

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Eficacia terapéutica y seguridad del tocilizumab en COVID-19

Recibido: 30/11/21 Aceptado: 10/3/22

Eugenia Di Líbero<sup>1</sup>, Carolina Osuna<sup>2</sup>, Marcelo Gañete<sup>3</sup>.

## RESUMEN

A la fecha, excepto los glucocorticoides, ningún otro tratamiento farmacológico ha demostrado disminución de la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave-crítico. Con el objetivo de discutir su utilidad en la terapéutica, se realizó una revisión y lectura crítica de los estudios publicados más significativos sobre el uso de tocilizumab. Se llevó adelante una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas priorizando la inclusión de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados controlados (ERC) que analizaran el efecto del tocilizumab en COVID-19 en diferentes puntos de valoración.

Se incluyeron 5 ERC y 4 metaanálisis en la evaluación, todos ellos incluyeron pacientes con COVID-19 confirmado y mayoritariamente graves-críticos. El punto de valoración principal (PVP) fue la mortalidad a los 28 días y como resultado secundario de relevancia, la progresión a ventilación mecánica invasiva (VMI). Se analizó, además, la seguridad de la intervención, fundamentalmente a nivel de la ocurrencia de infecciones secundarias.

Del análisis surge que la mayor posibilidad de beneficio parece estar circunscripta a pacientes con enfermedad grave-crítica, que reciben corticoides, con marcadores de inflamación elevados (PCR >10 mg/dL) y enfermedad rápidamente progresiva. Existe alto grado de certeza respecto del impacto del tocilizumab en evitar la progresión a VMI, con una pequeña magnitud del efecto y moderado grado de certeza respecto de su impacto en la mortalidad; además de que resultó una medicación segura.

**Palabras clave:** Tocilizumab, COVID-19, tratamiento.

<sup>1</sup> Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa de Sala "Farmacia Clínica" e Instructora de Residentes en el HIGA "Evita" de Lanús. Investigadora Clínica. Jefa de Trabajos Prácticos de Farmacia Clínica, Cátedra de Farmacia Clínica y Asistencial, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Miembro de Comisión Uso Adecuado de Recursos, SADI. Dirección: Chile 959, 1E, CABA, Argentina. eugeniadilibero@gmail.com

<sup>2</sup> Médica especialista en Clínica Médica e infectología. Médica infectóloga del HZGA "A. Eurnekian", Jefa de Infectología de Clínica "Monte Grande SA". Miembro de la Comisión de Uso Adecuado de Recursos, SADI. Dirección: Martín Rodríguez 1650 tira larga 8 dpto. 4, Banield, Argentina. osunacbg@hotmail.com

<sup>3</sup> Especialista en Medicina Interna e Infectología. Médico de Sala de Infectología del HIGA "Evita" de Lanús. Coordinador del Servicio de Infectología del Sanatorio "Juncal" de Temperley. Director del Centro de Formación y docente de la carrera de Postgrado "Especialización en Enfermedades Infecciosas" Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina. Miembro de Comisiones Hepatitis y Uso Adecuado de Recursos, SADI. Dirección: Godoy Cruz 1019 1A, Banield, Argentina. marceacade66@hotmail.com

**Autora para correspondencia:** Eugenia Di Líbero. Chile 959, 1E, CABA, Argentina. eugeniadilibero@gmail.com

Ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación a esta publicación.

## Introducción

A la fecha, excepto los glucocorticoides (1), ningún otro tratamiento farmacológico ha demostrado disminución de la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave-crítico, manteniéndose en cifras notablemente altas (2-5).

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal capaz de bloquear el efecto de la interleukina-6 al unirse a sus receptores solubles y de membrana, y que actúa disminuyendo la inflamación (6-9).

Los ensayos clínicos publicados recientemente muestran incongruencias respecto de su efecto sobre la mortalidad y sobre otros resultados clínicamente relevantes, haciendo difícil la toma de decisiones respecto de su rol y los criterios de su utilización en el contexto de COVID-19. Con el objetivo de discutir su lugar en la terapéutica, se realizó una revisión y lectura crítica de los estudios publicados más significativos y actuales que existen sobre el uso de tocilizumab en COVID-19 (Tabla 1).

**Tabla 1. Características de los ensayos revisados, los pacientes incluidos y su evolución**

ESTUDIO	DISEÑO	N	CT (%)	SEVERIDAD	FIS H. INCL (d)	MORTALIDAD (%) al día 28	ESTANCIA (días)	PROGRESIÓN A VMI
BACC	ERC	243	11,0 (T) vs. 6,0 (P)	80% graves	9	5,6 (T) vs. 3,8 (P)	NR	6,8(T) vs. 10 (P)
COVACTA	ERC	438	19,4 (T) vs. 28,5 (P)	37% críticos, resto graves	4-5	19,7 (T) vs. 19,4 (P)	20(T) vs. 28 (P)	27,9 (T) vs. 36,7 (P)
EMPACKA	ERC	389	80,3 (T) vs. 87,5 (P)	Graves	8	10,4 (T) vs. 8,6 (P)	6 (T) vs. 7.5 (P)	NR
REMAP-CAP	Aleatorizado, adaptativo, no ciego	895	92,7 (T) vs. 93,9 (P)	Críticos	NR	28 (T) vs. 36 (P)	NR	NR
RECOVERY	Aleatorizado, adaptativo, no ciego	4116	82,0 (T) vs. 82,0 (P)	13-14% críticos, resto graves	9-10	31 (T) vs. 35 (P)	NR	35 (T) vs. 42 (P)
TOCIBRAS	Aleatorizado, no ciego	129	6,0 (T) vs. 8,0 (P)	17% críticos, restograves	10	21,0 (T) vs. 9,0 (P)	11.3 (T) vs. 14.7 (P)	6,0 (T) vs. 6,0 (P)
CORIMUNO-TOCI-1	Aleatorizado, no ciego	131	33,0 (T) vs. 61,0 (P)	Moderados/graves	10	11,1 (T) vs. 11,9 (P)	NR	7,9 (T) vs. 20,9 (P) (día 14)
RCT-TCZ COVID-19	Aleatorizado, no ciego	126	No permitidos	Graves	8	3,3 (T) vs. 1,6 (P)	NS	NR

FIS h. incl: fecha de inicio de los síntomas hasta la inclusión. ERC: ensayo aleatorizado controlado, doble ciego. T: Tocilizumab. P: cuidados estándar/placebo. CT: corticoides. NS: diferencia no significativa. NR: no reportado

## Resultados

### Ensayo BACC (10)

**Lugar de desarrollo:** 7 hospitales en Boston.

**Diseño:** ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo.

**Conflicto de intereses:** sí.

**Criterios de inclusión:** 19-85 años de edad, infección por SARS-CoV-2 confirmada. Al menos dos de los siguientes: temperatura >38 °C dentro de las 72 hs previo a enrolarse,

infiltrados pulmonares, o necesidad de O<sub>2</sub> suplementario para mantener saturación O<sub>2</sub>>92%; y al menos uno de los siguientes criterios de laboratorio: PCR >5 mg/dL, ferritina >500 ng/ml, dímero D >1000 ng/ml, o LDH >250 U/L.

**Criterios de exclusión:** O<sub>2</sub> suplementario a >10 L/min, historia reciente de tratamiento con biológicos o fármacos inmunosupresores de molécula pequeña (ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, micofenolato, sirolimus, everolimus), otros inmunosupresores o diverticulitis.

**Intervención:** tocilizumab 8 mg/kg EV, sin exceder 800 mg, en general dentro de las tres hs de obtenido el consentimiento informado.

**Punto de valoración primario (PVP):** intubación (o muerte, para pacientes que murieran antes de la intubación) luego de la administración de tocilizumab o placebo, evaluado en un análisis de tiempo hasta el evento.

**Seguimiento:** 28 días.

**Resultados:** 243 pacientes incluidos. Edad media 60 años (rango intercuartil: 45-69), >50% con índice de masa corporal (IMC) >30kg/m<sup>2</sup>, 80% de los participantes estaban en sala general con O<sub>2</sub> suplementario (≤6 L/min por cánula nasal para mantener sat. O<sub>2</sub> >92%), proteína C reactiva (PCR) media: 11 mg/dL, tratamientos suplementarios en ambas ramas homogéneamente distribuidos (remdesivir, hidroxicloroquina, corticoides), resto de las características en la línea de base (CLB) aproximadamente balanceadas. Nivel adecuado de poder estadístico para demostrar una disminución del riesgo del PVP del 50%. Tiempo medio desde el inicio de los síntomas (TMIS) hasta la aleatorización: 9 días. Al día 28, 10,6% de los pacientes en el grupo tocilizumab y 12,5% en el grupo placebo habían muerto o habían sido intubados, pero esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Tampoco ninguno de los puntos de valoración secundarios (PVS). En el análisis multivariado, fueron asociados con mayor riesgo de progresión a intubación la edad >65 años y niveles de IL-6 >40 pg/ml. Se observó significativamente menor tasa de infecciones y mayor frecuencia de neutropenia.

