

Tocilizumab en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 (RECOVERY): un ensayo de plataforma aleatorio, controlado y de etiqueta abierta

Grupo colaborativo RECOVERY *

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)

The Lancet, 1 de mayo, 2021

Resumen

Antecedentes. En este estudio, nuestro objetivo fue evaluar los efectos del tocilizumab en los pacientes adultos ingresados en el hospital con COVID-19, con hipoxia e inflamación sistémica.

Métodos. Este ensayo de plataforma aleatorizado, controlado, de etiqueta abierta (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy [RECOVERY]), está evaluando varios posibles tratamientos en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Reino Unido. Los participantes con hipoxia (saturación de oxígeno <92% al respirando aire ambiente o requerimiento de oxigenoterapia) y evidencia de inflamación (proteína C reactiva ≥ 75 mg / L) fueron elegibles para la asignación aleatoria, en una proporción de 1: 1, a atención estándar sola, versus atención estándar más tocilizumab, en una dosis de 400 mg a 800 mg (según el peso), administrada por vía intravenosa. Se podría administrar una segunda dosis 12-24 horas más tarde, si el estado del paciente había mejorado. El resultado fue la mortalidad a los 28 días, evaluada en la población por intención de tratar. La prueba está registrada con ISRCTN (50189673) y ClinicalTrials.gov (NCT04381936).

Hallazgos. Entre el 23 de abril de 2020 y el 24 de enero de 2021, 4116 adultos de 21.550 pacientes inscritos en el ensayo RECOVERY se incluyeron en la evaluación de tocilizumab, incluidos 3385 (82%) pacientes que recibieron corticosteroides sistémicos.

En general, 621 (31%) de los 2022 pacientes asignados a tocilizumab y 729 (35%) de los 2094 pacientes asignados a la atención habitual murieron dentro de los 28 días (razón de tasas 0.85; IC del 95%: 0.76–0.94; $p = 0.0028$). Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los que recibieron corticosteroides sistémicos.

Los pacientes asignados a tocilizumab tuvieron una probabilidad mayor de ser dados de alta del hospital en 28 días (57% versus 50%; razón de tasas 1.22; 1.12–1.33; $p < 0.0001$).

Entre aquellos que no recibieron ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, los pacientes asignados a tocilizumab tenían menos probabilidades de alcanzar los criterios de valoración combinados de ventilación mecánica invasiva o muerte (35% frente a 42%; cociente de riesgos 0.84; IC del 95%: 0.77–0.92; $p < 0.0001$).

Interpretación. En los pacientes hospitalizados con COVID-19, con hipoxia e inflamación sistémica, el tocilizumab mejoró la supervivencia y otros resultados clínicos. Estos beneficios se observaron independientemente de la cantidad de soporte respiratorio y fueron adicionales a los beneficios de los corticosteroides sistémicos.

Financiamiento. UK Research and Innovation (Consejo de Investigación Médica) y el Instituto Nacional de Investigación en Salud.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, Embase y MedRxiv desde el inicio hasta el 5 de marzo de 2021, para ensayos clínicos o metaanálisis que evaluaran el efecto del tratamiento con inhibidores de la interleucina-6 en pacientes con

COVID-19, utilizando los términos de búsqueda ("COVID-19" O "COVID" O "SARS-CoV-2" O "2019-nCoV" O "Coronavirus") Y ("tocilizumab" o "sarilumab" o "Inhibidor de interleucina-6" o "inhibidor de IL-6").

Identificamos 8 ensayos aleatorios relevantes que compararon el tocilizumab con la atención habitual o placebo, en pacientes hospitalizados, con COVID-19. Todos fueron evaluados como de bajo riesgo de parcialidad o sesgo. De estos ensayos, solo el ensayo REMAP-CAP fue en pacientes críticos, en el que encontraron una reducción significativa en la mortalidad a los 28 días con tocilizumab. Un metaanálisis de estos 8 ensayos, que incluyó un total de 439 muertes entre 2379 pacientes, no mostró diferencias significativas en la mortalidad a 28 días (razón de tasa de mortalidad de 0.89, 95% CI 0.72–1.11).

Valor agregado de este estudio

El ensayo RECOVERY es el ensayo aleatorio más grande del efecto del tocilizumab en los pacientes hospitalizados con COVID-19. Encontramos que en 4116 pacientes con COVID-19, con hipoxia y aumento de la proteína C reactiva, el tocilizumab redujo la mortalidad a los 28 días, aumentó la probabilidad de alta dentro de los 28 días y, entre los pacientes que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en la aleatorización, redujo la probabilidad de progresión al resultado compuesto de ventilación mecánica invasiva o muerte.

Los beneficios fueron adicionales a los corticosteroides y consistentes en todos los subgrupos, independientemente de la cantidad de asistencia respiratoria.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

Nuestro hallazgo muestra que tocilizumab mejora la supervivencia y otros resultados clínicos en un amplio grupo de pacientes hospitalizados con COVID-19, y que estos beneficios son adicionales a los de corticosteroides.

Introducción

La mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 son asintomáticas o sólo dan lugar a una enfermedad leve.¹ Sin embargo, una proporción sustancial de individuos infectados desarrollan una enfermedad respiratoria que requiere de atención hospitalaria, y que puede progresar a una enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria hipóxica, requiriendo soporte ventilatorio prolongado. Entre los pacientes con COVID-19 ingresados en los hospitales del Reino Unido en la primavera de 2020, la tasa de letalidad superó el 26%, y superó el 37% en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva².

La insuficiencia respiratoria hipóxica en pacientes con COVID-19 está asociado con la evidencia de inflamación sistémica, incluida la liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) -1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral α , y a concentraciones elevadas de dímero D, ferritina y proteína C reactiva (PCR).^{3,4} Se cree que la respuesta inmune del huésped desempeña un papel clave en la progresión del proceso inflamatorio pulmonar agudo con daño alveolar difuso, células mieloides e infiltrados y trombosis microvascular.⁵ El efecto beneficioso de la dexametasona y de otros corticosteroides en los pacientes con COVID-19 con daño pulmonar hipóxico sugiere que otros agentes inmunomoduladores más específicos podrían proporcionar mejoras adicionales en los resultados clínicos.^{6,7}

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal, recombinante, humanizado, contra el receptor de anti-IL-6, que inhibe la unión de la IL-6 a los receptores de IL-6 solubles y de membrana, bloqueando la señalización de la IL-6, y reduciendo la inflamación.

