

REPORTE BREVE N° 03

Versión 4

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

Última actualización: 21 de junio de 2020

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

ACTUALIZACIÓN AL 21 DE JUNIO DE 2020

Actualmente, existe una búsqueda constante para identificar un medicamento eficaz y seguro que impacte en desenlaces clínicos relevantes en pacientes con COVID-19. El 19 de mayo de 2020 el IETSI publicó un reporte breve de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con COVID-19, en el cuál se concluye que debido a que los estudios disponibles a la fecha están aún en fase preliminar y ante la ausencia proveniente de ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes con COVID-19, no es posible sustentar una recomendación a favor del uso de tocilizumab en estos pacientes. Sin embargo, desde la fecha del último reporte se han publicado nuevos estudios referentes al uso de este medicamento. En ese sentido, con el objetivo de disponer de una revisión actualizada en relación a este tema, el IETSI ha llevado a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el fin de identificar nuevas publicaciones científicas que hayan sido publicadas -en las respectivas bases de datos- entre el 19 de mayo y el 21 de junio de 2020.

En esta actualización se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales publicados 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 aún no publicados, en los repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org). Se realizó la búsqueda el día 21 de junio 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] OR atilizumab[tiab] OR roactemra[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 OR 'atilizumab' OR 'atilizumab'/exp OR atilizumab OR 'roactemra' OR 'roactemra'/exp OR roactemra). Asimismo, la estrategia de búsqueda en medRxiv y bioRxiv fue: (tocilizumab) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

A la fecha no se disponen de ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad del medicamento en este grupo de pacientes. Para este reporte breve, se identificaron siete

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

estudios observacionales (3 de ellos en pre-impresión) sobre el uso de tocilizumab en pacientes con la COVID-19. Recientemente, la Agencia de Medicamentos Italiana (AIFA), ha comunicado que los resultados del análisis interino de un ensayo clínico realizado en este país referente al uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 serán próximamente publicados en una revista científica. También han declarado que, con base en los resultados de este estudio (ausencia de efecto en lograr reducción de síntomas respiratorios severos, y en el número de ingresos a unidad de cuidados intensivos o número de muertes, en comparación con la mejor terapia de soporte), se ha decidido detenerlo. Adicionalmente, en la página web del National Institutes of Health de los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) se identificaron 57 estudios registrados (21 de ellos, ensayos clínicos fase III o fase IV, nueve ensayos clínicos nuevos en comparación al último reporte breve publicado de fecha 19 de mayo de 2020) sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. De igual manera, en la página web de Chinese Clinical Trial Registry se identificaron otros 3 ensayos clínicos registrados. A continuación, se describe la evidencia seleccionada:

Estudios observacionales publicados en revistas científicas con revisión por pares:

Quartuccio et al. 2020. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: Results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. Publicado el 20 de mayo de 2020 (Quartuccio et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en 111 pacientes que fueron admitidos para hospitalización debido a neumonía por COVID-19 en un centro de salud en Udine, Italia, y que fueron reclutados entre el 29 de febrero y 6 de abril de 2020. Se dividió a los pacientes en dos grupos: 42 casos severos con Interleucina 6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR) elevados, sometidos a tratamiento con tocilizumab (administrada en una sola infusión intravenosa en una dosis de 8 mg/kg), y 69 pacientes pertenecientes al grupo tratado con la mejor terapia de soporte (METS) (hidroxicloroquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir y/o glucocorticoides). Los pacientes fueron diagnosticados con COVID-19 mediante la prueba de reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés).

En cuanto a las características basales de la muestra, los promedios de edad en los grupos tratados con tocilizumab y METS fueron de 62.4 ± 11.8 y 56.2 ± 14.2 respectivamente ($p=0.02$). Asimismo, el porcentaje de varones en ambos grupos fue de 78.6% y 63.8% respectivamente ($p=0.1$). Al momento de la admisión hospitalaria, el grupo tratado con tocilizumab tuvo mayores niveles de IL-6 [pg/mL, media (RIC)] [63.5 ($37.25-135.5$) vs 18.5 ($10.25-33$); $p < 0.0001$] y PCR [mg/L, media (RIC)] [79.05 ($47.8-186.22$) vs 24.1 ($7.3-72.6$); $p < 0.0001$] que el grupo tratado con METS. Asimismo, se detectó mayores niveles de neutrófilos y menores niveles de linfocitos en el grupo de tratamiento con tocilizumab que en el grupo tratado con METS ($p=0.04$ y $p=0.001$ respectivamente).

En el grupo tratado con tocilizumab, se reportaron: 26 pacientes (62%) que requirieron ventilación mecánica, cuatro pacientes (9.5%) fallecieron y 18 pacientes (42.8%) presentaron infecciones bacterianas. En el grupo METS no se reportaron muertes ni complicaciones por bacterias.

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

Así, en base a los resultados de este estudio observacional, existió una mayor tasa de complicaciones (necesidad de ventilación mecánica), mortalidad e infecciones bacterianas en el grupo tratado con tocilizumab, en comparación con el grupo que recibió METS (que no reportó ninguno de estos eventos). Algunas limitaciones son de notar, como son la ausencia de aleatorización, de cegamiento, lo que lleva a la imposibilidad de establecer relaciones causales entre intervención y desenlace. Otra limitación de este estudio observacional es que los grupos evaluados (tocilizumab vs. METS) presentaron diferencias significativas en características basales como la edad, niveles de IL-6, PCR, neutrófilos y linfocitos entre ambos grupos de tratamiento, por lo cual, los resultados en estos grupos no serían comparables, pues el desbalance de estas características podría influir en los resultados.

Colaneri et al. 2020. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAteo COvid19 Registry (SMACORE). Publicado el 09 de mayo de 2020 (Colaneri et al. 2020).

Estudio observacional retrospectivo realizado con el objetivo de evaluar la efectividad del uso de tocilizumab sobre los desenlaces: admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y tasa de mortalidad a los siete días de hospitalización en pacientes severos con neumonía por COVID-19. Se realizó un análisis de puntaje de propensión para tratar de hacer comparables un grupo de pacientes sometidos a tratamiento con tocilizumab (además de METS) con otro grupo de pacientes sometidos a METS solamente (definida como una combinación de hidroxicloroquina, azitromicina, una dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular y metilprednisolona). Los pacientes con COVID-19 fueron diagnosticados mediante RT-PCR. El estudio fue llevado a cabo en un policlínico en Pavia, Italia, y se realizó el reclutamiento de pacientes entre el 14 de marzo hasta el 27 de marzo de 2020. Se administró tocilizumab a 21 pacientes en una dosis endovenosa de 8 mg/kg (máximo de 800 mg por dosis). De no reportarse efectos adversos luego de la primera dosis, se repitió la dosis luego de 12 horas. Los criterios para realizar la administración de tocilizumab fueron: proteína C reactiva (PCR) > 5 mg/dl, procalcitonina < 0.5 ng/mL, %, o cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ < 300 y alanina aminotransferasa < 500 U/L. La METS fue administrada en 91 pacientes.