**Limitaciones:** era pre corticoides, ocurrencia del PVP menos frecuente que lo esperado.

### Ensayo COVACTA (11)

**Lugar de desarrollo:** 62 hospitales en EE. UU. y 9 países de Europa.

**Diseño:** ensayo de fase 3, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.

**Conflicto de intereses:** sí.

**Criterios de inclusión:** >18 años de edad con neumonía grave, infección por SARS-CoV-2 confirmada y evidencia de infiltrado pulmonar bilateral. Saturación sanguínea de O<sub>2</sub> ≤ 93% o PaFi < 300 mm hg.

**Criterios de exclusión:** muerte inminente según criterio del tratante, tuberculosis (TBC) o infección bacteriana, fúngica, o viral –diferente a SARS-CoV-2– activa.

**Intervención:** tocilizumab 8 mg/kg EV, sin exceder 800 mg. Si no se observaba mejoría o desmejoraba la clínica (definido como fiebre sostenida o empeoramiento en la escala ordinal), una segunda infusión podía ser administrada entre las 8-24 hs luego de la primera dosis.

**Punto de valoración primario:** estado clínico al día 28, evaluado en la escala ordinal de 7 categorías. Análisis por intención de tratar modificado (m-ITT): incluyó pacientes aleatorizados que hubieran recibido al menos una dosis de tocilizumab o placebo.

**Seguimiento:** 60 días.

**Resultados:** 438 pacientes incluidos en el análisis m-ITT. Edad media 60±14 años, 37% de los pacientes estaban ventilados y aproximadamente 60% de los pacientes tenía requerimiento O<sub>2</sub> suplementario (incluyendo ventilación no invasiva (VNI) o de cánula de alto flujo [CAFO]), PCR media: 17 mg/dL, nivel de IL-6 medio: 200 pg/ml, 80% de los pacientes con al menos una comorbilidad. TMIS hasta la aleatorización: 4-5 días. Al día 28, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el status clínico, tampoco en ninguno de los PVS. Hubo una tendencia no estadísticamente significativa hacia la disminución del tiempo hasta el alta (8 días menos), menor necesidad de VMI (28% vs. 37%) y en la estadía en unidad de terapia intensiva (UTI), (6 días menos). La tasa de eventos adversos fue similar en ambas ramas.

**Limitaciones:** menor porcentaje de pacientes recibieron corticoides en el grupo tocilizumab, PVP muy sensible a las diferencias en las prácticas locales.

### Ensayo EMPACTA (12)

**Lugar de desarrollo:** EE. UU. (80%), México, Kenia, Sudáfrica, Perú y Brasil.

**Diseño:** ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.

**Conflicto de intereses:** sí.

**Criterios de inclusión:** >18 años de edad, hospitalizados, con neumonía Covid-19 confirmada por PCR, evidencia radiográfica y saturación sanguínea de O<sub>2</sub> <94% al aire ambiente. Los pacientes recibieron el cuidado estándar acorde a la práctica local que podía incluir antiviral, corticoide sistémico (dosis recomendada, ≤1mg/kg de metilprednisona o equivalente) y tratamiento de sostén.

**Criterios de exclusión:** progresión a muerte inminente e inevitable dentro de las 24 horas, TBC activa, sospecha de infección bacteriana, fúngica o viral activa (diferente SARS-CoV-2 o HIV bien controlado), CPAP, BPAP o VMI.

**Intervención:** tocilizumab 8 mg/kg EV, sin exceder 800 mg. Si no se observaba mejoría o desmejoraba la clínica (definido como fiebre sostenida o empeoramiento en la escala ordinal), una segunda infusión podía ser administrada entre las 8-24 hs luego de la primera dosis.

**Punto de valoración primario:** ventilación mecánica (invasiva o ECMO) o muerte al día 28. Estratificación por edad, raza, región geográfica, uso de corticoides, de antivirales y dosis de tocilizumab recibidas. Análisis por m-ITT, ídem COVACTA.

**Seguimiento:** 60 días.

**Resultados:** 389 pacientes incluidos en el análisis m-ITT. TMIS hasta la aleatorización: 8 días. Edad media 56±14 años, 60% tenía <60 años, IMC 32±8, 76% de los pacientes con al menos una comorbilidad, aproximadamente 90% de los pacientes tenía requerimiento O<sub>2</sub> suplementario (incluyendo VNI o CAFO), PCR media: 13,6 mg/dL, resto de CLB y tratamientos concomitantes homogéneamente balanceados. Al día 28, fue significativamente menor el porcentaje de pacientes que requirió soporte ventilatorio mecánico o murió en el grupo tocilizumab (12,0 vs. 19,3%, HR: 0,56, RAR%=6, NNT=16; 95% CI, 0,33 a 0,97; P=0,04), pero la diferencia parece verse a expensas de la ventilación mecánica pues la mortalidad por cualquier causa no fue diferente entre ambas ramas. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los demás PV. La tasa de eventos adversos fue similar en ambas ramas. Las tasas de eventos fueron consistentes en todos los subgrupos entre los que se estratificó en análisis, aunque fuera exploratorio.

## Ensayo REMAP-CAP (13)

**Lugar de desarrollo:** 113 sitios en 6 países (98 en Reino Unido, 7 en Holanda, 3 en Australia, 2 en Nueva Zelandia y uno en el Reino de Arabia Saudita) entre el 19 de abril y el 19 de noviembre de 2020.

**Diseño:** ensayo de plataforma adaptativa, multifactorial, aleatorizado, internacional, abierto.

**Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años con sospecha clínica o confirmación microbiológica de COVID-19, con enfermedad grave, que fueron admitidos en la UTI o áreas fuera de UTI con igual complejidad y que recibieran soporte inotrópico o respiratorio (VMI o VNI, incluyendo CAFO, con un flujo >30 ml/min y una FiO<sub>2</sub>>0,4). Los pacientes debían enrolarse dentro de las 24 horas del inicio del soporte vital.

**Criterios de exclusión:** presunción de muerte inminente con soporte vital completo o haber participado previamente en REMA-CAP en los últimos 90 días. Ingreso a UTI mayor a 24 hs, pacientes recibiendo algún inmunomodulador previo al cuadro actual, condición o tratamiento basal que genere neutropenia, hipersensibilidad conocida a alguna de las drogas de intervención, intención de indicar corticoides por otra causa que no sea por participación en el trabajo, embarazo, aumento de transaminasas mayor a 5 veces el valor normal, conteo de plaquetas <50000/mm<sup>3</sup>.

**Intervención:** tocilizumab 8 mg/kg de peso (dosis máxima: 800 mg EV a pasar en una hora, esta dosis puede repetirse entre 12 y 24 hs después de la infusión inicial a discreción del médico tratante si la mejoría no fue suficiente) o sarilumab (400 mg EV única vez). Diseño estadístico bayesiano.

**Punto de valoración primario:** número de días libres de soporte respiratorio o cardiovascular hasta el día 21.

**Puntos de valoración secundarios:** mortalidad o sobrevida hospitalaria, sobrevida a 90 días, días libres de soporte respiratorio, días libres de soporte cardiovascular, tiempo hasta el alta de UTI, tiempo hasta el alta hospitalaria, mejoría de la escala ordinal de la OMS al día 14, progresión a VMI o utilización de ECMO en aquellos no ventilados al inicio de la aleatorización.