El tocilizumab está autorizado en el Reino Unido como un tratamiento para pacientes con artritis reumatoide y para personas con síndrome de liberación de citocinas grave o potencialmente mortal inducido por el receptor de antígeno de células T quimérico.

Los ensayos aleatorios de tocilizumab en COVID-19 hasta ahora han mostrado resultados mixtos para la mortalidad a 28 días: 7 pequeños ensayos no informaron ningún beneficio y el único algo más grande, El ensayo REMAP-CAP informó un beneficio en pacientes que requerían soporte de órganos.⁸⁻¹⁵ Aquí informamos los resultados de una gran ensayo aleatorizado y controlado destinado a evaluar los efectos del tocilizumab en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 severo, caracterizado por hipoxia y e importante inflamación.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

RECOVERY es un ensayo iniciado por un investigador, de plataforma, individualmente aleatorio, controlado, de etiqueta abierta para evaluar los efectos de los tratamientos potenciales, en los pacientes hospitalizados con COVID-19. Los detalles del diseño de la prueba y los resultados de otros posibles tratamientos se han publicado anteriormente^{6,16-18}. El ensayo se está realizando en casos de los Hospitales del Servicio Nacional de Salud en el Reino Unido, apoyados por la Red del Instituto Nacional de Investigación Clínica en Salud (apéndice págs. 2-25). El ensayo es coordinado por el Departamento de Salud Pública de Nuffield, en la Universidad de Oxford (Oxford, Reino Unido), el patrocinador del ensayo. El ensayo se está realizando de acuerdo con las guías de Buena Práctica Clínica, y está aprobado por la agencia reguladora de medicamentos del Reino Unido y por el comité de ética de Cambridge. El protocolo, el plan de análisis estadístico y la información adicional sobre el estudio están disponibles en el sitio web. Este informe está limitado a pacientes adultos. La evaluación aleatoria del tocilizumab en niños menores de 18 años está en curso.

Los pacientes ingresados en el hospital fueron elegibles para el estudio si tenían sospecha clínica o confirmación de laboratorio de infección por SARS-CoV-2, y si no tenían antecedentes médicos que puedan, en opinión del médico tratante, poner al paciente en riesgo sustancial, si participaran en el ensayo.

Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de todos los pacientes, o de su representante legal si se encontraban muy mal o era incapaz de dar su consentimiento.

Aleatorización y enmascaramiento

Los datos se recopilaron al ingresar al estudio utilizando un reporte de casos basado en un formulario online, que incluía los datos demográficos y las comorbilidades (apéndice p. 32). Todos los pacientes elegibles y con consentimiento informado recibieron el estándar de atención habitual y se sometieron a una asignación al azar inicial (principal) que comprendía hasta 3 partes en un diseño factorial (apéndice pp 29-30): parte 1, no tratamiento adicional versus dexametasona, lopinavir-ritonavir, hidroxiclороquina, azitromicina o colchicina; parte 2, ningún tratamiento adicional versus plasma convaleciente o REGN-COV2 (una combinación de dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína S del SARS-CoV-2); y parte 3, ningún tratamiento adicional versus aspirina. Con el tiempo, los grupos de tratamiento se agregaron y se eliminaron del protocolo (apéndice págs. 26-29), y no todos los tratamientos estaban disponibles en todos los hospitales. En forma similar, no todos los tratamientos fueron adecuados para algunos pacientes (por ejemplo, debido a condiciones comórbidas o medicamentos concomitantes). En cualquiera de estos casos, la asignación al azar fue entre menos grupos.

Hasta 21 días después de la aleatorización principal e independientemente de la asignación al tratamiento, los participantes del ensayo RECOVERY con evidencia clínica de progresión del COVID-19 (definido como saturación de oxígeno <92% en la habitación al aire o recibiendo oxigenoterapia, y PCR ≥ 75 mg / L), podían ser considerados para la aleatorización a tocilizumab versus el cuidado habitual solo. Los datos de referencia recopilados para esta asignación al azar incluyeron la cantidad de asistencia respiratoria requerida, los marcadores de progresión del COVID-19 (incluido el resultado más reciente de saturación de oxígeno, PCR, ferritina y creatinina, antes de la segunda randomización), la idoneidad para el tratamiento en estudio y la disponibilidad del tratamiento en el lugar (apéndice págs. 33-34). Para algunos pacientes, tocilizumab no estaba disponible en el hospital en el momento de la inscripción, o se consideró por el médico a cargo que estaba definitivamente indicado o contraindicado. En esos casos, los pacientes no eran elegibles para la aleatorización con tocilizumab. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a tocilizumab, evidencia de

infección tuberculosa activa o evidencia clara de actividad bacteriana, fúngica, viral u otra infección (además del COVID-19) no eran elegibles para la asignación al azar a tocilizumab.

Los pacientes que fueron elegibles para la aleatorización a tocilizumab fueron asignados a cualquiera de los estándares de atención habituales o al estándar de atención habitual más tocilizumab en una proporción de 1: 1, por medio de asignación al azar simple (no estratificada) basada en la web, con asignación oculta hasta después de la asignación al azar. El tratamiento asignado fue prescrito por la dirección médica. Productos Roche (Welwyn Garden City, Reino Unido) apoyó el ensayo mediante la provisión de tocilizumab.

Los participantes y el personal del estudio local no estaban enmascarados al tratamiento asignado. El comité directivo, investigadores, y todos los demás involucrados en el ensayo fueron enmascarados a los datos de los resultados durante el ensayo.