Se incluyó un total de 112 pacientes (82 varones), con edad media de 63.55 años. No se detectaron eventos adversos en el grupo tratado con tocilizumab ni en el grupo tratado con METS. Luego del análisis de propensión (48 pares de pacientes comparables), los autores reportaron que el tratamiento con tocilizumab no redujo las admisiones a UCI (OR 0.11; IC 95%: 0.00-3.38; $p=0.22$), ni la tasa de mortalidad a los 7 días (OR 0.78; IC 95%: 0.06-9.34; $p=0.84$), en comparación con METS.

Así, con base en este estudio observacional, en ninguno de los grupos evaluados (tocilizumab o METS) se reportaron eventos adversos. Asimismo, se reportaron tasas similares de admisiones a UCI y mortalidad a los siete días en pacientes con COVID-19 tratados con tocilizumab en comparación con METS. Algunas limitaciones de este estudio son que es un estudio mono-céntrico y de tamaño de muestra pequeño, asimismo, el tamaño de las sub-muestras evaluadas difiere ampliamente entre los grupos tratados con tocilizumab y METS (21 vs. 91 pacientes). Además, el uso de análisis de puntaje de propensión, si bien intenta balancear a los grupos evaluados en

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

base a las características basales medidas y comparables entre ambos grupos, este no puede controlar la influencia de variables confusoras que no fueron medidas.

Capra et al. 2020. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. Publicado el 13 de mayo de 2020 (Capra et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado con la información de 85 pacientes consecutivos con falla respiratoria y neumonía por COVID-19 (diagnosticados mediante RT-PCR) atendidos en un hospital de Italia, sin necesidad de ventilación mecánica. Los pacientes debían cumplir con al menos uno de los siguientes criterios para ser incluidos en el estudio: tasa respiratoria ≥ 30 ciclos por minuto, o saturación de oxígeno $\leq 93\%$, o cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg. Los pacientes admitidos en el hospital antes del 13 de marzo de 2020 ($n=23$) fueron tratados con METS (hidroxicloroquina, lopinavir y ritonavir), mientras que a los pacientes atendidos después de esa fecha se les administró además de METS, tocilizumab ($n=62$). En 33 pacientes, tocilizumab se administró de forma intravenosa (400 mg) en una sola dosis, y 27 la recibieron de forma subcutánea (324 mg) en una sola dosis, dentro de los primeros cuatro días de admitidos. El desenlace de interés primario fue la tasa de sobrevivencia en los pacientes tratados con tocilizumab y METS.

No se reportaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a características demográficas, clínicas y comorbilidades en los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS. Se reportó que los pacientes que recibieron tratamiento con tocilizumab mostraron una reducción del riesgo instantáneo de mortalidad (HR para la muerte de 0.035; CI 95%: 0.004-0.347; $p=0.004$), ajustado en base al sexo, edad, presencia de comorbilidades y nivel de PCR plasmático al momento de la admisión. Dos de 62 (8%) pacientes en el grupo tratado con tocilizumab y 11 de 23 (57.9%) en el grupo METS fallecieron ($p=0.0001$). El 92% de los pacientes del grupo tratado con tocilizumab y 42.1% de los pacientes tratados con METS fueron dados de alta en un promedio de 12.5 días. En los pacientes que permanecieron hospitalizados, se reportó mejora de la función respiratoria en 64.8% de pacientes del grupo tratado con tocilizumab, mientras el 100% (4 pacientes) de pacientes en el grupo METS requirieron de ventilación mecánica; comparado con el 27% del grupo tratado con tocilizumab (10 pacientes) ($p=0.003$). Además, no se reportaron eventos de infecciones en ninguno de los grupos de estudio.

Así, los resultados de este estudio observacional reportan una asociación entre el menor riesgo de muerte y el uso de tocilizumab, en comparación al uso de METS. Pese a estos resultados, las limitaciones propias del diseño de los estudios observacionales, como la no asignación aleatoria a los grupos de tratamiento, la falta de control sobre la intervención, y ausencia de cegamiento, no permiten atribuir causalmente este efecto al tratamiento con tocilizumab. Además, como en toda nueva enfermedad, se debe tener en cuenta la curva de aprendizaje con respecto al manejo de la misma (independientemente de los fármacos administrados), por lo que los protocolos y parámetros de atención de los pacientes tratados antes del 13 de marzo de 2020 (grupo METS), pueden haber diferido de los del grupo posterior a esta fecha (grupo tocilizumab) con base en la experiencia, avances en los estudios, y actualizaciones en las recomendaciones de las guías de práctica clínica, lo que puede haber tenido algún

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

impacto en los resultados de este estudio al introducirse un sesgo de desarrollo (o *performance*).

Campochiaro et al. 2020. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single centre retrospective cohort study. Publicado el 22 de mayo de 2020 (Campochiaro et al. 2020).

Estudio observacional retrospectivo realizado en 65 pacientes con diagnóstico de COVID-19 (mediante RT-PCR) con signos de hiper-inflamación (PCR ≥ 100 mg/L¹ o ferritina ≥ 900 ng/mL², en presencia de lactasa deshidrogenasa elevada [LDH, > 220 U/L]), sin ingreso a la UCI, atendidos en un hospital de Milán, Italia. Además, el paciente debía cumplir con lo siguiente: saturación de oxígeno $\leq 92\%$, o cociente PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg. Se comparó a los pacientes que recibieron METS (Hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, ceftriaxona, azitromicina, enoxaparina) junto con administración intravenosa de tocilizumab, con un grupo de pacientes que recibió METS solamente. Se realizó un seguimiento de la eficacia y seguridad del medicamento hasta 28 días después de su administración. Se administró tocilizumab endovenoso en una única dosis de 400 mg. En caso de empeoramiento de la función respiratoria luego de 24 horas de la primera administración, se administró una segunda dosis. Los desenlaces de interés fueron: sobrevida global y mejoría clínica del paciente bajo tratamiento (definida como alta hospitalaria o disminución de al menos dos puntos al valor basal de una escala ordinal de seis categorías³ sobre el estado clínico del paciente a los 28 días de seguimiento). Los principales eventos adversos evaluados fueron: infecciones bacterianas o fúngicas, elevación de marcadores inflamatorios, presencia de trombosis pulmonar y neumotórax.