**Resultados:** 895 pacientes. Mediana de edad 61,4 ±12,7 años, 73% sexo masculino y raza blanca. Mediana de IMC 30,5 (26,8 - 34,9), mediana de APACHE 12 (8-19), 84% con infección confirmada. Mediana de tiempo al enrolamiento: 1,2 (0,8-2,8) días de la admisión hospitalaria y 13,6 (6,6 - 19,4) horas desde el ingreso a UTI. 29% tenían CAFO, 42% VNI y 29% VMI. El 19% tenía soporte de vasopresores. Mediana de la PAFI 116,5 (89 - 165) y la mediana de PCR 13,6 mg/dl (79-208). Mediana de dímero D: 910 (879-1916). 93% fueron tratados con corticoides. La mediana de días libres de soporte de órgano fue de 10 días (rango intercuartilo -1 a 16) para el tocilizumab, y de 0 (rango intercuartilo -1 a 15) en el grupo control, cumpliendo el criterio de eficacia. La mortalidad intrahospitalaria para el grupo intervención fue del 27% y del 36% para el grupo control. El efecto del antagonista del receptor de IL-6 y el corticoide fue aditivo y sinérgico. Inhibidores de IL-6 fueron efectivos en todos los objetivos secundarios incluida la sobrevida a 90 días, el tiempo de alta de UTI u hospitalaria y mejoría en la escala de la OMS a los 14 días. No se encontró aumento de la incidencia de efectos adversos significativos en el grupo de intervención.

**Limitaciones:** variabilidad en el cuidado según las UTI, el tiempo y las poblaciones incluidas, abierto y el faltante de algunos datos de pacientes que permanecían internados al momento de la publicación.

## Ensayo RECOVERY (14)

**Lugar de desarrollo:** 131 centros de Reino Unido.

**Diseño:** multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), no estratificado. Análisis por intención de tratar.

**Conflicto de intereses:** sí.

**Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años, hospitalizados, con hipoxemia (sat. O<sub>2</sub> <92% al aire ambiente o que requieren oxigenoterapia) y evidencia de inflamación sistémica (PCR ≥75 mg/L).

**Criterios de exclusión:** hipersensibilidad conocida al tocilizumab, evidencia de TBC o evidencia clara de infección activa bacteriana, fúngica, vírica o de otro tipo.

**Intervención:** tratamiento estándar (SOC) solo vs. SOC más tocilizumab a una dosis de 400 mg -800 mg (según el peso) administrada por vía intravenosa. Podía

administrarse una segunda dosis entre 12 y 24 horas después si el estado del paciente no presentaba mejoría.

**Punto de valoración primario:** mortalidad por cualquier causa.

**Punto de valoración secundario:** tiempo hasta el alta, indicación de VMI (incluido ECMO) o muerte, entre los pacientes sin ella al momento de la aleatorización.

**Subsidiarias pre-especificadas:** utilización de soporte ventilatorio no invasivo (CAFO, presión positiva continua de vías respiratorias [CPAP] o VNI); tiempo transcurrido hasta la suspensión de la VMI y la utilización de diálisis renal o hemodiálisis.

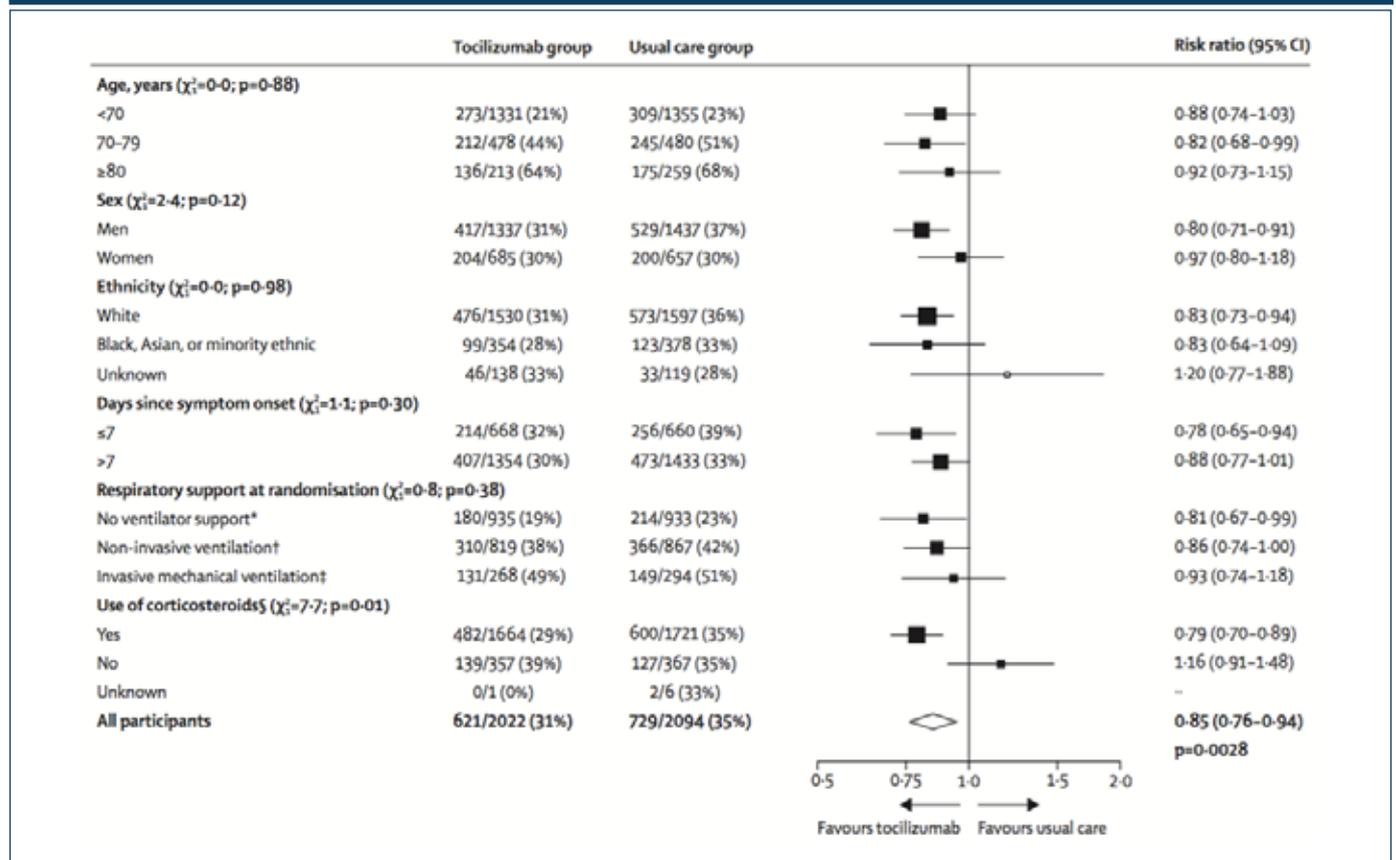
**Seguimiento:** 28 días.

**Resultados:** se incluyeron 4116 adultos, entre ellos 3385 (82%) pacientes que recibían corticoides sistémicos (dicho número se incrementó al 97% cuando se dieron a conocer los beneficios de los corticoides en junio 2020). La media de edad era 63,6 (DS 13,7) años, 66% hombres y la mediana de la PCR era 14,3 (Q1-Q3: 107-204) mg/dl. El 46% (935 pacientes) recibió oxígeno a bajo flujo, 41% (819 pacientes) recibieron CAFO, CPAP u otro tipo de ventilación no invasiva y 13% (268 pacientes) que recibieron VMI o ECMO. 621/2022 (31%) de los pacientes asignados a tocilizumab y 729/2094 (35%) de los pacientes asignados a SOC murieron en el plazo de 28 días (RR 0,85; IC95%: 0,76-0,94; p=0,0028). Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos pre-especificados de pacientes, incluidos los que recibían corticoides sistémicos (Figura 1). Los pacientes asignados a tocilizumab tenían más probabilidad de recibir el alta hospitalaria en un plazo de 28 días (57% frente a 50%; RR 1,22; 1,12-1,33; p<0,0001).

Entre los que no recibían VMI al inicio, los pacientes asignados a tocilizumab tenían menos probabilidades de alcanzar VMI o muerte (35% frente a 42%; RR 0,84; IC del 95%: 0,77-0,92; p<0,0001). No se observó exceso de muertes por otras infecciones con su uso, como tampoco diferencias significativas en la aparición de arritmias. Posibles efectos secundarios graves relacionados con su uso, 1 bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, 1 absceso pulmonar y 1 otitis media aguda (todos resueltos con tratamiento habitual).

**Limitaciones:** no ciego, no se recolectaron datos

Figura 1. Mortalidad por cualquier causa al día 28. Análisis de subgrupos en el ensayo RECOVERY



Tomado de Peter W Horby, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021; 397: 1637–45.

relativos a incidencia de infecciones no fatales u otros efectos adversos, incertidumbre respecto del efecto en mortalidad a mayor plazo.

