de tocilizumab en Covid-19:

1. Xiaoling Xu et al., 2020. *Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab*<sup>5</sup>.

Este fue un estudio retrospectivo en que se describió los resultados clínicos del tratamiento estándar combinado con tocilizumab, un bloqueador de IL-6, en 21 pacientes con infección grave y crítica con COVID-19. Todos los pacientes debían firmar un consentimiento informado antes de usar tocilizumab y aprobar la publicación de esta serie de casos. Los datos se recogieron a partir de las historias clínicas.

Los 21 pacientes fueron tratados con tocilizumab entre el 5 y 14 de febrero del 2020, procedentes de dos hospitales en China. Todos los pacientes incluidos cumplían con los criterios de gravedad según el protocolo de tratamiento y diagnóstico de neumonía por el nuevo virus de coronavirus (6ta edición interina)

<sup>1</sup> Li Y, Chen M, Cao H, Zhu Y, Zheng J, Zhou H. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microbes Infect* 2013;15:88-95.

<sup>2</sup> Lau SK, Lau CC, Chan KH, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol* 2013;94:2679-90.

<sup>3</sup> Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv* 2020:2020.02.12.945576. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>

<sup>4</sup> Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine* 2014;70:11-20.

<sup>5</sup> Xiaoling Xu et al., 2020. *Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab*.

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

auspiciada por la comisión nacional para la salud de las personas de la República de China<sup>6</sup>.

El diagnóstico se realizó mediante el frotis faríngeo realizados con medidas asépticas y evaluadas en tiempo real mediante la prueba de reacción de cadena de polimerasa reversa transcriptasa (RT-PCR), la cual fue desarrollada según la secuencia viral difundida.

El diagnóstico de severidad se realizó cuando se cumplían cualquiera de las siguientes condiciones:

- Frecuencia respiratoria  $\geq 30$  respiraciones/minuto.
- SpO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$  respirando medios con O<sub>2</sub> 21%.
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  mmHg.

Un caso crítico fue definido cuando presentaba cualquiera de las siguientes condiciones

- Falla respiratoria con necesidad de ventilación mecánica.
- Shock.
- Concomitante falla de otro órgano.
- Necesidad de ser admitido en UCI.

Todos los pacientes recibieron atención estándar de acuerdo al protocolo de tratamiento y diagnóstico de neumonía por coronavirus de China incluyendo lopinavir, metilprednisolona, otros sintomáticos y oxigenoterapia; a este tratamiento se agregó el uso de tocilizumab, administrado en una dosis de 400 mg vía endovenosa.

### Resultados

La edad promedio de los pacientes fue  $56.8 \pm 16.5$  años (rango: 25 – 88), 18 eran varones (85.7%) y 3 mujeres (14.3%). El 43% de los pacientes padecía de hipertensión arterial, el 24% de diabetes y el 10% enfermedad coronaria. 17 pacientes (81.0%) fueron catalogados como graves y 4 como críticos (19.0%). 18 pacientes (85.7%) recibieron tocilizumab una vez y 3 pacientes (14.3%) recibieron una segunda dosis debido a fiebre dentro de 12 horas.

Todos los pacientes presentaron fiebre como el primer síntoma, seguido de tos seca (14/21, 66.7%), esputo blanco en pequeña cantidad (9/21, 42.9%), fatiga (6/21, 28.6%) y disnea (6/21, 28.6%). Cuatro pacientes tuvieron náuseas (19.0%). Otros síntomas incluyendo rinorrea y dolor torácico fueron raros (4.8%). El promedio de tiempo desde el inicio de la fiebre y el desarrollo de la disnea fue de 6 días (rango: 2-14). La mayoría (20/21) de los pacientes necesitaron oxigenoterapia, incluyendo a alto flujo en 9 pacientes (45.0%), cánula nasal en 7 pacientes (35.0%), máscara de oxígeno en un paciente (5.0%), ventilación no invasiva en un paciente (5.0%) y ventilación invasiva en 2 pacientes (10.0%).

<sup>6</sup> Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (6th interim edition). China NHCOTPSRO.

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Se observó linfopenia en el 85.0% de los pacientes (17/20), los niveles de PCR se incrementaron en 20 pacientes (95%) (media,  $75.06 \pm 66.80$  mg/L). Los niveles de IL-6 antes del uso de tocilizumab tuvieron una media de  $132.38 \pm 278.54$  pg/ml. Todos los pacientes tenían una tomografía anormal de inicio. La principal anomalía de la tomografía inicial fueron imágenes similares a placas, opacidades en vidrio esmerilado y consolidación focal.