De los 65 pacientes evaluados, 32 fueron tratados con tocilizumab. En la evaluación basal, no se reportaron diferencias significativas de las características demográficas, marcadores de falla respiratoria, repuesta inflamatoria y presencia de comorbilidades entre los grupos de tratamiento. Al ingreso, todos los pacientes se encontraban recibiendo oxígeno de alto flujo y la mayoría (78% de los pacientes del grupo tratado con tocilizumab y 61% de los pacientes en el grupo METS) recibió ventilación no invasiva. A los 28 días de evaluación post-tratamiento, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con tocilizumab y METS en la proporción de pacientes que recibieron el alta hospitalaria (63% vs. 48%; $p=0.32$), pacientes que presentaron mejoría clínica (69% vs. 61%; $p=0.61$) y tasas de mortalidad (16% vs. 33%; $p=0.15$). Se reportó eventos adversos serios en 8 (25%) pacientes del grupo tratado con tocilizumab y 9 (27%) pacientes del grupo tratado con METS, aunque sin especificar qué se consideró como eventos adversos serios ($p=0.85$). Se identificó bacteriemia en cuatro pacientes (13%) del grupo tratado con tocilizumab, en comparación con cuatro pacientes el grupo tratado con METS (12%) ($p=0.99$). En cinco pacientes (16%) del grupo tratado con tocilizumab se identificó neutropenia transitoria, el grupo que recibió METS no presentó (0/33) este evento en ningún paciente ($p=0.024$).

¹ Valor normal <6 mg/L

² Valor normal <400 ng/mL

³ La escala consideró las siguientes categorías para evaluar el estado clínico del paciente: 1) alta del paciente, 2) hospitalización sin suplementación de oxígeno, 3) hospitalización con suplementación de oxígeno de bajo flujo (FiO₂ $< 40\%$), 4) hospitalización que requiere alto flujo de suplementación de oxígeno (FiO₂ $\geq 40\%$), 5) hospitalización que requiere ventilación no invasiva u oxigenación membrana extra-corpórea, y 6) muerte.

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

No hubo diferencias significativas en las tasas de trombosis pulmonar en los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS (6% vs. 9%; $p=0.99$).

Así, los resultados de este estudio reportaron similares tasas de altas hospitalarias, mejoría clínica y mortalidad a los 28 días de seguimiento entre los grupos de pacientes tratados con tocilizumab y METS. Además, se reportó un incremento significativo de neutropenia transitoria en el grupo tratado con tocilizumab, en comparación con el grupo tratado con METS. Asimismo, se reportaron tasas similares de eventos adversos, y bacteriemias entre ambos grupos de tratamiento (tocilizumab vs. METS). Similarmente, como en los estudios anteriores, la naturaleza observacional de este estudio limita su capacidad de controlar sesgos y el efecto de variables de confusión por lo que sus resultados deben ser interpretados con precaución.

Estudios observacionales publicados en repositorios de pre-impresiones:

Rossi et al. 2020. Effect of tocilizumab in hospitalized 2 patients with severe pneumonia 3 COVID-19: a cohort study. Publicado el 09 de junio de 2020 (Rossi et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, realizado con el objetivo de evaluar la efectividad del uso de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (diagnosticado mediante RT-PCR). Se administró una dosis única de tocilizumab de 400mg en pacientes hospitalizados por casos severos de COVID-19 (se definió severidad como: saturación de oxígeno $\leq 96\%$, y soporte de oxígeno $\geq 6L/min$ por más de 6 horas). Los pacientes con esta condición, y que no recibieron tratamiento de tocilizumab, se les administró METS (sin especificar qué medicamentos recibieron estos pacientes). El desenlace primario de interés fue una combinación de la mortalidad por todas las causas y la necesidad de ventilación mecánica. El seguimiento de los pacientes se realizó por un máximo de 28 días.

De 246 pacientes incluidos en el estudio, 106 fueron tratados con tocilizumab y 140 fueron tratados con METS. La edad promedio de los pacientes fue de 67.6 ± 15.3 , y 95 (38.5%) fueron mujeres. Un 42.7% de los pacientes presentaron el desenlace de interés, con 71 muertes (28.9%) en los 28 días de seguimiento. Se realizó un análisis de puntaje de propensión para emparejar a un grupo de 84 pares de pacientes comparables (luego del emparejamiento no se detectaron diferencias significativas en las características basales de los grupos tocilizumab y METS, excepto para uso de macrólidos [89.3% vs. 76.2%; $p=0.03$] y uso de lopinavir/ritonavir [1.2% vs. 9.5%; 0.03] respectivamente). En la cohorte emparejada, tocilizumab estuvo asociado a una menor ocurrencia del desenlace primario (mortalidad por todas las causas y necesidad de ventilación mecánica) (HR=0.49; IC 95%: 0.3-0.81; $p=0.005$) y a una menor ocurrencia de muerte por todas las causas en un periodo de seguimiento de 28 días (HR=0.42; IC 95: 0.22-0.82; $p=0.008$). Mediante un modelo de regresión de Cox múltiple, con los datos de los 246 pacientes, se observó una menor probabilidad de ocurrencia del desenlace primario del estudio (mortalidad y necesidad de ventilación mecánica debido a COVID-19) en el grupo tratado con tocilizumab (HRa=0.26; IC 95%: 0.135-0.51, $p=0.0001$).

Así, los resultados publicados en la pre-impresión de este estudio observacional retrospectivo sugieren que el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 en un

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

periodo de 28 días de seguimiento estuvo relacionado con una menor ocurrencia del desenlace compuesto de muerte por cualquier causa y la necesidad de ventilación mecánica combinadas, así como también a una menor ocurrencia de muertes por todas las causas, en comparación con el grupo tratado con METS. Estos resultados, deben ser interpretados a la luz de las limitaciones del estudio, entre las que resaltan las propias del diseño observacional, como la falta de aleatorización de los participantes a los grupos de tratamiento con tocilizumab o METS, y ausencia de cegamiento en la asignación del tratamiento. Por otro lado, a pesar de que se utilizó análisis de puntajes por propensión para la balancear la comparabilidad de los grupos tocilizumab y METS, algunas características relacionadas al uso de ciertos medicamentos (macrólidos y lopinavir/ritonavir) no presentaron dicho balance en los grupos emparejados, asimismo, el uso de esta técnica estadística no controla la influencia de variables confusoras que no fueron tomadas en cuenta en la medición. Con todo esto, no es posible atribuir los resultados al uso de tocilizumab. Sumado a ello, este estudio no ha pasado aún un proceso formal de revisión por pares para su publicación.