### Ensayo TOCIBRAS (15)

**Lugar de desarrollo:** 9 centros en Brasil, de mayo a julio de 2020.

**Diseño:** multicéntrico, abierto, aleatorizado. Análisis por intención de tratar.

**Conflicto de intereses:** no.

**Criterios de inclusión:** >18 años de edad, hospitalizados, con neumonía COVID-19 confirmada por PCR, grave o crítica, infiltrados confirmados por radiografía o tomografía de tórax, y con duración de síntomas >3 días. Debían estar requiriendo oxígeno suplementario para mantener una saturación >94% o haber recibido ARM por <24 horas antes del análisis. Además debían cumplir al

menos dos de los siguientes criterios: dímero D >1000 ng/mL, PCR >50 mg/L, ferritina >300 µg/L, o LDH > límite superior normal.

**Criterios de exclusión:** infección activa no controlada, elevación de transaminasas >5 veces el límite superior normal, insuficiencia renal con tasa de filtrado glomerular <30 mL/min/1,72 m<sup>2</sup>.

**Intervención:** tratamiento estándar (SOC) solo vs. SOC más tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg EV, sin exceder 800 mg.

**Punto de valoración primario:** estado clínico al día 15, evaluado en la escala ordinal de 7 categorías, posteriormente colapsado en variable binaria (categorías 1 a 5, y categorías 6 y 7). Análisis por ITT.

**Seguimiento:** 15 días.

**Resultados:** 129 pacientes incluidos. TMIS hasta la

aleatorización: 10 días. Edad media  $57 \pm 14$  años, 68% masculinos. Hipertensión, diabetes y obesidad fueron las comorbilidades más frecuentes. 7% recibían corticoides al momento del enrolamiento. Más pacientes en el grupo tocilizumab tenían requerimiento de  $O_2$  suplementario al enrolamiento (60% v 44%), mientras que el de VNI o CAFO era mayor en el grupo SOC (23% v 41%). PCR media: 16,0 mg/dL (grupo tocilizumab) vs. 19,3 mg/dL (grupo control), resto de CLB y tratamientos concomitantes homogéneamente balanceados. El ensayo fue prematuramente interrumpido luego del primer análisis interino, de acuerdo a la recomendación de el comité monitor de datos, debido a un exceso en el número de muertes en el grupo tocilizumab.

El uso de tocilizumab no se asoció con una mejoría en la tasa de VMI o muerte al día 15 (28 vs. 20%,  $P=0,32$ ). La mortalidad al día 15 fue del 17% en el grupo tocilizumab/SOC, vs. 3% en el grupo SOC. Luego de ajustar en el análisis de sensibilidad por desbalances en el estado clínico en la línea de base, no indicó tampoco beneficio del tratamiento. La diferencia en la mortalidad pierde significancia estadística al día 28, y en el estado clínico al día 8 o 29 tampoco se observaron diferencias entre las ramas. Los pacientes del grupo tocilizumab tuvieron una menor estadía hospitalaria (media  $11,3 \pm 8,0$  vs.  $14,7 \pm 8,2$  días).

Un 43% de pacientes asignados a tocilizumab y un 34% de pacientes asignados a SOC tuvieron efectos adversos ( $P=0,26$ ). No hubo diferencias detectables en la incidencia de cualquier efecto adverso específico entre los grupos.

**Limitaciones:** no ciego, desbalances en el uso de azitromicina y soporte ventilatorio, tamaño muestral pequeño que, al colapsar el PV 1rio en una variable binaria, condujo a caída de poder estadístico para detectar diferencias en la evolución entre ramas de tratamiento.

## Ensayo CORIMUNO-TOCI-1 (16)

**Lugar de desarrollo:** 9 centros en Francia.

**Diseño:** multicéntrico, abierto, aleatorizado, adaptativo. Análisis por intención de tratar.

**Conflicto de intereses:** no.

**Criterios de inclusión:** pacientes incluidos en la cohorte CORIMUNO-19 (plataforma dedicada a realizar ensayos

controlados aleatorizados, abiertos, de fármacos inmunomoduladores en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada o grave; debían tener COVID-19 confirmada por PCR y/o infiltrados en tomografía de tórax, con neumonía moderada, grave o crítica). Eran elegibles para el ensayo CORIMUNO-TOCI-1 si no requerían VNI o VMI.

**Criterios de exclusión:** hipersensibilidad a tocilizumab, embarazo, infección bacteriana documentada, plaquetas  $<50000/\mu L$ , neutrófilos  $<1000/mm^3$ .

**Intervención:** tratamiento estándar (SOC) solo vs. SOC más tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg EV, el día 1. La administración de una dosis adicional de 400 mg al día 3 se recomendaba si los requerimientos de  $O_2$  no disminuían a la mitad o más.

**Punto de valoración primario:** (1) proporción de pacientes fallecidos o que requerían VNI o VMI al día 4 y (2) sobrevivida sin necesidad de VNI o VMI al día 14. Por una enmienda en el protocolo, se incluyó posteriormente a las CAFO dentro del concepto de VNI. Monitoreo y análisis bayesiano. Análisis por intención de tratar.

**Seguimiento:** 28 días.

**Resultados:** 131 pacientes incluidos. 47% recibió una segunda dosis. TMIS hasta la aleatorización: 10 días. Edad media 64 (rango intercuartil: 57,1 a 74,3) años, 68% masculinos. Antivirales, corticoides y anticoagulantes profilácticos/terapéuticos se administraron al 11%, 33%, y 94% de los pacientes, respectivamente en el grupo tocilizumab; y al 24%, 61%, y 91% en el grupo SOC, respectivamente. Enfermedad cardíaca crónica y diabetes fueron las comorbilidades más frecuentes. PCR media: 12,0 mg/dL, resto de CLB y tratamientos concomitantes homogéneamente balanceados. El uso de tocilizumab no se asoció a diferencias en el PV 1rio al día 4. Al día 14, la proporción de pacientes con VNI, VMI o muerte en el grupo tocilizumab, se redujo significativamente. Al día 28, la diferencia en mortalidad, desaparece.

Un 44% de pacientes asignados a tocilizumab y un 54% de pacientes asignados a SOC tuvieron efectos adversos reportados al día 28 ( $P=0,21$ ). Efectos adversos serios ocurrieron en el 32 y 43% de los pacientes, respectivamente.

**Limitaciones:** no ciego, desbalances en el SOC entre

centros participantes, uso de azitromicina y soporte ventilatorio, tamaño muestral pequeño, amplio intervalo de confianza, validez externa a enfermedad crítica no generalizable.

### Ensayo RCT-TCZ COVID-19 (17)

**Lugar y fecha de desarrollo:** 24 centros en Italia, 31 de marzo a 11 de junio de 2020.

**Diseño:** multicéntrico, abierto, aleatorizado. Análisis por intención de tratar y por protocolo.

**Conflicto de intereses:** no.

**Criterios de inclusión:** >18 años de edad, infección por SARS-CoV-2 confirmada, neumonía confirmada por radiología, PaFi entre 200-300 mmHg, temperatura >38 °C en las últimas 48 horas y/o PCR  $\geq$  10 mg/dL o nivel al menos duplicado respecto del valor a la admisión.

**Criterios de exclusión:** VNI o VMI, criterios de necesidad de UTI, hipersensibilidad a tocilizumab, condiciones excluyentes de ingreso a UTI (edad avanzada, múltiples comorbilidades, negativa del paciente).

**Intervención:** tratamiento estándar (SOC) solo vs. SOC más tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg EV (máximo 800 mg), dentro de las 8 horas de aleatorización, seguido de una segunda dosis luego de 12 horas.

**Punto de valoración primario:** empeoramiento clínico al día 14 de aleatorización definido por la ocurrencia de uno de los siguientes (el que ocurriese primero): (1) admisión a UTI con VMI (criterio para institución de VMI: PaFi < 150 mmHg, frecuencia respiratoria >30 x', signos de distrés respiratorio, fallo multiorgánico), (2) muerte por cualquier causa, (3) PaFi < 150 mmHg en dos mediciones apartadas por 4 horas. Análisis por intención de tratar y por protocolo.

**Seguimiento:** 14 días.

**Resultados:** 123 pacientes incluidos en el análisis. TMIS hasta la aleatorización: 8 días. Edad media 60 (rango: 53 a 72) años, 61,1% masculinos. Hipertensión, diabetes y obesidad fueron las comorbilidades más frecuentes. PCR media: 8,2 mg/dL, resto de CLB y tratamientos concomitantes homogéneamente balanceados. Se permitía el uso de cualquier terapia en el grupo SOC,

ante empeoramiento clínico (14 pacientes lo recibieron tocilizumab de "rescate"). 28,3% de los pacientes en la rama tocilizumab y 27,0% en la rama SOC mostraron empeoramiento clínico al día 14 (RR, 1,05; IC95%: 0,59-1,86; P=087). En un análisis hecho al día 30, tampoco se observaron diferencias. El estudio se detuvo por futilidad, a posteriori de un análisis interino, luego de enrollar un tercio de lo planeado, en gran medida por un dramático descenso de los casos. El análisis por protocolo confirmó los hallazgos del de intención de tratar.