Procedimientos

Los pacientes asignados a tocilizumab debían recibirlo en una única perfusión intravenosa sobre 60 min. La dosis fue establecida por peso corporal (800 mg si el peso es > 90 kg; 600 mg si peso > 65 y ≤ 90 kg; 400 mg si peso > 40 y ≤ 65 kg; y 8 mg / kg si el peso es ≤ 40 kg). Una segunda dosis podría ser administrado 12-24 horas más tarde si, en opinión de los médicos, la condición del paciente no había mejorado.

Se completó un único formulario de seguimiento en línea cuando los participantes fueron dados de alta, o habían fallecido a los 28 días después la asignación al azar inicial, lo que ocurra primero (apéndice págs. 35–41). Se registró la información de la adherencia al tratamiento asignado en el estudio, la recepción de otros tratamientos COVID-19, la duración de la internación, el requerimiento de apoyo respiratorio o renal, y el estado vital (incluyendo causa de la muerte). Además, se obtuvieron y se registraron los datos de la atención médica de rutina y para el período de seguimiento completo, incluyendo información sobre el estado vital (con fecha y causa de muerte), alta hospitalaria, requerimiento de soporte respiratorio o de terapia de reemplazo renal.

Resultados

Los resultados se evaluaron 28 días después de la asignación al azar a tocilizumab versus atención habitual sola, con análisis adicionales especificados a los 6 meses. El resultado primario fue mortalidad por todas las causas. Los resultados secundarios fueron el momento del alta del hospital y, entre los pacientes que no recibieron ventilación mecánica invasiva en la aleatorización, el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (incluyendo membrana de oxigenación extracorpórea) o muerte. Otros resultados clínicos subsidiarios preespecificados fueron el uso de ventilación no invasivas (definido como oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en las vías respiratorias o ventilación no invasiva), el tiempo para el cese exitoso de la ventilación mecánica invasiva (definido como el cese de la ventilación mecánica invasiva dentro de, y supervivencia a, 28 días), y el uso de diálisis renal o hemofiltración. Los resultados de seguridad preespecificados incluidos fueron la mortalidad por causas específicas y las arritmias cardíacas graves.

La información sobre la sospecha de reacciones adversas graves fue recopilada de manera acelerada para cumplir con los requisitos regulatorios.

Análisis estadístico

De acuerdo con el plan de análisis estadístico (versión 2.1, apéndice págs. 93-117), se realizó comparación de la intención de tratar entre pacientes que ingresaron a la comparación aleatoria de tocilizumab versus cuidado habitual. Para el resultado primario de mortalidad a 28 días, el log-rank observado menos la estadística esperada y su varianza se utilizaron para probar la hipótesis nula de curvas de supervivencia iguales (es decir, la prueba de rango logarítmico) y para calcular la estimación de un paso de la tasa de mortalidad media. Construimos curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mostrar la mortalidad acumulada durante el período de 28 días. Usamos el mismo método para analizar el tiempo hasta el alta hospitalaria y el cese exitoso de la ventilación mecánica invasiva, con pacientes que murieron en el hospital censurados a la derecha el día 29. Para el resultado secundario preespecificado compuesto de la ventilación mecánica invasiva o muerte dentro de los 28 días (entre los que no recibieron ventilación mecánica en la aleatorización)

y los resultados clínicos subsidiarios de la recepción de ventilación y recepción de hemodiálisis o hemofiltración, las fechas precisas no estaban disponibles, por lo que en su lugar se estimó la razón de riesgo.

Los análisis preespecificados del resultado primario fueron realizados en subgrupos definidos por 6 características en el momento de la asignación al azar: edad, sexo, etnia, cantidad de soporte respiratorio requerido, días desde el inicio de los síntomas y uso de corticosteroides sistémicos (incluida la dexametasona). Los efectos observados dentro de las categorías de subgrupos fueron comparados por medio de una prueba de X^2 de heterogeneidad o tendencia, de acuerdo con el plan de análisis preespecificado.

Las estimaciones de tasas y razones de riesgo se muestran con un IC del 95%. Todos los valores de p son de a dos lados y se muestran sin ajuste para las pruebas múltiples. La base de datos completa está en manos del equipo de estudio que recopiló los datos de los sitios de estudio e hizo los análisis en el Departamento de Salud de Nuffield, de la Universidad de Oxford (Oxford, Reino Unido).

Antes del comienzo de la asignación al azar a tocilizumab versus atención habitual, el comité directivo del ensayo determinó que si la mortalidad a 28 días, en el grupo de atención habitual, estaba por encima del 25%, luego del reclutamiento de alrededor de 4000 pacientes, esta comparación proporcionaría un 90% de potencia en dos lados $p = 0,01$ para detectar una reducción proporcional de una quinta parte de la mortalidad a 28 días. Como consecuencia, Roche proporcionó el tocilizumab suficiente para tratar 2000 pacientes. El comité directivo del ensayo, enmascarado a los resultados, cerró el reclutamiento para la comparación de tocilizumab al final del 24 de enero de 2021, con más de 4000 pacientes que habían sido asignados al azar.

Para el resultado primario de mortalidad a 28 días, los resultados de RECOVERY se incluyeron posteriormente en un metaanálisis de los resultados de todos los ensayos anteriores aleatorizados de tocilizumab versus atención habitual, en pacientes con COVID-19. Para cada ensayo, comparamos el número de muertes observado entre los pacientes asignados a tocilizumab con el número esperado si todos los pacientes fueran iguales en riesgo (es decir, calculamos el observado menos el esperado estadísticamente $[o - e]$, y su varianza v). Para RECOVERY, estos se tomaron como el log-rank observado menos el esperado estadístico y su varianza, pero para otros ensayos, donde el momento exacto de cada muerte no estaba disponible, estos fueron calculados a partir de fórmulas estándar para tablas de contingencia de 2×2 . Luego combinamos los resultados del ensayo utilizando el registro de la razón de la tasa de mortalidad calculada como la varianza inversa S / V promedio calculada, con varianza $1 / V$ (y por lo tanto con 95% CI $S / V \pm 1 \cdot 96 / \sqrt{V}$), donde S es la suma de todos los ensayos de $(O - E)$ y V es la suma de todos los ensayos de v .¹⁹ Los análisis se realizaron mediante SAS versión 9.4 y R versión 3.4. El ensayo está registrado con ISRCTN (50189673) y ClinicalTrials.gov (NCT04381936).

