

Tocilizumab en pacientes COVID-19 hospitalizados que presentan hipoxemia e inflamación sistémica

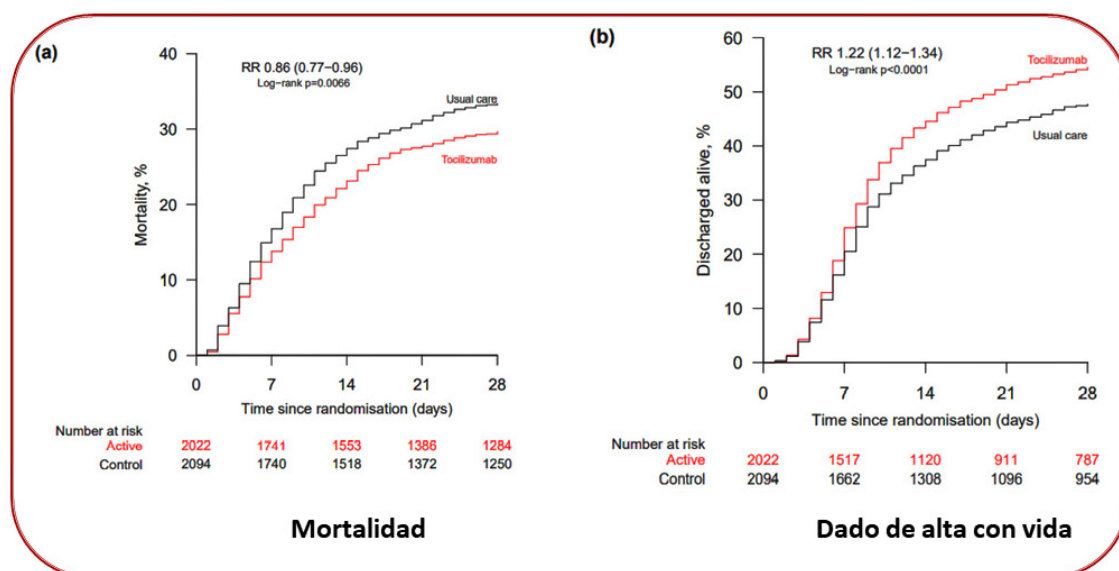


Table 2: Effect of allocation to tocilizumab on main study outcomes

	Treatment allocation		RR (95% CI)	p value
	Tocilizumab (n=2022)	Usual care (n=2094)		
Primary outcome				
Total: 28-day mortality	596 (29%)	694 (33%)	0.86 (0.77-0.96)	0.0066
Secondary outcomes				
Median time to being discharged alive, days	20	>28		
Discharged alive from hospital within 28 days	1093 (54%)	990 (47%)	1.22 (1.12-1.34)	<0.0001
Receipt of invasive mechanical ventilation or death*	571/1754 (33%)	687/1800 (38%)	0.85 (0.78-0.93)	0.0005
Invasive mechanical ventilation	215/1754 (12%)	273/1800 (15%)	0.81 (0.68-0.95)	0.01
Death	471/1754 (27%)	552/1800 (31%)	0.88 (0.79-0.97)	0.01
Subsidiary clinical outcomes				
Receipt of ventilation†	233/935 (25%)	242/933 (26%)	0.96 (0.82-1.12)	0.61
Non-invasive ventilation	222/935 (24%)	223/933 (24%)	0.99 (0.84-1.17)	0.94
Invasive mechanical ventilation	45/935 (5%)	63/933 (7%)	0.71 (0.49-1.03)	0.07
Successful cessation of invasive mechanical ventilation‡	91/268 (34%)	94/294 (32%)	1.07 (0.80-1.43)	0.64
Use of haemodialysis or haemofiltration§	103/2003 (5%)	142/2075 (7%)	0.75 (0.59-0.96)	0.02

Tocilizumab in patients admitted to hospital with 4 COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a 5 randomised, controlled, open-label, platform trial.

RECOVERY Collaborative Group*.

medRxiv 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>.