Efectos adversos serios ocurrieron en 3 pacientes: 2 sepsis (SOC) y un sangrado digestivo alto (tocilizumab). Ninguno de ellos fue considerado por los investigadores como relacionado al tratamiento.

**Limitaciones:** no ciego, baja tasa de letalidad, tamaño muestral limitado, pérdida de la aleatorización debido a tocilizumab de rescate en el grupo SOC.

### Meta-análisis COCHRANE (18)

**Criterios de selección:** ERC que evaluaran agentes bloqueadores de IL-6 comparados con cuidados estándar (SOC) o contra placebo, en pacientes con COVID-19, independientemente de la severidad de la enfermedad.

**Resultados:** 10 ERC y un ensayo de plataforma, multicéntricos. 9 de tocilizumab (6428 participantes) y 2 de sarilumab. Edad promedio: 56-65 años; 66,3% masculinos. La severidad de la enfermedad varió de leve a crítica. La proporción de pacientes con requerimiento de O<sub>2</sub> pero no intubados en la línea de base fue de 56 a 100%. 5 ensayos reportaron la inclusión de pacientes ventilados.

Tocilizumab probablemente produzca pequeño o ningún incremento en la mejoría clínica a los 28 días. Existe alta certeza de que reduce la mortalidad por cualquier causa al día 28 comparado con SOC o placebo (RR 0,89, IC95%=0,82-0,97; I<sup>2</sup>=0,0%; 8 ERC, 6363 participantes; efecto absoluto: 32 muertes menos por cada 1000 participantes (rango: de 52 a 9 menos). Existe incerteza del efecto a  $\geq$  60 días (RR 0,86, IC95%=0,53-1,40; I<sup>2</sup>=0,0%; 2 ERC, 519 participantes). La evidencia es muy incierta respecto del efecto sobre los efectos adversos (RR 1,23, IC95%=0,87-1,72; I<sup>2</sup>=86,4%; 7 ERC, 1534 participantes), pero es probable que resulte en levemente menor cantidad de eventos adversos serios (RR 0,89, IC95%=0,75-1,06;

$I^2=0,0\%$ ; 8 ERC, 2312 participantes).

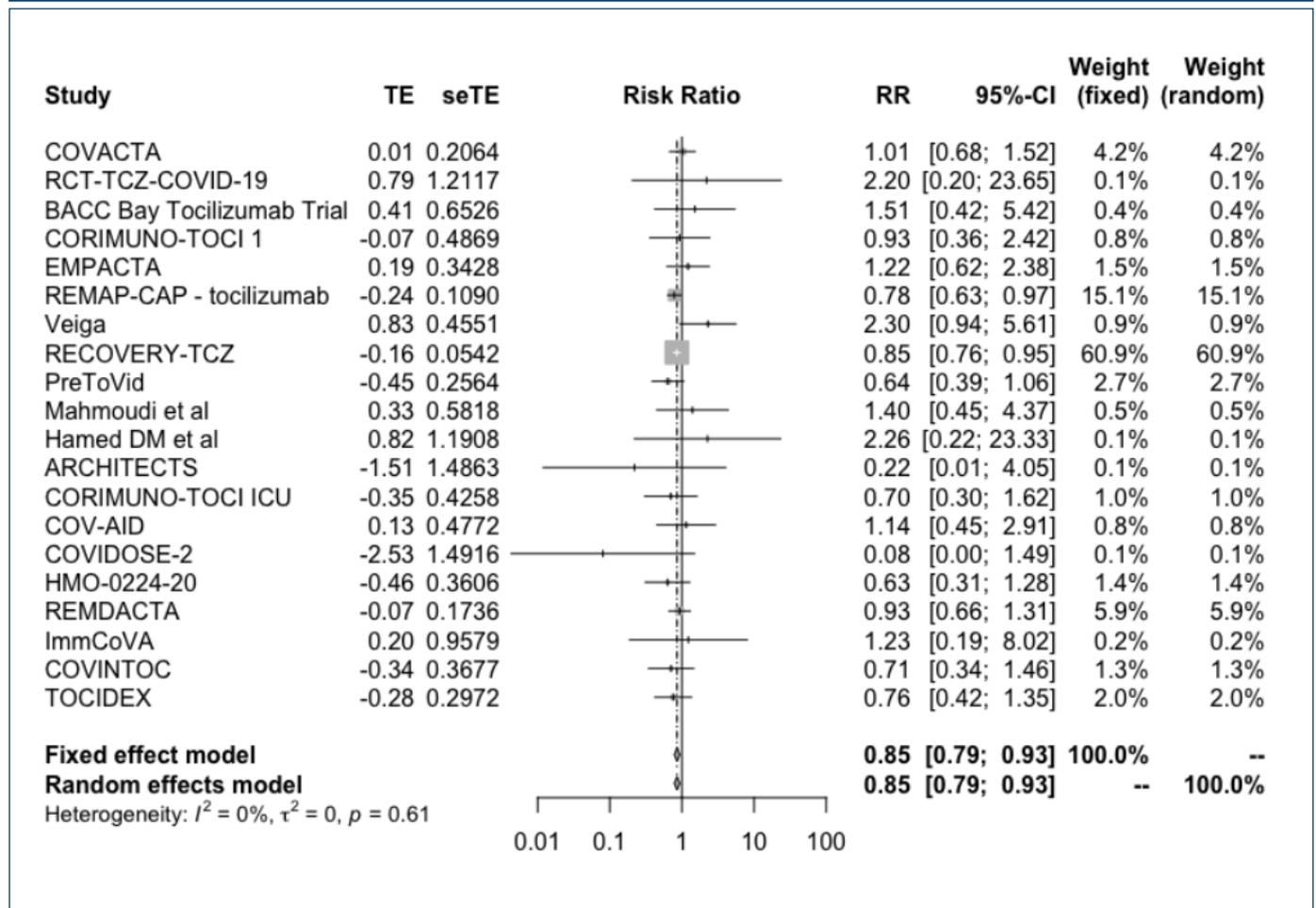
Se precisan metaanálisis con datos individuales de pacientes para identificar los subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento.