Moreno Garcia et al. 2020. Tocilizumab is associated with reduced risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. Publicado el 05 de junio de 2020 (Moreno Garcia et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en 171 pacientes con COVID-19 (diagnosticados con RT-PCR) que no calificaron para ser ingresados a UCI dentro de las 24 horas de su admisión hospitalaria. Los pacientes fueron atendidos en el hospital de Barcelona, España entre el 19 de febrero y el 16 de abril de 2020. El criterio clínico para la administración de tocilizumab (400 mg/24h vía intravenosa, para pacientes ≤ 75 kg de peso y 600 mg/24h para pacientes con >75 de peso, con la posibilidad de repetir la dosis cada 12 horas por un máximo de tres dosis) fue la presencia de deterioro pulmonar (identificado a partir de radiografía de tórax), necesidad de oxígeno o parámetros inflamatorios elevados. A pesar de existir estos criterios, finalmente el médico tratante era quien tomaba la decisión de administrar (o no) el medicamento. El tratamiento estándar (tratamiento con METS) consistió en hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir; y a partir del 18 de marzo de 2020, se administró además azitromicina. Asimismo, los pacientes con riesgo de trombosis recibieron adicionalmente, heparina de bajo peso molecular. El desenlace de interés primario fue la combinación de la ocurrencia de muerte (sin especificar si esta fue debido a COVID-19 o por todas las causas) o la necesidad de admisión a UCI (lo que ocurría primero).

Del total de pacientes, 77 recibieron tocilizumab y 94 recibieron el tratamiento estándar. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS, excepto para presencia de fiebre (98.7% vs. 85%; $p=0.002$), radiografía de tórax sin alteraciones al momento de la admisión (4% vs. 15%; $p=0.02$), necesidad de terapia con oxígeno el mismo día de la admisión (72.7% vs. 53.8%; $p=0.011$), nivel de PCR (9.7 ± 7.4 vs. 7.5 ± 5.7 ; $p=0.044$) y uso de esteroides antes de ingresar a UCI (50.6% vs. 27.7%; $p=0.002$). El grupo que recibió tocilizumab tuvo menos admisiones a UCI (10.3% vs. 27.6 %, $p=0.005$), menor necesidad de ventilación invasiva (0% vs. 13.8%; $p=0.001$) y menor cantidad de altas de UCI (22.3% vs. 6.5%; valor de p calculado= 0.004) que el grupo tratado con METS. El porcentaje de altas hospitalarias no tuvo diferencias significativas entre los grupos tratados con tocilizumab y METS (84.4% vs. 75.5%; $p=0.152$). En cuanto a mortalidad

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

por todas las causas tampoco se presentaron diferencias entre los grupos tratados con tocilizumab y METS (10.3% vs. 18%; $p=0.156$).

Así, los resultados de este estudio sugieren una reducción en la probabilidad de ocurrencia de desenlaces subjetivos como admisiones a UCI, menor necesidad de ventilación invasiva, y menor cantidad de altas de UCI en el grupo tratado con tocilizumab en comparación con el grupo tratado con METS. Sin embargo, las tasas de mortalidad fueron similares entre los grupos tratados con tocilizumab y METS. En cuanto a las limitaciones del estudio, se puede mencionar la falta de aleatorización a los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS, ausencia de cegamiento, y consecuentemente imposibilidad de establecer relaciones de causa-efecto entre el uso de tocilizumab y los desenlaces evaluados. De igual manera, los grupos de tratamiento con tocilizumab y METS no serían comparables debido a que presentaron diferencias significativas en algunas características basales, lo que sugiere un notable sesgo de selección. Además, este estudio está publicado como un documento de pre-impresión que no ha pasado todavía un proceso de revisión por pares.

Somers et al. 2020. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. Pre-impresión publicado el 03 de junio de 2020 (Somers et al. 2020).

Estudio observacional retrospectivo cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de tocilizumab en pacientes con ventilación mecánica debido a COVID-19 (pacientes diagnosticados mediante RT-PCR). Se reclutaron los pacientes en el periodo del 9 de marzo al 20 de abril de 2020. El desenlace primario del estudio fue la probabilidad de sobrevivencia post-intubación y un segundo desenlace evaluado fue el estado clínico del paciente a los 28 días de seguimiento, con base en una escala de seis valores⁴. En el grupo de tratamiento con tocilizumab, se administró una dosis única de 8 mg/kg (máximo de 800 mg). Se consideró la inclusión de un grupo tratado con METS, quienes recibieron hidroxicloroquina (hasta el 26 de marzo, fecha en que se prohibió su uso para COVID-19 en el hospital), o remdesivir. También se consideró el uso de corticoesteroides a criterio de los médicos tratantes.

De los 154 pacientes con necesidad de ventilación mecánica incluidos en el estudio, 78 recibieron tocilizumab, y 76 pertenecieron al grupo tratado con METS. Los pacientes tratados con tocilizumab fueron más jóvenes que aquellos del grupo tratado con METS (media 55 ± 14.9 vs. 60 ± 14.5 años; $p=0.05$), además tuvieron menor proporción de pacientes con enfermedad pulmonar crónica (10% vs. 28%; $p=0.006$) (sin especificar como se valoró dicho riesgo). Se presentó un modelo de regresión de Cox ajustado por características demográficas, en el cual el tratamiento con tocilizumab no presentó diferencias significativas en el riesgo de muerte (HR=0.54; IC95%: 0.29 - 1.00). La tasa de letalidad a los 28 días de seguimiento fue menor en el grupo tratado con tocilizumab, que en el grupo tratado con METS (18% vs. 36%; $p=0.01$). El uso de tocilizumab estuvo

⁴ La escala consideró las siguientes categorías para evaluar el estado clínico del paciente: 1) alta del paciente, 2) hospitalización sin necesidad de ventilador y sin súper-infección, 3) hospitalización sin necesidad de ventilador y con súper-infección, 4) hospitalización con ventilación mecánica y sin súper-infección, 5) hospitalización con ventilación mecánica y súper-infección, y 6) muerte.

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

asociado con un incremento en la proporción de pacientes con súper-infección (54% vs. 26%; $p < 0.001$).

Así, esta pre-impresión reportó una reducción en las tasas de letalidad a los 28 días de seguimiento asociada al uso de tocilizumab. Asimismo, el uso de tocilizumab se asoció con un incremento significativo de súper-infección. Sumado a que este estudio se encuentra aún en etapa de pre-impresión, se debe tener en cuenta algunas limitaciones adicionales, una de las principales es que el grupo de pacientes tratados con tocilizumab presentó un promedio de edad y una proporción de pacientes con enfermedad pulmonar crónica significativamente menores que el grupo de tratamiento con METS, lo que puede haber influido en los resultados del estudio a favor de tocilizumab en cuanto a la tasa de letalidad a los 28 días. Pese a esto, se reportó una tasa de infección mayor en el grupo que empleó tocilizumab. De igual forma, este estudio no escapa de las limitaciones inherentes a estudios con diseño observacional, como la ausencia de aleatorización, cegamiento, y la imposibilidad de establecer relaciones causales entre la intervención y desenlaces evaluados.