Antecedentes: un porcentaje importante de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 evolucionan a formas severas de la COVID-19, presentando un fallo respiratorio con hipoxemia acompañada de un estado pro-inflamatorio debido a la liberación de citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α , entre otras), niveles elevados de Dímero-D, Ferritina y Proteína C Reactiva (PCR). Sin fármacos específicos aprobados para el abordaje de la COVID-19, el empleo de Dexametasona y otros corticoides han mostrado beneficios cuando se emplearon en pacientes COVID-19 con hipoxemia debida al daño pulmonar provocado por el SARS-CoV-2.

El empleo de medicamentos biológicos inmunomoduladores específicos frente a la IL-6 (Tocilizumab o Sarilumab) en estos pacientes ha mostrado resultados contradictorios.

El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6 (tanto los ubicados en las membranas como en su forma soluble) que actúa disminuyendo la inflamación.

Objetivo: analizar los posibles beneficios del empleo de Tocilizumab en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 grave caracterizada por hipoxemia e inflamación sistémica importante.

Variables a estudio:

● **Primaria:**

- Mortalidad por cualquier causa a los 28 días.

● **Secundarias:**

- Tiempo transcurrido hasta el alta hospitalaria con vida.
- Indicación de ventilación mecánica invasiva (incluido ECMO) o muerte, entre los pacientes sin ventilación mecánica invasiva en el momento de la aleatorización.

● **Subsidiarias pre-especificados:** utilización de soporte ventilatorio no invasivo (oxígeno nasal alto flujo, presión positiva continua de vías respiratorias [CPAP] o ventilación no invasiva; tiempo transcurrido hasta la suspensión de la ventilación mecánica invasiva y la utilización de diálisis renal o hemodiálisis.

Material y método: el estudio se incluye en el contexto del estudio RECOVERY, estudio aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico (131 centros en UK), diseñado para tratar de identificar los tratamientos que pudieran ser beneficiosos en los pacientes ingresados por diagnóstico confirmado o sospechoso de COVID-19.

· La aleatorización para el empleo de Tocilizumab se producía cuando se detectaba la progresión de la enfermedad COVID-19 (Sat O₂ < 92% en condiciones ambientales o con O₂ y PCR \geq 75 mg/L). Se excluían los pacientes con hipersensibilidad al tocilizumab, con diagnóstico de tuberculosis activa, evidencia de otra infección (bacteriana, vírica o micótica) o cuando el centro sanitario no dispusiera de tocilizumab entre su farmacopea.

- Los pacientes asignados al Tocilizumab recibían una sola dosis intravenosa a pasar en 60 minutos (800 mg con peso corporal > 90 Kg; 600 mg con peso >65 y ≤ 90 Kg; 400 mg cuando el peso >40 y ≤ 65 Kg; y 8 mg/Kg con pesos ≤ 40Kg). Una segunda dosis de Tocilizumab estaba permitida a criterio del médico (12-24 horas tras la primera dosis).
- El análisis se realizó por intención de tratar.

Resultados: de los 21.550 pacientes incluidos en el estudio RECOVERY, 4.116 fueron aleatorizados para ser tratados o no con Tocilizumab (2022 con Tocilizumab y 2.094 sin Tocilizumab), aunque 44 de los pacientes no asignados al grupo Tocilizumab fueron tratados finalmente con Tocilizumab o Sarilumab.

- La media de edad era de 63,6 (DS 13,7) años; 2/3 eran hombres y 2/3 eran de raza blanca; la mediana de la PCR era 143 (Q1-Q3: 107-204) mg/L.
- El 82% de los pacientes (en ambos grupos) estaban en tratamiento con corticoides en el momento de la aleatorización, incrementándose al 97% cuando se dieron a conocer los beneficios de los corticoides en el estudio RECOVERY (Junio 2020).

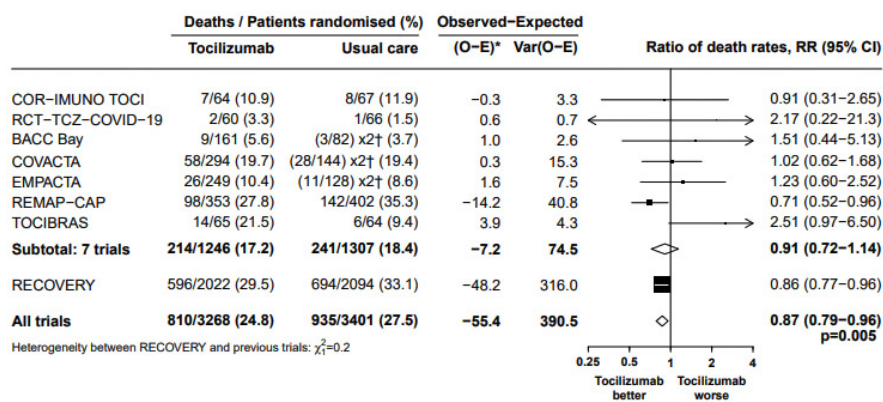
Table 2: Effect of allocation to tocilizumab on main study outcomes