Papel de la fuente de financiación

Ni los patrocinadores del estudio ni Roche Products tuvieron rol en el diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de los datos, o en la redacción del informe. Roche apoyó el estudio a través del suministro de tocilizumab y revisó el borrador de la publicación para la precisión de los datos relacionados con el tocilizumab.

	Tocilizumab group (n=2022)	Usual care group (n=2094)
Age, years	63.3 (13.7)	63.9 (13.6)
≥18 to <70	1331 (66%)	1355 (65%)
≥70 to <80	478 (24%)	480 (23%)
≥80	213 (11%)	259 (12%)
Sex		
Male	1337 (66%)	1437 (69%)
Female*	685 (34%)	657 (31%)
Ethnicity		
White	1530 (76%)	1597 (76%)
Black, Asian, or minority ethnic	354 (18%)	378 (18%)
Unknown	138 (7%)	119 (6%)
Number of days since symptom onset	9 (7-13)	10 (7-14)
Number of days since hospitalisation	2 (1-5)	2 (1-5)
Oxygen saturation	94% (92-96)	94% (91-95)
Respiratory support at second randomisation		
No ventilator support†	935 (46%)	933 (45%)
Non-invasive ventilation‡	819 (41%)	867 (41%)
Invasive mechanical ventilation§	268 (13%)	294 (14%)
Biochemistry at second randomisation		
Latest C-reactive protein, mg/L	143 (107-203)	144 (106-205)
Ferritin, ng/mL	947 (497-1599)	944 (507-1533)
Creatinine, µmol/L	77 (62-98)	77 (62-100)
Previous diseases		
Diabetes	569 (28%)	600 (29%)
Heart disease	435 (22%)	497 (24%)
Chronic lung disease	473 (23%)	484 (23%)
Tuberculosis	3 (<1%)	5 (<1%)
HIV	7 (<1%)	8 (<1%)
Severe liver disease¶	14 (1%)	10 (<1%)
Severe kidney impairment	118 (6%)	99 (5%)
Any of the above	1100 (54%)	1163 (56%)

(Table 1 continues in next column)

	Tocilizumab group (n=2022)	Usual care group (n=2094)
(Continued from previous column)		
SARS-CoV-2 test result		
Positive	1922 (95%)	2005 (96%)
Negative	69 (3%)	71 (3%)
Not known	31 (2%)	18 (1%)
First randomisation**		
Number of days since first randomisation	0 (0-1)	0 (0-1)
Part A allocation		
Usual care	839 (41%)	869 (41%)
Lopinavir-ritonavir	51 (3%)	64 (3%)
Dexamethasone	49 (2%)	45 (2%)
Hydroxychloroquine	37 (2%)	38 (2%)
Azithromycin	197 (10%)	177 (8%)
Use of systemic corticosteroids††		
Yes	1664 (82%)	1721 (82%)
No	357 (18%)	367 (18%)
Unknown	1 (<1%)	6 (<1%)
<p>Data are mean (SD), n (%), or median (IQR). Information on sex, ethnicity, and SARS-CoV-2 test result were recorded on the main randomisation form when patients first entered the study. All other information was recorded on the second randomisation form (when patients were randomly assigned to tocilizumab vs usual care alone). * Includes ten pregnant women. † Includes nine patients not receiving any oxygen and 1859 patients receiving low-flow oxygen. ‡ Includes patients receiving high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, or other non-invasive ventilation. § Includes patients receiving invasive mechanical ventilation or extracorporeal membranous oxygenation. ¶ Defined as requiring ongoing specialist care. Defined as estimated glomerular filtration rate <30 mL/min per 1.73 m². ** 2631 participants were randomly assigned into part B and 1615 into part C of the first randomisation. †† Information on use of corticosteroids was collected from June 18, 2020, onwards following announcement of the results of the dexamethasone comparison from the RECOVERY trial. Participants undergoing first randomisation before this date (and who were not allocated to dexamethasone) are assumed not to be receiving systemic corticosteroids.</p>		