Otros documentos relevantes:

Organización Panamericana de la Salud. 2020. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Publicado el 16 de junio de 2020 (Organización Panamericana de la Salud 2020b).

Es un documento consolidado que reporta los resultados de una serie de revisiones rápidas respecto a la eficacia y seguridad de diferentes opciones terapéuticas para COVID-19 (a la fecha de publicación se han incluido revisiones rápidas de 24 opciones terapéuticas incluida tocilizumab). Para la elaboración del documento se llevaron a cabo búsquedas sistemáticas de la literatura publicada sobre el tema en las bases de datos de Medline, Embase y PubMed. Además, se tomó en cuenta una búsqueda en las listas de referencias de los artículos identificados y registros de ensayos clínicos (como clinicaltrials.gov), asimismo, se realizó una búsqueda en el repositorio de pre-impresiones medRxiv.

De relevancia para el presente documento, se muestra un meta-análisis de seis estudios observacionales (476 pacientes en el grupo de tratamiento con tocilizumab y 1275 en el grupo que no recibió este medicamento) que reportaron evidencia respecto al uso de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Los resultados no mostraron beneficio del uso de tocilizumab sobre la mortalidad de los pacientes tratados con este medicamento (RR=1.78; IC 95%: 0.55-5.73).

Asimismo, el documento señala que los estudios incluidos son preliminares y que se requiere urgentemente de ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con COVID-19 antes de recomendar o no su uso.

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

Organización Panamericana de la Salud. 2020. Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con coronavirus (COVID-19) en las Américas. Publicado el 6 de abril de 2020 (Organización Panamericana de la Salud 2020a).

Se trata de una guía de práctica clínica (GPC) elaborada por un grupo de expertos bajo la coordinación técnico-metodológica de la Organización Panamericana de la Salud, con el objetivo de proveer recomendaciones para el manejo de pacientes adultos críticos con COVID-19 atendidos en la UCI. La población de interés estuvo constituida por pacientes adultos en estado crítico con sospecha diagnóstica o diagnosticados con COVID-19 (pacientes con necesidad de soporte ventilatorio, y/o vigilancia/manejo en la UCI, o pacientes que presenten las siguientes características: $FiO_2/PO_2 \leq 250$, o radiografía de tórax con infiltrado bilateral en parches y frecuencia respiratoria ≥ 30 , o saturación de oxígeno $\leq 90\%$). Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura publicada hasta el 19 de marzo de 2020 (no se reportaron las bases de datos en las cuáles se realizó la búsqueda). El documento empleó la metodología GRADE⁵ para la evaluación de la evidencia y gradación de la fuerza de las recomendaciones. Además, se incluyó puntos de buena práctica clínica en base a la valoración por grupos de expertos.

De relevancia para el presente reporte breve, se señala como punto de buena práctica clínica en el manejo de pacientes con la COVID-19 en estado crítico que: “No existe evidencia de calidad para formular una recomendación sobre el uso de tocilizumab en pacientes adultos con COVID-19. La efectividad de estos medicamentos está siendo evaluada en diversos ensayos clínicos aleatorizados”, esto con base en los escasos reportes de caso publicados sobre el tema a la fecha de elaboración de la GPC.

Con base en esta GPC se puede mencionar que los expertos regionales de la OPS consideran que a la fecha de elaboración de la GPC no existía información suficiente para emitir recomendaciones a favor o en contra del uso de tocilizumab para el manejo de pacientes con COVID-19 en estado crítico. Además, estos enfatizan en la necesidad de contar con evidencia proveniente de ensayos clínicos para una adecuada evaluación de la eficacia y seguridad de este medicamento antes de considerar su uso.

Organización Mundial de la Salud. 2020. COVID-19: Informal consultation on the potential role of IL-6/IL-1 antagonists in the clinical management of COVID 19 infection. Publicado el 25 de marzo de 2020 (Organización Mundial de la Salud 2020a).

Se trata de un documento elaborado por la iniciativa R&D (Research and Development) Blueprint contra el COVID-19 bajo la coordinación de la OMS. El documento fue elaborado a partir de las opiniones de un grupo de expertos en base a la evaluación de evidencia con respecto al uso de antagonistas de la IL-6/IL-1 en el manejo clínico de la infección de COVID-19. El documento no señala los límites de las fechas de publicación empleados en la búsqueda de la información considerada.

⁵ El nivel de evidencia se categorizó en: alto, moderado, bajo y muy bajo, la gradación de la fuerza de recomendación fue categorizada en fuerte (cuando se recomienda hacer una determinada acción) y condicional (cuando se sugiere hacer una determinada acción)

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

El documento expone la revisión crítica de estudios observacionales y series de casos publicados a la fecha y concluye en que dada la evidencia muy limitada de los beneficios potenciales de los inhibidores de IL-6 (en general), el grupo acordó conformar un grupo de expertos para trabajar en un documento de antecedentes para describir la racionalidad y la justificación para la inclusión de las terapias en un ECA.

Con base en este documento, este grupo de expertos convocados por la OMS señalan que el uso de tocilizumab y otros inhibidores de IL-6 no tendrían aún justificación de uso incluso en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado, pese a que dentro del documento se menciona que tocilizumab ya habría sido aprobado por la FDA para su uso en un ensayo clínico de fase III, que estaba por iniciar al momento de la publicación de este documento.

Organización Mundial de la Salud. 2020. Clinical management of COVID-19. Publicado el 27 de mayo de 2020 (Organización Mundial de la Salud 2020b).

Es un documento fue elaborado un grupo de expertos internacionales convocados por la OMS como una actualización de la Guía interina titulada “Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected” (Organización Mundial de la Salud 2020c). En el documento se declara que debido al corto tiempo programado para su elaboración y amplio rango de temas que incluye en su contenido, no se realizó un proceso formal de gradación de recomendaciones mediante la metodología GRADE. Las recomendaciones se establecieron mediante consenso de expertos y se señaló la dirección y fuerza de las recomendaciones utilizando un sistema de símbolos de colores⁶.

En el numeral 12 del documento “Antivirals, immunomodulators and other adjunctive therapies for COVID-19”, la OMS recomienda (con símbolo X de color rojo) no administrar una lista de medicamentos como tratamiento o profilaxis para COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico, dentro de la lista menciona a los inmunomoduladores como tocilizumab. La OMS sustenta dicha recomendación en que la naturaleza de la evidencia, a la fecha de la publicación, sobre el uso del medicamento era en su mayoría observacional, por lo que no se disponía de evidencia de alta calidad a favor de su uso. Además, la OMS menciona que se han descrito importantes efectos adversos debido al uso de tocilizumab como: infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza, hipertensión, incremento de alanina aminotransferasa, y reacciones adversas en el sitio de la infección.