### Living update PAHO (19)

**Resultados:** 26 ERC, incluyendo 9029 pacientes en los que se comparó tocilizumab con SOC u otras intervenciones.

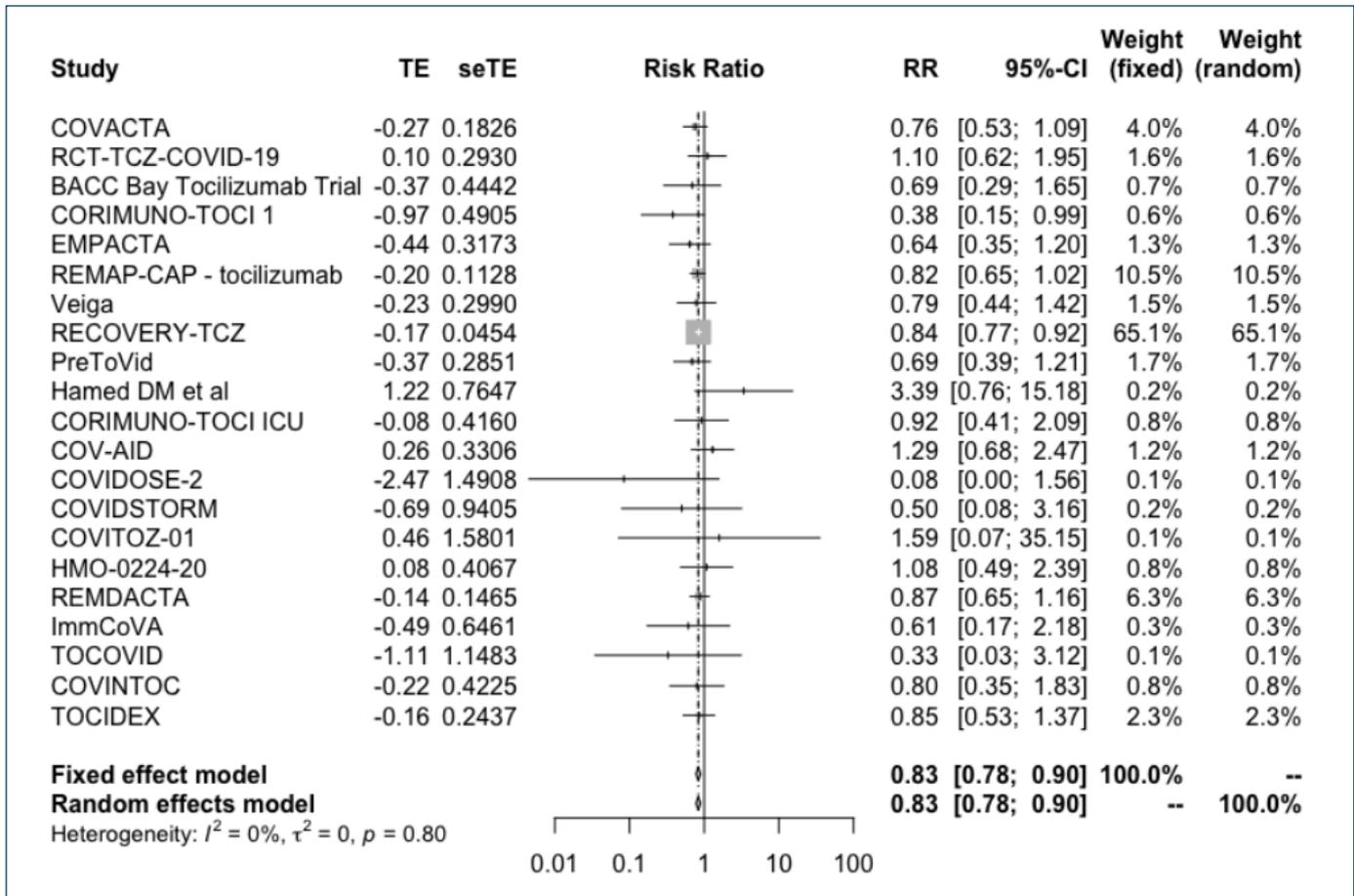
20 de ellos reportaron resultados sobre mortalidad. Todos los ERC incluyeron pacientes graves, y algunos críticos. La proporción de pacientes críticos en aquellos estudios que los incluyeron osciló entre el 16,5% al 47,5%. Tocilizumab probablemente reduce la mortalidad a los 28 días, RR 0,85 (IC95%=0,79-0,93); 24 muertes menos por cada 1000 (IC95%=34 menos a 11 menos) (Figura 2). Reduce los requerimientos de VMI, RR 0.83 (IC95%=0,78-0,90); diferencia: 29 menos requerimientos por cada 1000 (IC95%=38 menos a 17 menos) (Figura 3). Existe baja

**Figura 2. Forest plot de resultados en mortalidad para tocilizumab en COVID-19 en datos meta-analizados por PAHO. Modelos de datos fijos y aleatorios**



Tomado de Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 13 September 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-027. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>

**Figura 3. Forest plot de resultados en requerimiento de ventilación mecánica invasiva para tocilizumab en COVID-19 en datos meta-analizados por PAHO. Modelos de datos fijos y aleatorios**



Tomado de Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 13 September 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-027. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

certeza respecto del impacto sobre la mejoría del tiempo hasta la resolución de los síntomas: podría mejorarlo. Con moderada certeza se puede afirmar que no incrementa significativamente los efectos adversos serios.

### Metaregresión Intensive Care Medicine (20)

**Criterios de selección:** ERC que compararan pacientes que recibieron tocilizumab en COVID-19 con o sin otras cointervenciones, siendo el grupo control definido como aquellos que no recibían el antagonista IL-6.

**Resultados:** se identificaron 10 ERC usando tocilizumab, 9 de los cuales reportaban datos en el PVP (mortalidad), incluyendo 6493 participantes, con el 52,2% aleatorizados a tocilizumab. 5 estudios enrolaron pacientes con VMI, 7 con VNI y 5 con CAFO; evidenciándose una población mayoritaria de pacientes críticos y con altos

requerimientos de  $O_2$ . Los corticoides fueron usados como cointervención en el 72% de los pacientes enrolados.

Tocilizumab no redujo la mortalidad a los 28 días (24,4% vs. 29,0%; OR 0,87 [0,74–1,01];  $p=0.07$ ;  $I^2=10\%$ ). En el análisis de subgrupos no se vio asociación entre necesidad de UTI al ingreso y menor mortalidad entre los que recibían tocilizumab. En la metaregresión se sugiere una débil relación entre el efecto del tratamiento y el riesgo de mortalidad; al igual que una débil evidencia de beneficio en mortalidad para aquellos con mayores niveles de riesgo. Sin embargo, no se observó evidencia de correlación entre la PCR basal y la evolución. En el análisis de sensibilidad, tocilizumab se asoció a beneficio en mortalidad en el modelo de efectos fijos, en el análisis convencional; mientras que en el modelo de efectos aleatorios (*random effects*) se observó lo mismo en el análisis por RR.

Respecto de los PVS, el tocilizumab se asoció a una reducción en el requerimiento de VMI comparado con SOC en el análisis convencional (8,7% vs. 10,5%; OR 0,70 [0,54–0,89];  $p=0,004$ ;  $I^2=0\%$ ).

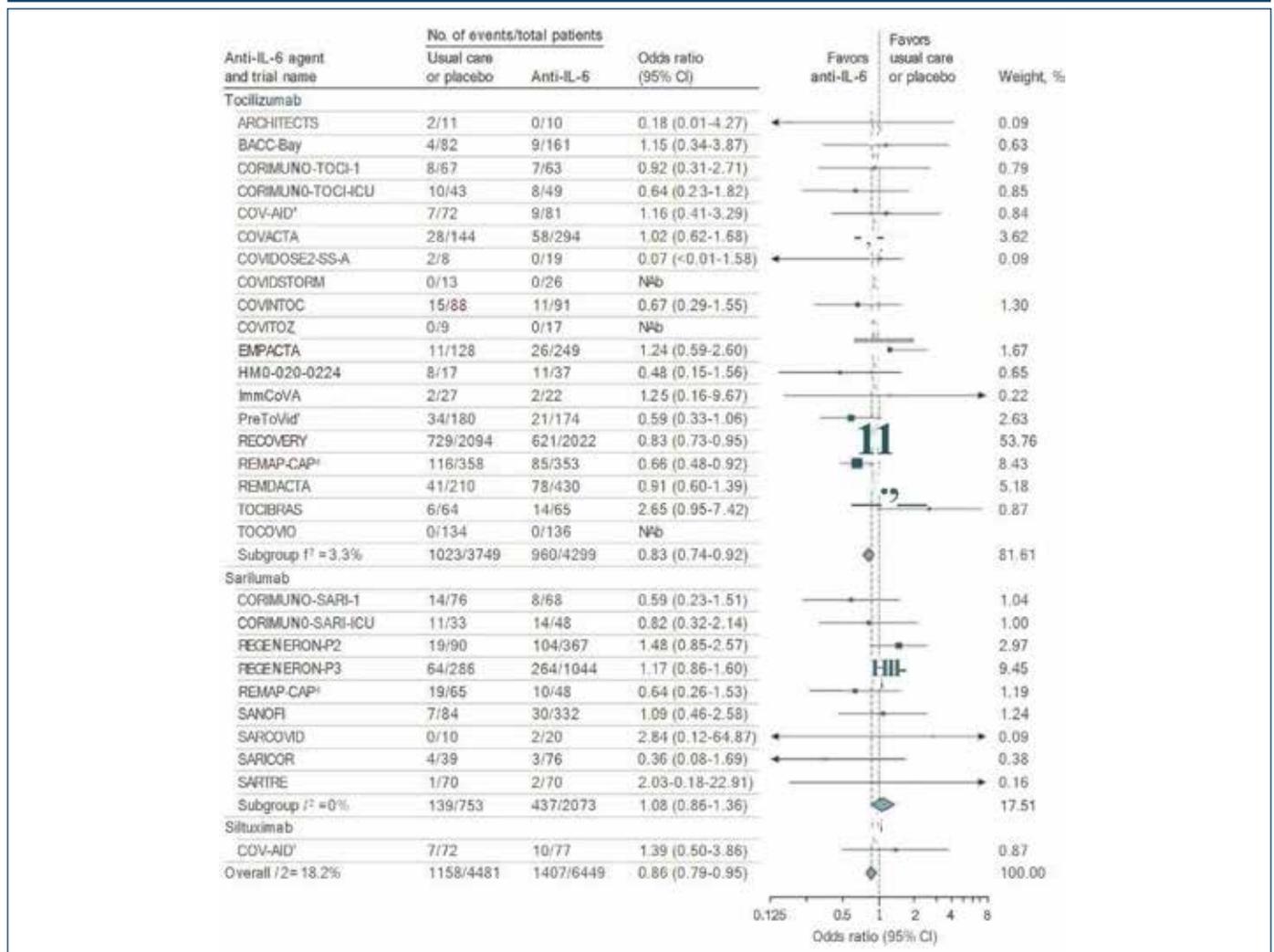
### Meta-análisis JAMA (21)

**Criterios de selección:** los ensayos elegibles asignaron pacientes hospitalizados por COVID-19 en forma aleatorizada a antagonistas de IL-6 vs SOC o placebo. Se excluyeron los ensayos en los que los antagonistas de IL-6 fueran combinados con otros agentes inmunomoduladores o comparadores activos diferentes a los corticoides. Las búsquedas no se restringieron por el estado del ensayo o el idioma.