Table 1: Baseline characteristics

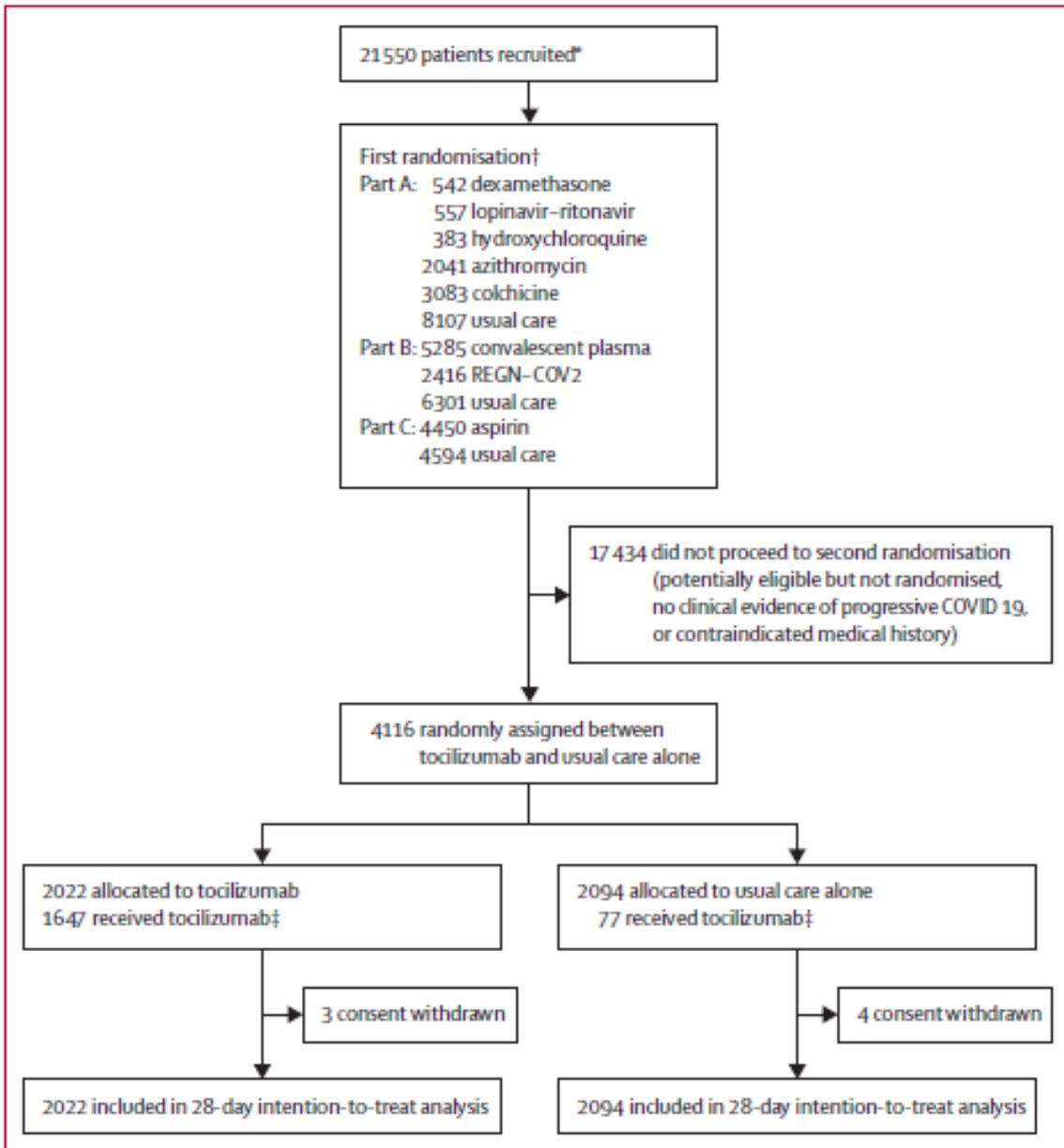


Figure 1: Trial profile

REGN-COV2=a combination of two monoclonal antibodies directed against SARS-CoV-2 spike protein. *Number of adult patients recruited at a site activated for the tocilizumab comparison. †The first randomisation comprised up to three factorial elements such that an eligible patient could be entered into between one and three randomised comparisons, depending on the then current protocol, the patient's suitability for particular treatments, and the availability of the treatment at the site. Median time between first and second randomisation was 0.3 h (IQR 0.1–25.3). ‡1964 (97%) of 2022 patients of those allocated to tocilizumab and 2049 (98%) of 2094 of those allocated to usual care had a completed follow-up form at time of analysis.

Resultados

Entre el 23 de abril de 2020 y el 24 de enero de 2021, 4116 (19%) de 21.550 pacientes inscritos en el ensayo RECOVERY, en uno de los 131 sitios en el Reino Unido que participan en la comparación de tocilizumab fueron elegibles para la asignación aleatoria.

2022 pacientes fueron asignados aleatoriamente a tocilizumab y 2094 fueron asignados al azar a la atención habitual. La edad media de estos participantes fue de 63,6 años (DE 13,6). En la asignación al azar, 562 (14%) de los 4116 pacientes estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva, 1686 (41%) de 4116 estaban recibiendo apoyo respiratorio no

invasivo (incluido oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en la vía aérea y ventilación no invasiva), y 1868 (45%) de 4116 no recibían más asistencia respiratoria que oxigenoterapia simple (9 de estos pacientes al parecer, no recibieron oxígeno en la asignación al azar; **tabla 1**).

La mediana de proteína C reactiva fue de 143 (IQR 107-204) mg / L. Se informó que el 82% los pacientes estaban recibiendo corticosteroides en la aleatorización (y el 97% de los pacientes estaban inscritos, desde el anuncio del resultado de dexametasona de RECOVERY, en junio de 2020).

El formulario de seguimiento se completó para 1964 (97%) de 2022 pacientes asignados al azar en el grupo de tocilizumab y 2049 (98%) de 2094 pacientes en el grupo de la atención habitual. Entre los pacientes con un formulario de seguimiento completo, 1647 (84%) de 1964 asignados a tocilizumab y 77 (4%) de 2049 de los asignados a la atención habitual recibieron al menos una dosis de tocilizumab (o sarilumab, otro antagonista de IL-6; **Figura 1**; apéndice p 44). 565 (29%) de 1964 pacientes en el grupo de tocilizumab y 17 (1%) de 2049 en el grupo de atención habitual recibieron más de una dosis de tocilizumab (o sarilumab). El uso de otros tratamientos para COVID-19 durante los 28 días posteriores a la aleatorización fue similar entre los pacientes asignados a tocilizumab y entre los asignados a la atención habitual (apéndice p. 44). El seguimiento de los resultados primarios y secundarios fue completos para el 99% de los participantes.

La asignación a tocilizumab se asoció con una reducción significativa en el resultado primario de mortalidad a 28 días en comparación con la atención habitual sola (621 [31%] de 2022 pacientes en el grupo de tocilizumab vs 729 (35%) de 2094 pacientes en el grupo de atención habitual; relación de tasas 0.85; IC del 95%, 0.76–0.94; $p = 0,0028$; **figura 2A**). En un análisis exploratorio restringido a los 3927 (95%) pacientes con un resultado positivo de la prueba de SARS-CoV-2, el resultado fue similar (razón de tasas 0.86, 95% CI 0.77–0.97; $p = 0.0098$).

La asignación a tocilizumab se asoció con una mayor probabilidad de alta hospitalaria dentro de los 28 días (57% vs 50%; razón de tasas 1.22, 1.12–1.33, $p < 0.0001$; **figura 2B y tabla 2**). Entre los que no están en ventilación mecánica invasiva al inicio, la asignación a tocilizumab fue asociada con una reducción en el riesgo de progresar al resultado secundario compuesto preespecificado de ventilación mecánica invasiva o muerte en comparación con la atención habitual sola (35% versus 42%, razón de riesgo 0.84, 0.77–0.92, $p < 0.0001$; **Tabla 2**).