Por tanto, según esta guía interina de la OMS, a la fecha de publicación (27 de mayo de 2020) no existían estudios de alta calidad a favor del uso de tocilizumab para pacientes con COVID-19. Debido a esto, esta institución no recomienda su administración como tratamiento, ni como profilaxis, en pacientes con COVID-19, a no ser que sea solo en el contexto de un ensayo clínico. Además, la OMS, señala la presencia de una serie de eventos adversos que se han reportado debido al uso del medicamento.

⁶ Un símbolo con un check de color verde denota una recomendación fuerte o una declaración de buena práctica a favor de la intervención. Un símbolo con una X de color rojo denota una recomendación o una declaración de buena práctica en contra de una intervención. Un signo de exclamación de color amarillo denota una recomendación condicional a favor de una intervención, o una recomendación donde un cuidado especial es requerido en su implementación.

USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19
Ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov y el Chinese Clinical Trial Registry.

En la página web clinicaltrials.gov del NIH se identificaron nueve ensayos clínicos nuevos en comparación al último reporte breve publicado (de fecha 19 de mayo de 2020), haciendo un total de 21 ensayos clínicos fase III o fase IV registrados (National Institutes of Health 2020). Además, en la página web de Chinese Clinical Trial Registry, se identificaron otros 3 ensayos clínicos (Chinese Clinical Trial Registry 2020) que tienen como objetivo evaluar el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. A continuación se presenta una tabla resumen 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	No reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=330)	Fase 3	Estados Unidos
NCT04377750	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=500)	Fase 4	Israel
NCT04356937	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
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	No reclutando	COVID-19 (n=320)	Fase 3	Rusia
NCT04349410	Reclutando por invitación	COVID-19 (n=500)	Fase 2 Fase 3	Estados Unidos
NCT04412772	Reclutando	COVID-19 (n=300)	Fase 3	Estados Unidos
NCT04424056	No reclutando	COVID-19 (n=216)	Fase 3	Francia
NCT04409262	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=450)	Fase 3	No especificado
NCT04403685	Reclutando	COVID-19, Neumonía por COVID-19, Síndrome de tormenta de citoquinas (n=150)	Fase 3	Brasil

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

NCT04423042	No reclutando	COVID-19, Síndrome Respiratorio Agudo Severo por COVID-19 (n=30)	Fase 3	No especificado
NCT04361552	Retirado	COVID-19 (n=0)	Fase 3	Estados Unidos
NCT04380519	Reclutando	COVID-19 (n=372)	Fase 2 Fase 3	Rusia
NCT04359095	No reclutando	COVID-19 (n=1600)	Fase 2 Fase 3	Colombia
NCT04347031	No reclutando	COVID-19 (n=320)	Fase 2 Fase 3	Rusia
NCT04438980	Reclutando	Neumonía por COVID-19 (n=72)	Fase 3	España
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

ANÁLISIS.

A la fecha 21 de junio de 2020, no existe evidencia publicada en bases de datos internacionales de ensayos clínicos aleatorizados que permitan evaluar la eficacia y seguridad del fármaco tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Desde la última versión de este reporte breve, se ha publicado siete estudios observacionales retrospectivos (tres de ellos correspondientes a pre-impresiones) que compararon los resultados de pacientes tratados con tocilizumab versus pacientes que recibieron otros medicamentos (hidroxicloroquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir, remdesivir, anticoagulantes de bajo peso molecular y/o glucocorticoides). Así, de forma similar a lo expuesto en versiones previas de este reporte breve, los resultados son contradictorios, siendo que algunos de los nuevos estudios observacionales identificados reportan una reducción significativa de las tasas de mortalidad en pacientes tratados con tocilizumab (tres estudios), y otros tres estudios reportan tasas de mortalidad sin diferencias entre los pacientes tratados con tocilizumab y aquellos sin este tratamiento. Cabe mencionar que todos estos estudios presentan limitaciones propias de su diseño observacional, como el alto riesgo de sesgos de selección, sesgo de información y de performance, lo que no permite discernir qué efectos pueden ser causalmente atribuidos al tocilizumab y qué efectos a otras características de las muestras, lo que explica además las contradicciones entre los resultados de los diferentes estudios. Es por ello que se hace necesario esperar por los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados que se vienen realizando en diferentes países.

Los estudios incluidos en la presente actualización emplearon diferentes criterios para reportar la ocurrencia de eventos adversos y reportaron resultados contradictorios. Las diferencias en los criterios utilizados para el reporte de eventos adversos no permiten formular conclusiones, objetivamente, sobre el perfil de seguridad del medicamento en

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

pacientes con COVID-19. Asimismo, se debe tener en cuenta que se ha reportado una mayor ocurrencia de neutropenias, bacteriemias, infecciones y súper infecciones en pacientes con la COVID-19 tratados con tocilizumab, en comparación con METS. Por lo tanto, en ausencia de evidencia de ensayos clínicos, no se puede garantizar la seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. De hecho, la evidencia de baja calidad al momento disponible obliga a tener que descartar que el uso de este medicamento incremente el riesgo de infecciones en el paciente en ausencia de cualquier beneficio en manejar el cuadro clínico específico al COVID-19.

La mayoría de estudios evaluados tuvieron tamaños de muestra pequeños, lo que puede disminuir la precisión de las estimaciones. De igual manera, se pudo identificar heterogeneidad en las características demográficas, clínicas y laboratoriales de las poblaciones evaluadas, tanto a nivel de poblaciones de los diferentes estudios, como a nivel de los subgrupos de tratamiento (tocilizumab y METS) dentro de cada estudio; lo que no permite una adecuada comparación entre los grupos. Asimismo, debido a su diseño observacional, estos estudios carecen de detalle en la información proporcionada, más aun teniendo en cuenta que tres de los estudios evaluados son pre-impresiones y no han pasado todavía por un proceso de revisión por pares. Algunos de los estudios observacionales evaluados aplicaron técnicas estadísticas para mejorar la comparabilidad, como el análisis de puntaje de propensión para emparejar a un grupo de pacientes sometidos a tratamiento con tocilizumab con aquellos en quienes no se administró esta terapia. Sin embargo, pese a que se utilicen estas técnicas para lograr un mayor nivel de homogeneidad entre los grupos, es difícil que estos estudios cumplan con las características de un ensayo clínico, que toman en cuenta la aleatorización de grupos de tratamiento, y un control exhaustivo de variables confusoras, así como del cumplimiento de los tratamientos administrados a los pacientes.