	Treatment allocation		RR (95% CI)	p value
	Tocilizumab (n=2022)	Usual care (n=2094)		
Primary outcome				
Total: 28-day mortality	596 (29%)	694 (33%)	0.86 (0.77-0.96)	0.0066
Secondary outcomes				
Median time to being discharged alive, days	20	>28		
Discharged alive from hospital within 28 days	1093 (54%)	990 (47%)	1.22 (1.12-1.34)	<0.0001
Receipt of invasive mechanical ventilation or death*	571/1754 (33%)	687/1800 (38%)	0.85 (0.78-0.93)	0.0005
Invasive mechanical ventilation	215/1754 (12%)	273/1800 (15%)	0.81 (0.68-0.95)	0.01
Death	471/1754 (27%)	552/1800 (31%)	0.88 (0.79-0.97)	0.01
Subsidiary clinical outcomes				
Receipt of ventilation†	233/935 (25%)	242/933 (26%)	0.96 (0.82-1.12)	0.61
Non-invasive ventilation	222/935 (24%)	223/933 (24%)	0.99 (0.84-1.17)	0.94
Invasive mechanical ventilation	45/935 (5%)	63/933 (7%)	0.71 (0.49-1.03)	0.07
Successful cessation of invasive mechanical ventilation‡	91/268 (34%)	94/294 (32%)	1.07 (0.80-1.43)	0.64
Use of haemodialysis or haemofiltration§	103/2003 (5%)	142/2075 (7%)	0.75 (0.59-0.96)	0.02

- **Seguridad:** la información disponible muestra:
 - No parece exceso de muertes por otras infecciones con el uso de Tocilizumab
 - No aparecen diferencias significativas en la aparición de arritmias
 - Posibles efectos secundarios graves relacionados con el uso de Tocilizumab en 3 casos: 1 Otitis externa, 1 Bacteriemia por Staphylococcus aureus, y 1 Absceso pulmonar resolviéndose todos ellos con el tratamiento standard.

A destacar:

- Tocilizumab es un tratamiento eficaz en pacientes hospitalizados por COVID-19 que presentan hipoxemia y datos de inflamación (PCR \geq 75 mg/L), siendo extensible a todos los subgrupos valorados.
- Se estima que hasta el 49% de los pacientes ingresados por COVID-19 en UK cumplirían con los criterios de inclusión en la rama Tocilizumab del estudio RECOVERY.
- Al valorar de manera conjunta los resultados del estudio RECOVERY junto a otros estudios, que previamente habían mostrado resultados contradictorios con el uso de Tocilizumab (diferentes características de los pacientes y diferentes momentos evolutivos de la enfermedad) el empleo de Tocilizumab se reduce la mortalidad a los 28 días en el 13% [RR 0.87 (95% IC 0.79-0.96), $p=0.005$].



- Los datos del estudio RECOVERY apoyan una reducción de la mortalidad en un tercio entre los pacientes que recibían O₂ y casi del 50% entre los que se mantenían con ventilación mecánica invasiva cuando los pacientes tuvieran características similares a las del presente estudio (hipoxemia y datos de inflamación sistémica, en este caso por PCR elevada).
- Se desconoce el posible beneficio del Tocilizumab en pacientes con hipoxemia y PCR < 75 mg/L.
- En nuestro entorno, y previamente a la publicación de los resultados preliminares del estudio RECOVERY sobre el empleo de Tocilizumab en pacientes ingresados por COVID-19, “la AEMPS recomienda seguir los protocolos de manejo clínico del hospital y que –en la medida de lo posible- el tratamiento con este medicamento se adelante a aquellas fases de la enfermedad en las que resulta más probable que frenar la cascada inflamatoria tenga un efecto sobre la necesidad de ventilación”¹.

¹ **AEMPS.** Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>