**Punto de valoración primario:** mortalidad por todas las causas a los 28 días. Hubo 9 resultados secundarios, siendo los más relevantes, la progresión a VMI, ECMO o muerte y el riesgo de infección secundaria a los 28 días.

**Resultados:** Se identificaron 27 ensayos aleatorizados, desde octubre de 2020 a enero 2021; incluyendo un total de 10.930 pacientes (mediana de edad, 61 años [rango de medianas, 52-68 años]; 3560 [33%] eran mujeres). A los 28 días, hubo 1407 muertes en 6449 pacientes asignados a antagonistas de IL-6 y 1158 muertes en 4481 pacientes asignados a SOC o placebo (OR 0,86, IC95%= 0,79-0,95,  $P=0,003$ ). Esto corresponde a un riesgo de mortalidad absoluta del 22% para los antagonistas de IL-6 en comparación con un riesgo asumido de mortalidad del 25%

Figura 4. Forest plot de resultados en mortalidad a los 28 días para antagonistas de IL-6 en COVID-19



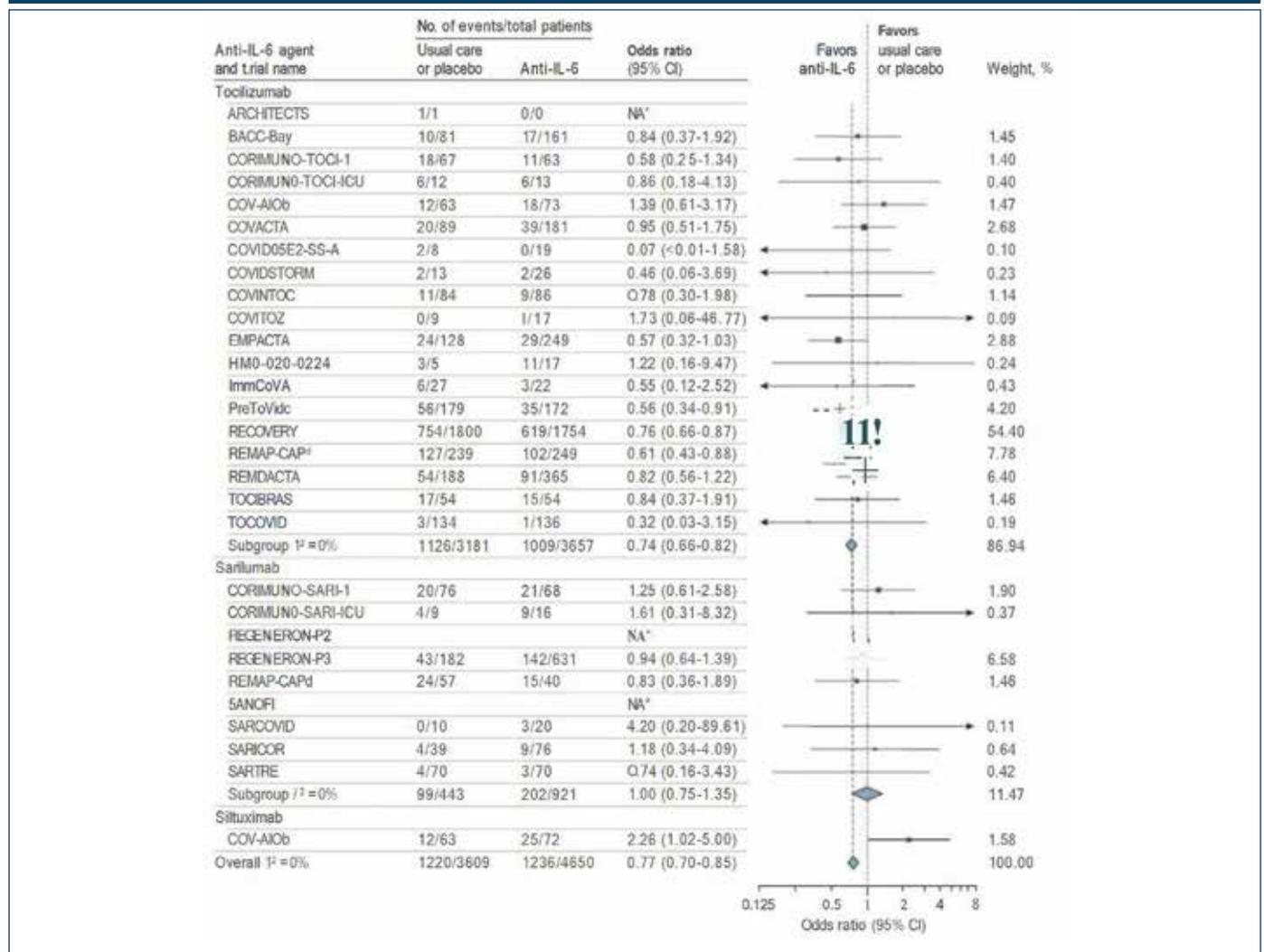
Tomado de WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Manu Shankar-Hari M, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2021 Aug 10; 326(6): 499-518.

para los que recibieron SOC o placebo. Estratificando por antagonista de IL-6, para tocilizumab: OR 0,83, IC95%=0,74-0,92, P <0,001 y para sarilumab: OR 1,08, IC95%=0,86-1,36, p=0,52 (Figura 4). Entre los que recibieron CT, para el PVP, se reportó para el subgrupo tocilizumab vs. SOC o placebo: OR 0,77, IC95%=0,68-0,87; y para sarilumab: 0,92, IC95%= 0,61-1,38. Para la asociación con la progresión a VMI o muerte, en comparación SOC o placebo, fue para todos los antagonistas de IL-6: OR 0,77, IC95%= 0,70-0,85; para tocilizumab: 0,74, IC95%=0,66-0,82; y para sarilumab: OR 1,00, IC95%=0,74-1,34 (Figura 5). El riesgo absoluto

correspondiente a progresión a VMI, ECMO o muerte para todos los antagonistas de IL-6 fue del 28% comparado con un riesgo asumido del 33% para SOC o placebo. Se produjeron infecciones secundarias a los 28 días en el 21,9% de los pacientes tratados con antagonistas de IL-6 frente al 17,6% de los pacientes tratados con la atención estándar o placebo (OR que representa el ensayo tamaños de muestra, 0,99; IC del 95%, 0,85-1,16).

Entre las limitaciones pueden señalarse que algunos de los ensayos incluidos están en curso, hubo datos limitados

**Figura 5. Forest plot de resultados en progresión a ventilación mecánica invasiva, ECMO o muerte a los 28 días para antagonistas de IL-6 en COVID-19**



Tomado de WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Manu Shankar-Hari M, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2021 Aug 10; 326(6): 499-518.

para algunas comparaciones, posibles diferencias en el efecto del tratamiento por las diferencias en el riesgo inicial de muerte y que los ensayos más grandes se realizaron principalmente en entornos de alto nivel de ingresos.