Además, los estudios evaluados difirieron en las definiciones de terapia estándar o de soporte (que involucraba el uso de diferentes medicamentos) así como la intervención (que generalmente agregaba tocilizumab a la terapia estándar), lo que puede generar un sesgo de selección que no permite discernir qué resultados pueden ser atribuidos causalmente a la intervención. Por ejemplo, el estudio de Capra et al. reportó una reducción significativa en la tasa de mortalidad en el grupo de tratamiento con tocilizumab en comparación con el tratamiento estándar (hidroxicloroquina, lopinavir, ritonavir, entre otros). Este resultado, aparentemente a favor de tocilizumab, no puede ser atribuido a este medicamento debido a que éste fue combinado con otros medicamentos en diferentes dosis según las necesidades individuales de cada paciente y muchas veces estos fueron administrados a criterio del médico tratante. Consecuentemente, la mayoría de los estudios concluyeron -independientemente de sus resultados- en que es necesario tener información proveniente de ensayos clínicos para poder tener un alcance más objetivo de la eficacia y seguridad de la droga tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19, por lo que, en línea con lo reportado por la comunidad científico-académica y expertos a nivel internacional, aún se debe ser prudentes al decidir sobre la administración o no de tocilizumab en pacientes con COVID-19 (Organización Mundial de la Salud 2020, Organización Panamericana de la Salud 2020a).

Es preciso mencionar que la compañía Thompson Reuters ha publicado recientes declaraciones de la Agencia de Medicamentos Italiana (AIFA), quienes manifestaron que un ensayo clínico de fase III sobre el uso de tocilizumab, fue detenido luego de

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

revisar los resultados de un análisis interino de los datos de 126 pacientes reclutados hasta el momento. AIFA declaró que el medicamento no mostró reducción significativa de síntomas respiratorios severos, el número de ingresos a unidad de cuidados intensivos o el número de muertes, en comparación con la mejor terapia de soporte, en este ensayo clínico aleatorizado. Sin embargo, los resultados de dicho análisis no han sido aún publicados. Al respecto, AIFA mencionó que los resultados del estudio serán próximamente publicados en una revista científica, por lo que quedamos a la expectativa de contar con esta información que permitirá una evaluación más detallada del estudio y a su vez un mejor entendimiento de los hallazgos respecto a la eficacia y seguridad de tocilizumab de un estudio proveniente de un diseño de alto nivel de evidencia (Thompson Reuters 2020).

Asimismo, organismos internacionales como la OPS y OMS han publicado reportes relacionados al uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Ambas organizaciones concuerdan en que la información publicada con respecto al uso de tocilizumab es limitada. La OPS señala explícitamente la necesidad de contar con evidencia proveniente de ensayos clínicos para una adecuada evaluación de la eficacia y seguridad de este medicamento (Organización Panamericana de la Salud 2020a). Asimismo, en una revisión rápida de la literatura y meta-análisis sobre la eficacia de tocilizumab sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19, la OPS reporta que no se ha identificado beneficios del uso de tocilizumab sobre desenlaces de mortalidad en pacientes con esta enfermedad (RR 1.78; IC 95% 0.55-5.73; valor de p no reportado) (Organización Panamericana de la Salud 2020b). Por su parte, el grupo de expertos de la OMS, señala que tocilizumab no tendría a la fecha de publicación del documento, justificación de uso en el contexto de un ensayo clínico, pese a que el mismo documento señala que la FDA había aprobado un ensayo clínico de fase III para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco (Organización Mundial de la Salud 2020a). De igual manera, en la actualización (al 27 de mayo de 2020) de su guía Interina para el manejo de pacientes con COVID-19, la OMS recomienda no utilizar tocilizumab como tratamiento ni como profiláctico para su uso en pacientes con COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico, sustentando dicha recomendación en la ausencia de estudios de alta calidad y en la alta tasa de eventos adversos asociados a su uso (Organización Mundial de la Salud 2020b).

Además, a la fecha en los portales web de [Clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) y [Chinese Clinical Trials Registry](https://www.chineseclinicaltrials.com) hay registrados 24 ensayos clínicos fase III o fase IV (13 de ellos en estado de reclutamiento) que evalúan la eficacia y seguridad comparativa de tocilizumab. Los resultados de estos estudios que cuentan con grupo control; así como asignación aleatoria a los grupos de tratamiento y control permitirán evaluar de manera más objetiva la presencia de un posible beneficio clínico en términos de eficacia y seguridad del tratamiento de tocilizumab en pacientes con COVID-19.

USO DE TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**CONCLUSIONES (VERSIÓN 21 DE JUNIO DE 2020).**

- A la fecha (21 de junio de 2020), no se dispone de evidencia científica proveniente de ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab para su uso en pacientes con COVID-19. La evidencia disponible a la fecha se limita a estudios observacionales retrospectivos con serias limitaciones metodológicas que no permiten una evaluación objetiva de su eficacia o seguridad y con resultados contradictorios. Asimismo, los estudios observacionales incluidos presentaron diferencias en sus definiciones de eventos adversos y otras limitaciones que no permiten determinar la seguridad de tocilizumab, por lo tanto, su balance riesgo-beneficio, en el tratamiento de pacientes con COVID-19. De hecho, es importante mencionar que algunos de los estudios incluidos reportaron aumento de ocurrencia de infecciones en pacientes con COVID-19 tratados con tocilizumab, lo cual genera dudas acerca del balance riesgo-beneficio del mismo, lo que debe ser esclarecido con los resultados de los ensayos clínicos en curso.
- La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, consideran que se requiere de resultados provenientes de ensayos clínicos para concluir sobre un potencial beneficio del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19, y por ello con base en resultados de series de casos y estudios observacionales, no se puede emitir una recomendación a favor o en contra de su uso en pacientes con la COVID-19. Además, la OMS, en la última actualización de su guía interina para el manejo del paciente con COVID-19, no recomienda el uso de tocilizumab fuera de un ensayo clínico y resalta sus potenciales eventos adversos asociados.
- La Agencia de Medicamentos Italiana (AIFA) ha informado recientemente a los medios de comunicación internacionales que los resultados del análisis interino de un ensayo clínico aleatorizado sobre el uso de tocilizumab, no mostraron beneficios en la reducción de los síntomas respiratorios severos, el número de ingresos a unidad de cuidados intensivos o muertes, en comparación con la mejor terapia de soporte. Los resultados de este estudio están pendientes de publicación y se espera que estos permitan determinar el perfil de eficacia y seguridad de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 para evaluar de manera más objetiva su eficacia y seguridad.
- Con todo esto, la evidencia disponible a la fecha (21 de junio de 2020), las limitaciones de diseño de los estudios observacionales al momento publicados, así como la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con COVID-19, el IETSI mantiene la conclusión expresada en la versión previa en cuanto a que no es posible justificar una recomendación a favor del uso de este fármaco en pacientes con la COVID-19. Al momento, la recomendación de agencias internacionales como la OMS es que el uso del tocilizumab se dé únicamente en el contexto de ensayos clínicos.