### Después del tratamiento

La temperatura retornó a valores normales después del primer día de tratamiento con tocilizumab. Los síntomas también disminuyeron en los siguientes días, así como la saturación de oxígeno. Quince pacientes (15/20, 75.0%) disminuyeron las concentraciones de oxígeno. Diez pacientes retornaron a valores normales (10/19, 52.6%). El PCR disminuyó significativamente y retorno a valores normales en 84.2% pacientes (16/19, media,  $2.72 \pm 3.60$  mg/L) al quinto día de evolución. No se reportaron los resultados de los cambios de la IL-6.

Las tomografías mostraron mejoras de las lesiones pulmonares en 19 pacientes (90.5%) y pequeña mejora en el resto. Se dieron de alta a 19 pacientes (90.5%) incluyendo a los dos pacientes críticos y el resto permaneció hospitalizado. El promedio del tiempo de hospitalización fue de  $13.5 \pm 3.1$  d después del tratamiento con tocilizumab. No se reportaron infecciones pulmonares posteriores o deterioro de la enfermedad o muerte. No se reportaron eventos adversos durante el tiempo de hospitalización.

### Protocolos de estudios en curso de LPV/r en COVID-19

1. Xiaoling Xu et al 2020 "A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19)"<sup>7</sup>.

Este es un ECA en proceso de reclutamiento en China y cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con neumonía por nuevo coronavirus (NCP) regulares (incluyendo con factores de riesgo severo) y pacientes críticos. Los grupos a comparar serán el tratamiento convencional (control, 94 pacientes) con el de tratamiento convencional + tocilizumab (experimental, 94 pacientes). El desenlace clínico primario será la curación (definición no disponible) y los desenlaces secundarios incluyen a: muerte, uso de ventilador y días de hospitalización.

#### Criterios de inclusión.

- a. Pacientes con diagnóstico del tipo común de neumonía por el nuevo coronavirus (NCP), (incluyendo con factores de riesgo severos) y casos graves de NCP.
- b. Edad 18-85 años.
- c. IL-6 elevada (por medio del método Elisa y usando el mismo kit de la compañía).

---

<sup>7</sup> Chinese Clinical Trial Registry. A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). Feb 13, 2020. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409> (accessed March 17, 2020).

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

- d. Pacientes o familiares que se hayan ofrecido voluntariamente a participar y con consentimiento informado firmado.

Definición de casos clínicos de neumonía por el nuevo coronavirus (NCP).

- Pacientes con NCP regular o común (incluyendo con factores de riesgo): pacientes con lesión pulmonar dual en base a síntomas clínicos comunes de la NCP acompañado con o sin fiebre
- Pacientes con NCP críticos: en "New Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan (Fifth Edition)" formulated by the National Health Commission

Criterios de exclusión.

- a. Pacientes que ya estén participando en otros ensayos clínicos
- b. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- c. ALT/AST > 5 valores normales altos, neutrófilos <0.5, plaquetas menos de 50
- d. Diagnóstico definitivo de enfermedades inmunológicas reumáticas
- e. Uso crónico de medicamentos inmunomoduladores o anti-rechazo
- f. Hipersensibilidad a tocilizumab o alguno de sus excipientes
- g. Pacientes con tuberculosis pulmonar activa, con infección bacteriana o fúngica definida.

### Guías y protocolos de tratamiento

1. OMS-2020 guía interina "Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected"<sup>8</sup>.

La OMS hace recomendaciones generales para el tratamiento de los casos severos. Respecto a los potenciales tratamientos antivirales, en esta guía se menciona que no existe evidencia actual para recomendar un tratamiento específico contra el COVID-19. En su lugar, se han agregado enlaces sobre los ensayos clínicos que están evaluando varios antivirales potenciales registrados en la página de clínica trial (<https://clinicaltrials.gov>) y el registro de ensayos clínicos en China (<http://www.chictr.org.cn/abouten.aspx>).

Se debe hacer mención que en la página de *clinicaltrial* no existe algún ensayo que esté investigando el uso de tocilizumab como tratamiento de los casos de infección por COVID-19. El ensayo en curso de Xiaoling Xu et al se encuentra registrado en la página de ensayos clínicos de China.

2. CDC 2020 "Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)"<sup>9</sup>.

---

<sup>8</sup> OMS 2020. Guía interina. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Disponible en [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

<sup>9</sup> CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html#foot43>

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

En esta guía igualmente se menciona que no existen actualmente antivirales aprobados por la FDA para tratar pacientes infectados con COVID-19. En los Estados Unidos, los institutos Nacionales de salud (NIH) y colaboradores se encuentran investigando tratamientos antivirales contra COVID-19. Se menciona también que, aunque algunos estudios in-vitro o in-vivo sugieren potencial actividad terapéutica contra coronavirus, no existe información disponible proveniente de ensayos clínicos en humanos que apoyen la recomendación de algún tratamiento en investigación para ser recomendado en pacientes con infección COVID-19 confirmado o sospechado.