Observamos resultados similares en todos los subgrupos (**figura 3**, apéndice págs. 48-49), incluido el de la cantidad de asistencia respiratoria en el momento de la asignación al azar (**figura 3**).

Dado el número de pruebas de hipótesis realizadas, la sugerencia de una mayor reducción proporcional de la mortalidad entre los que recibieron un corticosteroide en comparación con los que no (interacción $p = 0.01$) podría reflejar el juego del azar. Un análisis exploratorio mostró que los efectos de tocilizumab en la mortalidad a los 28 días fueron similares para los asignados ≤ 2 o > 2 días desde la hospitalización (interacción de $p = 0.89$). En 8 ensayos anteriores de tocilizumab versus la atención habitual, que incluyeron un total de 439 muertes entre 2379 pacientes, la asignación a tocilizumab se asoció con una reducción no significativa del 11% en la mortalidad (razón de probabilidad 0.89, 0.72–1.11; **Figura 4**). Después de la inclusión de los resultados de mortalidad a los 28 días de RECOVERY en este metaanálisis, la razón de la tasa de mortalidad de los 9 ensayos fue de 0.86 (0.78–0.94), $p = 0.0017$.

En los análisis subsidiarios preespecificados, no encontramos un efecto significativo de tocilizumab en la recepción posterior al requerimiento de soporte respiratorio no invasivo o ventilación mecánica invasiva entre los que no tenían soporte respiratorio en la asignación al azar (**tabla 2**, apéndice p 50). Tampoco hubo un efecto significativo en la tasa de cese exitoso de la ventilación mecánica invasiva entre los que recibían ventilación mecánica en el momento de la aleatorización.

Sin embargo, la asignación de tocilizumab redujo el uso de hemodiálisis o hemofiltración (6% versus 8%, razón de riesgo 0.72, 0.58- 0.90, $p = 0.0046$; **tabla 2**) entre los que no recibían hemodiálisis o hemofiltración en el momento de la asignación al azar. No hubo evidencia de un exceso de muertes por infecciones no COVID u otras causas (apéndice p 45).

No observamos diferencias significativas en la frecuencia de nuevas arritmias cardíacas (apéndice p 46). Había 3 informes de reacciones adversas graves que se cree que son relacionadas con tocilizumab: uno de cada otitis externa,

uno de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y uno de absceso pulmonar, todos de los cuales se resolvieron con tratamiento estándar.

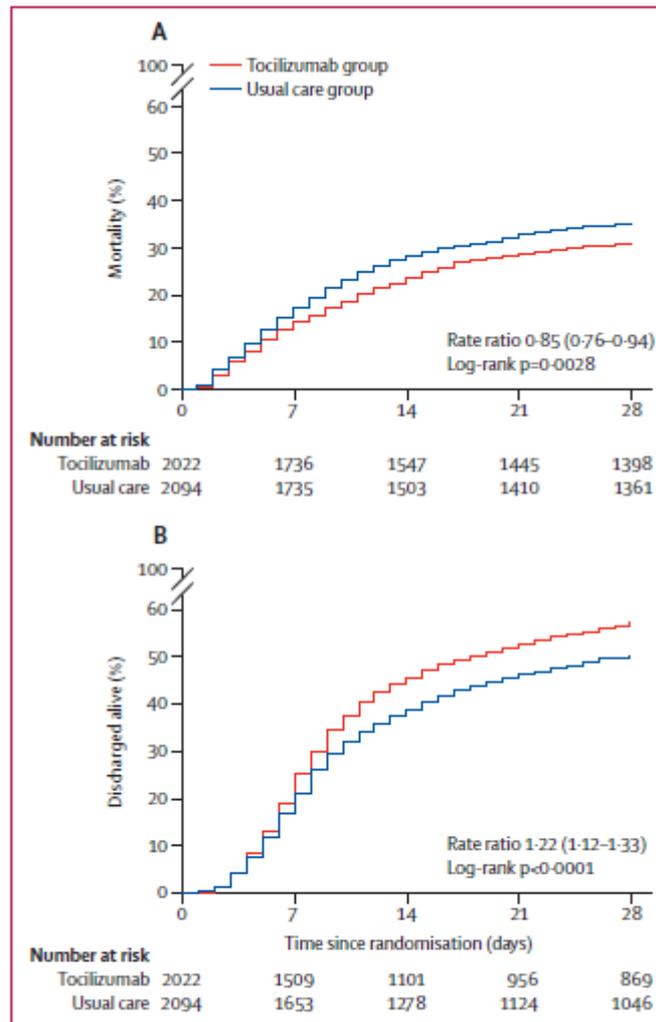


Figure 2: Effect of allocation to tocilizumab on 28-day mortality (A) and discharge from hospital within 28 days of randomisation (B)

	Treatment allocation		RR (95% CI)	p value
	Tocilizumab group (n=2022)	Usual care group (n=2094)		
Primary outcome				
28-day mortality	621 (31%)	729 (35%)	0.85 (0.76-0.94)	0.0028
Secondary outcomes				
Median time to being discharged, days	19	>28	--	--
Discharged from hospital within 28 days	1150 (57%)	1044 (50%)	1.22 (1.12-1.33)	<0.0001
Receipt of invasive mechanical ventilation or death*	619/1754 (35%)	754/1800 (42%)	0.84 (0.77-0.92)	<0.0001
Invasive mechanical ventilation	265/1754 (15%)	343/1800 (19%)	0.79 (0.69-0.92)	0.0019
Death	490/1754 (28%)	580/1800 (32%)	0.87 (0.78-0.96)	0.0055
Subsidiary clinical outcomes				
Receipt of ventilation†	290/935 (31%)	323/933 (35%)	0.90 (0.79-1.02)	0.10
Non-invasive ventilation	281/935 (30%)	309/933 (33%)	0.91 (0.79-1.04)	0.15
Invasive mechanical ventilation	67/935 (7%)	86/933 (9%)	0.78 (0.57-1.06)	0.11
Successful cessation of invasive mechanical ventilation‡	95/268 (35%)	98/294 (33%)	1.08 (0.81-1.43)	0.60
Use of haemodialysis or haemofiltration§	120/1994 (6%)	172/2065 (8%)	0.72 (0.58-0.90)	0.0046

Data are n (%), n/N (%), or median (IQR) unless stated otherwise. RR=rate ratio for the outcomes of 28-day mortality, hospital discharge, and successful cessation of invasive mechanical ventilation, and risk ratio for other outcomes. *Analyses include only those on no ventilator support or non-invasive ventilation at second randomisation. †Analyses include only those on no ventilator support at second randomisation. ‡Analyses restricted to those on invasive mechanical ventilation at second randomisation. §Analyses exclude those on haemodialysis or haemofiltration at second randomisation.