## DISCUSIÓN

La mayor posibilidad de beneficio parece estar circunscripta a pacientes con enfermedad grave-crítica, que reciben corticoides, con marcadores de inflamación

elevados (PCR >10 mg/dL) y enfermedad rápidamente progresiva (sugerencia de definición: pacientes recientemente hospitalizados —menos de 72 horas—, con demandas rápidamente crecientes de O<sub>2</sub> y que requieren VNI o CAFO >0,4 FiO<sub>2</sub>/30 L/min de flujo de O<sub>2</sub>). La gran mayoría de los pacientes incluidos reportaban un tiempo de inicio de los síntomas de entre 4-9 días (considerando los promedios informados en los ensayos), y hasta 14 días considerando el límite superior en el rango de tiempo de inicio de los síntomas reportado en los pacientes incluidos en el ensayo RECOVERY (14) (el de mayores

**Tabla 2. Condiciones de uso y criterio de exclusión extraídas de los ensayos clínicos en la población beneficiada por el tratamiento con tocilizumab en COVID-19**

<input type="checkbox"/>	Pacientes con enfermedad grave (FR ≥30/min, Sat. O <sub>2</sub> ≤93% al AA, o PaF <sub>i</sub> ≤300); o crítica (fallo respiratorio, shock, u otro fallo orgánico que requiera UTI, dentro de las 24 horas del inicio del soporte vital).
<input type="checkbox"/>	Recibiendo dexametasona ≥ 6 mg/día
<input type="checkbox"/>	PCR >10 mg/dL ( <b>excluyente</b> )
<input type="checkbox"/>	Enfermedad rápidamente progresiva, definida como: pacientes recientemente hospitalizados -menos de 72 horas-, con demandas rápidamente crecientes de O <sub>2</sub> y requieren VNI o CAFO (>0.4 FiO <sub>2</sub> /30 L/min de flujo de O <sub>2</sub> ).
<input type="checkbox"/>	Tiempo de inicio de los síntomas de <b>entre 4-9 días</b> (considerando los promedios informados en los ensayos, y hasta <b>14 días</b> considerando el límite superior en el rango del tiempo de inicio de los síntomas reportado en los pacientes incluidos en el ensayo RECOVERY —el de mayores dimensiones hasta la fecha).
<input type="checkbox"/>	Consentimiento informado
Criterios de exclusión	
<input type="checkbox"/>	Pacientes con sospecha o confirmación de infección bacteriana, fúngica, micobacteriana o viral (diferente a SARS-CoV-2).
<input type="checkbox"/>	Hipersensibilidad conocida a tocilizumab
<input type="checkbox"/>	GOT/GPT >5 veces el límite superior normal.
<input type="checkbox"/>	Plaquetas <50.000/μl.
<input type="checkbox"/>	<b>ARM</b> > 24 horas
<input type="checkbox"/>	Pronóstico ominoso a corto plazo
<input type="checkbox"/>	Neutrófilos menor a 500/mm <sup>3</sup>

dimensiones hasta la fecha). Se excluyeron pacientes con sospecha o confirmación de infección bacteriana, fúngica, micobacteriana o viral (diferente a SARS-CoV-2), hipersensibilidad conocida a tocilizumab, transaminasas >5 veces el límite superior normal, plaquetas <50.000/μl (Tabla 2).

Existe alto grado de certeza respecto del impacto del tocilizumab en evitar la progresión a ventilación mecánica, con una pequeña magnitud del efecto (entre 20 y 50 intubaciones menos por cada 1000 pacientes tratados, en un período de 28 días. NNT= 20-50) (18-21).

Existe alto grado de certeza respecto del impacto del tocilizumab en la mortalidad, con una pequeña magnitud del efecto (entre 16-32 muertes menos por cada 1000 pacientes tratados, en un período de 28 días. NNT= 31-62) (18-21).

El costo aproximado de una dosis es de U\$S 1000-1500.

Se carece de información de alta evidencia respecto de la eficacia y la seguridad más allá de los 28 días de observación, en general. En el contexto de los ensayos, resultó una intervención generalmente bien tolerada y segura (Tabla 3). La información disponible a la fecha

sugiere que el beneficio en mortalidad se pierde a los 60 días de observación) (18).

Desde un criterioso análisis desde los diferentes escenarios en nuestro país respecto de la disponibilidad y equidad en la distribución de recursos, y considerando

privilegiar otras estrategias con mayor impacto en la morbi-mortalidad (relación enfermero-médico-kinesiólogo/paciente, optimización de la analgesia, nutrición y movilización temprana, higiene de manos, etc.), parece haber un rol para el tocilizumab en vías de disminuir la proporción de pacientes que requerirán ventilación

**Tabla 3. Rango porcentual de la incidencia de eventos adversos reportada para las ramas tocilizumab y cuidados estándar/ placebo, en los estudios revisados**

Eventos adversos	TOCILIZUMAB (%)	CONTROL (%)	COMENTARIO
<b>Elevación GOT/GPT/BIL</b>	2-10	3- 5	No se reportaron diferencias en ningún ensayo individual respecto de la tasa de ocurrencia de ninguno de ellos, excepto en BACC, donde se vio diferencia estadísticamente significativa en la ocurrencia de neutropenia, en contra de tocilizumab y en la de infecciones serias en contra de la rama de cuidados estándar.
<b>Anemia</b>	2- 4	5- 6	
<b>Neumotórax</b>	0	2	
<b>Neutropenia</b>	1 - 13	0 - 1	
<b>Sangrado</b>	1- 4	1 -3	
<b>HIP</b>	0	2	
<b>PCR</b>	6	2	
<b>Plaquetopenia</b>	6	0	
<b>Linfopenia</b>	0	2	
<b>FA</b>	0- 1	1- 2	
<b>Hipoacusia</b>	1	0	
<b>TEV</b>	0 – 1	4	
<b>IRA</b>	2	3	
<b>Neutropenia</b>	6	0	
<b>Infecciones severas</b>	0- 21	3- 26	
<b>IAM</b>	1	1	
<b>ACV</b>	1	0	

GOT: aspartato aminotransferasa. GPT: alanino aminotransferasa. BIL: bilirrubinas. FA: fibrilación auricular. HIP: hemorragia intraparenquimatosa. PCR: paro cardiorespiratorio. TEV: tromboembolismo venoso. IRA: insuficiencia renal aguda. IAM: infarto de miocardio. ACV: accidente cerebrovascular.

mecánica. Esto puede ayudar a reducir la carga sobre los servicios de cuidados críticos, reducir los costos directos e indirectos en salud y asegurar la disponibilidad de ventiladores para los pacientes más críticos.

Hasta tanto se disponga de mayor calidad de información a largo plazo, se sugiere, de administrar tocilizumab, hacerlo con consentimiento informado.

## Bibliografía

1. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693–704. 7
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239-1242.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507- 513.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720.
6. Manfredi A, Cassone G, Furini F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicenter retrospective study. *Intern Med J*. 2020; 50(9): 1085-1090.
7. Schirmer M, Muratore F, Salvarani C. Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14(5): 339-349.
8. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017; 377(4): 317-328.
9. Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist*. 2018; 23(8): 943-947.
10. John H. Stone, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2333-2344.
11. Ivan O. Rosas, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:1503-1516.
12. Carlos Salama, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:20-30.
13. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:1491-502.
14. Peter W Horby, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 1637–45
15. Viviane C Veiga, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372:n84.
16. Hermine O, Mariette X, Tharaux P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32–40.
17. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):24–31.
18. Ghosn L, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD013881.
19. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 22 February 2022. PAHO/IMS/EIH/ COVID-19/21-027. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
20. Chandos Snow T, et al. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med*. 2021 Jun;47(6):641-652.
21. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Manu Shankar-Hari M, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Aug 10; 326(6): 499-518.

## Therapeutic efficacy of tocilizumab in COVID-19

Up until now, other than corticosteroids, no other pharmacological treatment has shown a decrease in mortality rate in patients with severe-critical COVID-19. In order to discuss its place in therapy, a review and critical reading of the most significant published studies on the use of tocilizumab was carried out.

Search was done in the main bibliographic databases, prioritizing the inclusion of systematic reviews and randomized controlled clinical trials (RCTs); that analyzed the effect of tocilizumab on COVID-19 at different endpoints.

5 RCTs and 4 meta-analysis were considered in the evaluation, all of them including patients with confirmed COVID-19 and predominantly severe-critical illness. The primary endpoint was 28-day all-cause mortality and, as a secondary outcome of relevance, progression to invasive mechanical ventilation. The safety of the intervention was also analyzed, mainly the occurrence of secondary infections.

From our analysis it appears that the greatest possibility of benefit seems to be limited to patients with severe-critical illness, who receive corticosteroids, with high markers of inflammation values (CRP > 10 mg/dL) and rapidly progressive disease. There is high certainty regarding the impact of tocilizumab in preventing progression to IMV, with a small effect size and moderate certainty regarding its impact on mortality. Moreover, it was a well-tolerated and safe medication.

**Keywords:** tocilizumab, COVID-19, treatment



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>