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

- Campochiaro, Corrado, Emanuel Della-Torre, Giulio Cavalli, Giacomo De Luca, Marco Ripa, Nicola Boffini, Alessandro Tomelleri, Elena Baldissera, Patrizia Rovere-Querini, Annalisa Ruggeri, Giacomo Monti, Francesco De Cobelli, Alberto Zangrillo, Moreno Tresoldi, Antonella Castagna, Lorenzo Dagna, and Toci-Raf Study Group. 2020. "Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study." *European journal of internal medicine* 76:43-49. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
- Capra, Ruggero, Nicola De Rossi, Flavia Mattioli, Giuseppe Romanelli, Cristina Scarpazza, Maria Pia Sormani, and Stefania Cossi. 2020. "Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia." *European journal of internal medicine* 76:31-35. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009.
- Colaneri, Marta, Laura Bogliolo, Pietro Valsecchi, Paolo Sacchi, Valentina Zuccaro, Fabio Brandolino, Carlomaurizio Montecucco, Francesco Mojoli, Emanuele Maria Giusti, Raffaele Bruno, and Force The Covid Irccs San Matteo Pavia Task. 2020. "Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE)." *Microorganisms* 8 (5):695. doi: 10.3390/microorganisms8050695.
- Ministerio de Salud. 2020. Resolución N° 240-2020 que modifica el numeral 7.10 e incluir el literal h) al subnumeral 7.12.2 del numeral 7.12 del Punto VII del Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú, aprobado por Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA. Lima, Perú.: MINSA.
- Moreno Garcia, Estela, Veronica Rico Caballero, Laia Albiach, Daiana Aguero, Juan Ambrosioni, Marta Bodro, Celia Cardozo, Mariana Chumbita, Lorena De la Mora, Nicole Garcia Pouton, Carolina Garcia Vidal, Ana GonzalezCordon, Marta Hernandez Meneses, Alexy Inciarte, Montse Laguno, Lorna Leal, Laura Linares, Irene Macaya, Fernanda Meira, Josep Mensa, Antonio Moreno, Laura Morata, Pedro Puerta Alcalde, Jhon Rojas, Montse Sola, Berta Torres, Manuel Torres, Adria Tome, Pedro Castro, Sara Fernandez, Josep Maria Nicolas, Alex Almuedo Riera, Jose Munoz, Mariana Jose Fernandez, Maria Angeles Marcos, Dolores Soy, Jose Antonio Martinez, Felipe Garcia, and Alex Soriano. 2020. "Tocilizumab is associated with reduction of the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection." *medRxiv*:2020.06.05.20113738. doi: 10.1101/2020.06.05.20113738.
- Organización Mundial de la Salud. 2020a. "COVID-19: Informal consultation on the potential role of IL-6/IL-1 antagonists in the clinical management of COVID 19 infection." In. Geneva, Switzerland: OMS. Internet (accessed 20 de junio de 2020).
- Organización Mundial de la Salud. 2020b. "Clinical management of COVID-19" In. Geneva, Switzerland: OMS. Internet (accessed 24 de junio de 2020)
- Organización Mundial de la Salud. 2020c. "Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected" In. Geneva, Switzerland: OMS. Internet (accessed 24 de junio de 2020)
- Organización Panamericana de la Salud. 2020a. "Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con coronavirus (COVID-19) en las américas." In: OPS/OMS. Internet.
https://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&alias=2295-guias-covid-19-cuidado-critico-abril-2020-abril-version-larga-v1&category_slug=covid-19&Itemid=688.

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

- Organización Panamericana de la Salud. 2020b. "Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews." In. Internet. <https://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews> (accessed 21 de junio).
- Quartuccio, Luca, Arianna Sonaglia, Dennis McGonagle, Martina Fabris, Maddalena Peghin, Davide Pecori, Amato De Monte, Tiziana Bove, Francesco Curcio, Flavio Bassi, Salvatore De Vita, and Carlo Tascini. 2020. "Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: Results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care." *Journal of Clinical Virology* 129:104444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104444>.
- Rossi, Benjamin, Lee S. Nguyen, Philippe Zimmermann, Faiza Boucenna, Louise Baucher, Louis Dubret, Helene Guillot, Marie-anne Bouldouyre, Yves Allenbach, Joe-Elie Salem, Paul Barsoum, Arezki Oufella, and Helene Gros. 2020. "Effect of tocilizumab in hospitalized patients with severe pneumonia COVID-19: a cohort study." *medRxiv:2020.06.06.20122341*. doi: 10.1101/2020.06.06.20122341.
- Somers, Emily C., Gregory A. Eschenauer, Jonathan P. Troost, Jonathan L. Golob, Tejal N. Gandhi, Lu Wang, Nina Zhou, Lindsay A. Petty, Ji Hoon Baang, Nicholas O. Dillman, David Frame, Kevin S. Gregg, Dan R. Kaul, Jerod Nagel, Twisha S. Patel, Shiwei Zhou, Adam S. Luring, David A. Hanauer, Emily Toth Martin, Pratima Sharma, Christopher M. Fung, and Jason M. Pogue. 2020. "Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19." *medRxiv:2020.05.29.20117358*. doi: 10.1101/2020.05.29.20117358.
- Thompson Reuters. 2020. "Roche rheumatoid arthritis drug fails to help COVID-19 patients in Italian study." [Internet]. Thompson Reuters,, accessed 19 de junio. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-roche-hldg/roche-rheumatoid-arthritis-drug-fails-to-help-covid-19-patients-in-italian-study-idUSKBN23O3GG>.

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) 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 ± 2.4 versus 3.4 ± 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 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 y 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). 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) y bioRxiv (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) 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 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.

Código de registro	Estado	Población	Diseño de estudio	País
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): - Enfermedad cerebrovascular - Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica	Fase 3	Estados Unidos

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

		- Insuficiencia renal crónica - Enfermedad coronaria - Diabetes Mellitus - 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-6⁷. Asimismo, investigaciones en el síndrome respiratorio del medio oriente, causado por otro coronavirus (MERS-CoV) mostraron incrementos en las citoquinas IL-6, IL-1 β e IL-8⁸.

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 pulmonar⁹. 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 inflamatorio¹⁰. 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*¹¹.

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)

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ 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>

¹⁰ Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine* 2014;70:11-20.

¹¹ 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 China¹².

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 ≥ 30 respiraciones/minuto.
- SpO₂ $\leq 93\%$ respirando medios con O₂ 21%.
- PaO₂/FiO₂ ≤ 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 ± 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%).

¹² 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 ± 66.80 mg/L). Los niveles de IL-6 antes del uso de tocilizumab tuvieron una media de 132.38 ± 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 ± 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 ± 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)"¹³.

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).

¹³ 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"¹⁴.

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)"¹⁵.

¹⁴ 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)

¹⁵ 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)”¹⁶.

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 /mm³, plaquetas <50.000 células/mm³, 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

¹⁶ 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.