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

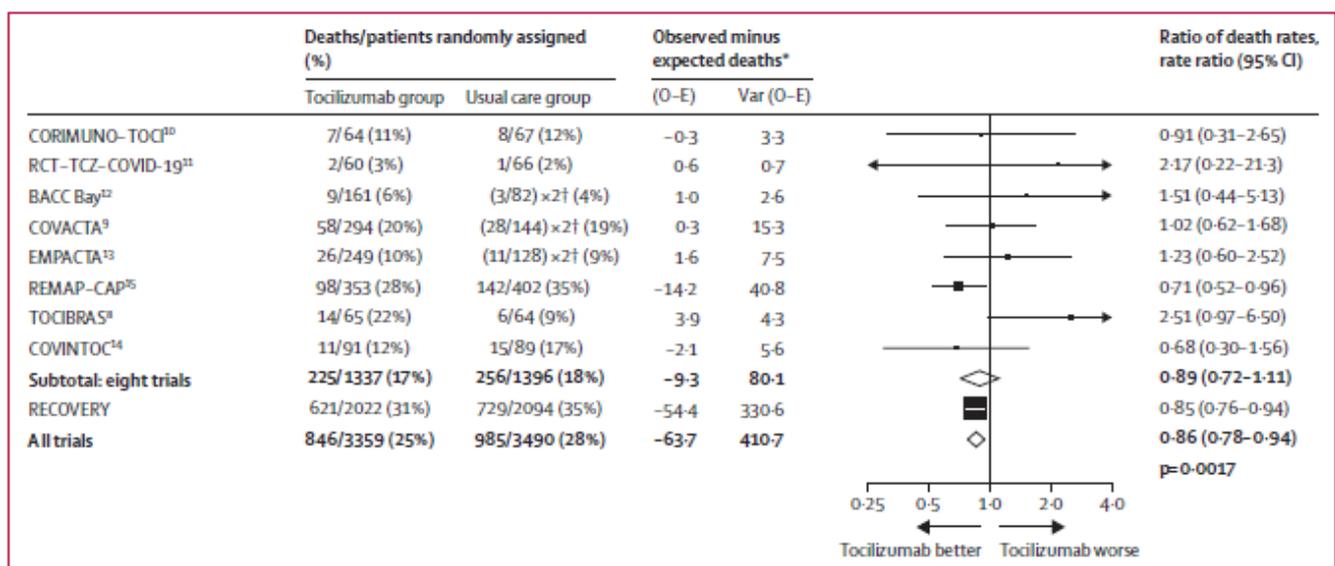


Figure 4: Meta-analysis of mortality in randomised, controlled trials of tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19

O-E=observed-expected. Var=variance. *Log-rank O-E for RECOVERY, O-E from 2 × 2 contingency tables for the other trials. Rate ratio is calculated by taking ln rate ratio to be (O-E)/V with normal variance 1/V, where V=Var (O-E). Subtotals or totals of (O-E) and of V yield inverse-variance weighted averages of the ln rate ratio values. †For balance, controls in the 2:1 studies count twice in the control totals and subtotals, but do not count twice when calculating their O-E or V values. Heterogeneity between RECOVERY and eight previous trials combined, $\chi^2=0.2$ (p=0.7).

Discusión

Los resultados de este gran ensayo aleatorizado indican que el tocilizumab es un tratamiento eficaz para pacientes hospitalizados con COVID-19 que tienen hipoxia y evidencia de inflamación ($\text{PCR} \geq 75 \text{ mg / L}$). El tratamiento con tocilizumab mejoró la supervivencia y las posibilidades de alta hospitalaria dentro de los 28 días, y redujo las posibilidades de requerir ventilación mecánica invasiva. Estos beneficios fueron consistentes en todos grupos de pacientes estudiados, incluidos los que reciben ventilación mecánica invasiva, apoyo respiratorio no invasivo, o sin apoyo respiratorio que no sea más que simplemente oxígeno. Los beneficios del tocilizumab se vieron claramente entre los que también recibían tratamiento con un corticosteroide, que ahora es el estándar de atención habitual para los pacientes con COVID-19 que requieran tratamiento con oxígeno.^{6,7}

Los ensayos anteriores han proporcionado algunas pruebas de que el tocilizumab podría acortar el tiempo hasta el alta o reducir la progresión a ventilación mecánica invasiva o muerte.^{9,13} Desde mediados de 2020, 8 ensayos aleatorizados y controlados de tocilizumab para el tratamiento de COVID-19 se han informado. Estos incluyen siete pequeños (menos de 100 muertes en cada uno) y el algo más grande Ensayo REMAP-CAP, que reclutó a pacientes críticamente enfermos con COVID-19, más del 99% de los cuales requirieron tratamiento con soporte respiratorio no invasivo o ventilación mecánica invasiva.⁸⁻¹⁵

En conjunto, estos ensayos previos no mostraron un beneficio significativo en la mortalidad para el tratamiento con tocilizumab (tasa de mortalidad 0.89, 95% CI 0.72–1.11; **Figura 4**). El ensayo RECOVERY contiene alrededor 4 veces más información que todos los ensayos anteriores conjunto. Cuando los nueve ensayos se consideran juntos. La asignación a tocilizumab se asocia con un significativo 14% de reducción proporcional de la mortalidad a 28 días. Estos resultados sugieren que en pacientes con COVID-19, que están con hipoxia y tienen evidencia de inflamación sistemática, el tratamiento con una combinación de un corticosteroide sistémico más tocilizumab se espera que reduzca la mortalidad en aproximadamente un tercio para los pacientes que reciben oxígeno simple y casi la mitad para los que reciben tratamiento con ventilación mecánica invasiva.⁶

Los resultados de RECOVERY apoyan el uso de tocilizumab. Nuestros resultados muestran que los beneficios del tocilizumab se extienden a un amplio grupo de pacientes que reciben oxígeno, con o sin otras formas de asistencia respiratoria, y que esos beneficios incluyen una reducción en la necesidad de ventilación mecánica invasiva y de terapia de reemplazo renal.