En esta guía se menciona que remdesivir es un antiviral en investigación que ha mostrado tener actividad in-vitro contra SARS-CoV-2. Este medicamento inicialmente investigado en China, fue aprobado por para su uso en USA en pacientes después de un ensayo adaptativo aleatorizado realizado por NIH. Este medicamento se sigue investigando en USA (casos moderados y severos).

Igualmente, en esta guía se hace referencia al enlace de clinicaltrial y de los registros de estudios en China.

3. Sociedad Española de Farmacología-2020 “procedimientos de farmacia hospitalaria para la gestión del tratamiento con antivirales en la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)”<sup>10</sup>.

En casos de dificultad respiratoria aguda se está añadiendo en algunos casos tocilizumab basándose en datos muy preliminares procedentes de una serie de 21 casos en los que se administró dosis fija de 400 mg en dosis única. En el momento actual no existe evidencia robusta sobre el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. Se debe valorar que no se presenten contraindicaciones. Evitar en pacientes con ALT/AST mayor de 5 veces el límite superior de la normalidad, neutrófilos <500 células /mm<sup>3</sup>, plaquetas <50.000 células/mm<sup>3</sup>, en pacientes con tuberculosis pulmonar, o infecciones bacterianas o fúngicas, tratamiento inmunomodulador o anti-rechazo.

Preparación y administración: tocilizumab se prepara diluido en 100 ml de SF y administrar IV en 1 hora. tocilizumab diluido es estable 4 h a temperatura ambiente y 24 h en nevera.

### Análisis

La única evidencia disponible del uso de tocilizumab en pacientes infectados con COVID-19 proviene de una pequeña serie de casos recogidos de manera retrospectiva. Un total de 21 pacientes con neumonía por COVID-19 en estado grave o crítico recibieron tratamiento convencional y una dosis de tocilizumab 400 mg. Todos los pacientes tenían alteraciones en las imágenes como tomografía pulmonar y requirieron oxigenoterapia, principalmente no invasiva. Estos pacientes permanecieron hospitalizados una media de 13.5 días, al cabo del cual solo dos pacientes permanecían

---

<sup>10</sup> Sociedad Española de Farmacología. Procedimientos de farmacia hospitalaria para la gestión del tratamiento con antivirales en la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19).

## USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

hospitalizados. Con estos resultados los investigadores del estudio concluyeron que la adición de tocilizumab a la terapia convencional para los casos graves y críticos de neumonía por COVID-19, puede ofrecer un beneficio clínico, al mejorar los síntomas, la hipoxemia y las imágenes de tomografía.

Sin embargo, estos datos son considerados como muy preliminares debido al pequeño número de pacientes, además de padecer significativo riesgo de sesgos derivado del diseño del estudio. Estas observaciones preliminares requieren de evidencia posterior para confirmar los supuestos. Por ello, los mismos autores realizarán un ECA con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19, casos regulares y graves.

Este ECA que planea reclutar a 188 pacientes se encuentra en fase de reclutamiento y prevé terminar el estudio en mayo de este año.

### Conclusiones

1. Estudios sobre la patogénesis de la infección por varios virus respiratorios con casos severos, incluyendo el actual COVID-19, muestran que ocurre una gran producción de citoquinas como la IL-6 y otros mediadores inflamatorios, denominado tormenta de citoquinas. Estas observaciones han llevado a sugerir que el IL-6 es un factor clave en la tormenta de citoquinas y que la interrupción de su acción pueda ser un potencial tratamiento de los casos severos y críticos de COVID-19.
2. El tocilizumab es un anticuerpo recombinante humanizado del receptor de IL-6, que al unirse con sus receptores inhibe la señal de transducción y por tanto la respuesta inflamatoria. Su uso solo se encuentra aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide.
3. La evidencia del uso de tocilizumab para el tratamiento del COVID-19 está aún en fase muy preliminar y la información actual proviene de un pequeño reporte de casos.
4. Existe un ECA en curso que evaluará la seguridad y eficacia del uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19, casos regulares y graves. Se prevé que finalice para mayo del 2020. Asimismo, un protocolo de tratamiento realizado por la sociedad española de farmacología indica que en casos severos de dificultad se está usando tocilizumab, no obstante, señala que la evidencia no es robusta.
5. Las guías de CDC y OMS mencionan que no existe evidencia importante para recomendar un antiviral específico. En su lugar han referenciado los enlaces de los registros de ensayos clínicos como el de *clinicaltrials* y el de China. Se debe mencionar que dentro de la página de *clinicaltrials* no existe algún ensayo en progreso que este investigado los efectos de tocilizumab en el tratamiento del COVID-19.
6. Actualmente no existe evidencia robusta proveniente de ensayos clínicos publicados que hayan evaluado la seguridad y eficacia del uso de tocilizumab para el tratamiento de COVID-19 que permitan sustentar una recomendación. Se mantiene expectativa en los resultados de los ensayos clínicos en curso, especialmente el que culminará en mayo.