Dado que las complicaciones de las infecciones bacterianas son poco frecuentes en el período de hospitalización temprana del COVID-19, esta preocupación reconocida en relación con el uso de tocilizumab disminuiría con un uso anterior.²⁰

Sobre la base de datos ISARIC4C, aproximadamente el 49% de los pacientes con COVID-19 en el Reino Unido cumplirían con nuestro criterio de inclusión y, por lo tanto, se beneficiarían con el tocilizumab (Investigadores ISARIC4C, comunicación personal).

El sarilumab, un antagonista alternativo de la IL-6, está disponible pero la evidencia de su eficacia no es concluyente^{15,21,22} y los resultados del ensayo más grande (NCT04315298) aún no se han publicado.

Las fortalezas de este ensayo incluyeron que fue aleatorio, que tenía un gran tamaño de muestra e incluía pacientes que requerían varias cantidades de soporte respiratorio (desde oxígeno simple hasta la ventilación mecánica invasiva) y que tiene un seguimiento completo del 99% para los resultados. La proteína C reactiva fue elegida como biomarcador de inflamación en este estudio, ya que es ampliamente utilizado y asequible en todo el mundo, se correlaciona con las concentraciones séricas de IL-6, y los primeros estudios clínicos de COVID-19 habían informado que estaban asociadas con la gravedad y el pronóstico, con un valor de más de 50 mg / L asociado con enfermedad grave y una concentración de alrededor de 75 mg / L que distingue los casos fatales de los no mortales.²³⁻²⁸ Si los pacientes hipóxicos con una PCR de menos de 75 mg / L podrían beneficiarse con el tocilizumab no se sabe.

Existen algunas limitaciones. No recopilamos información detallada sobre las infecciones no causadas por COVID. Tras la asignación aleatoria, el 16% de los pacientes del grupo de tocilizumab no recibió este tratamiento y las razones de esto no se registraron.

La magnitud de los efectos de tocilizumab informados en esta publicación son, por tanto, una subestimación de los efectos reales de usar realmente el tratamiento. La estancia hospitalaria es muy larga para muchos de estos pacientes y algunos resultados más allá del día 28 no se han capturado. Los análisis planeados a los 6 meses, sin embargo, proporcionarán información sobre los efectos completos de tocilizumab en los resultados clínicos. También es necesario seguir trabajando para considerar los beneficios económicos para la salud del tocilizumab y los inhibidores de la IL-6 en términos de resultados de pacientes y el uso de los recursos sanitarios (duración de la estancia hospitalaria y frecuencia de ventilación mecánica invasiva y terapia de reemplazo renal).

El ensayo RECOVERY ha demostrado que para los pacientes hospitalizados con COVID-19 severo, el tratamiento con tocilizumab reduce la mortalidad, aumenta las posibilidades de alta hospitalaria exitosa, y reduce las posibilidades de requerir ventilación mecánica invasiva. Estos beneficios son adicionales a los reportados previamente para la dexametasona.

Estos hallazgos requieren una actualización clínica de las directrices, que ya ha comenzado, y de los esfuerzos para aumentar la disponibilidad y asequibilidad global de tocilizumab.^{29,30}

Referencias

- 1 Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**: 669–77.
- 2 Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid -19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; **369**: m1985.
- 3 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**: 507–13.
- 4 Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020; **26**: 1636–43.
- 5 Dorward DA, Russell CD, Um IH, et al. Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**: 192–201.
- 6 RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid -19. *N Engl J Med* 2021; **384**: 693–704.
- 7 WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: meta-analysis A. *JAMA* 2020; **324**: 1330–41.
- 8 Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, 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.
- 9 Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020; published online August 27. <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> (preprint).
- 10 Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, 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**: 32–40.
- 11 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**: 24–31.
- 12 Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**: 2333–44.
- 13 Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; **384**: 20–30.
- 14 Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; published online March 4. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00081-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00081-3).

- 15 Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19—preliminary report. *medRxiv* 2021; published online Jan 7. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v1> (preprint).
- 16 RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid -19. *N Engl J Med* 2020; **383**: 2030–40.
- 17 RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; **397**: 605–12.
- 18 RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; **396**: 1345–52.
- 19 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Treatment of early breast cancer: worldwide evidence 1985–1990. Oxford: Oxford University Press, 1990.
- 20 Baskaran V, Lawrence H, Lansbury L, et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *medRxiv* 2020; published online Oct 27. <https://doi.org/10.1101/2020.10.27.20219097> (preprint).
- 21 Lescure FX, Honda H, Fowler RA, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; published online March 4. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00099-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00099-0).
- 22 Murthy S, Lee TC. IL-6 blockade for COVID-19: a global scientific call to arms. *Lancet Respir Med* 2021; published online March 4. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00127-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00127-2).
- 23 Escadafal C, Incardona S, Fernandez-Carballo BL, Dittrich S. The good and the bad: using C reactive protein to distinguish bacterial from non-bacterial infection among febrile patients in low-resource settings. *BMJ Glob Health* 2020; **5**: e002396.
- 24 Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bögel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999; **27**: 1814–18.
- 25 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; **382**: 1708–20.
- 26 Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; **71**: 762–68.
- 27 Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect* 2020; **80**: 639–45.
- 28 Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; **46**: 846–48.
- 29 Department of Health and Social Care. Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults). 2021. <https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103144> (accessed March 3, 2021).
- 30 National Institutes of Health. The COVID-19 treatment guidelines panel's statement on the use of tocilizumab for the treatment of COVID-19. 2021. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/> (accessed March 12, 2021).

