

Declaración del Panel de Directrices de Tratamiento de COVID-19 sobre el uso de tocilizumab para el tratamiento del COVID-19

Última actualización: 5 de marzo de 2021

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal anti-receptor de interleucina (IL) -6 humano recombinante aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de ciertos trastornos reumatológicos y el síndrome de liberación de citocinas inducido por la terapia con receptor de antígeno quimérico de células T (células CAR-T).

Se plantea la hipótesis de que la modulación de los niveles de IL-6 proinflamatoria o sus efectos puede reducir la duración y / o la gravedad de la enfermedad del COVID-19. Hasta la fecha, ningún inhibidor de IL-6 está aprobado o autorizado por la FDA para el tratamiento de COVID-19.

El 3 de febrero de 2021, el Panel de Pautas de Tratamiento del COVID-19 (el Panel) emitió una declaración sobre el uso de tocilizumab que incluía recomendaciones basadas en un informe preliminar de resultados del ensayo de plataforma adaptativa multifactorial, integrado y aleatorizado para la neumonía adquirida en la comunidad (REMAP-CAP). Desde que se emitió la declaración, el Panel ha revisado los resultados publicados de REMAP-CAP¹ y los resultados preliminares del ensayo de evaluación aleatoria pragmática y abierta de la terapia del COVID-19 (RECOVERY)², publicado el 11 de febrero de 2021. Basado en esta revisión, el Panel ha actualizado sus recomendaciones sobre el uso de tocilizumab en determinadas poblaciones de pacientes con COVID-19.

Recomendaciones

Con base en la evidencia colectiva de los ensayos de plataforma adaptativa multifactorial multifactorial y aleatoria para la neumonía adquirida en la comunidad (REMAP-CAP) y los ensayos de evaluación aleatoria de la terapia COVID-19 (RECOVERY), el Panel de directrices de tratamiento COVID-19 (el Panel) ha determinado lo siguiente:

El Panel recomienda el uso **de tocilizumab**^a (dosis única intravenosa de 8 mg / kg de peso corporal real, hasta 800 mg) en combinación con **dexametasona** (6 mg al día durante un máximo de 10 días)^b en ciertos pacientes hospitalizados que presentan una rápida descompensación respiratoria por COVID-19.^c Los pacientes incluidos en esta población son:

- Pacientes recientemente hospitalizados^d que han sido ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) dentro de las 24 horas previas, y que requieren ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva (VNI) o cánula nasal de alto flujo (HFNC) oxígeno (> 0,4 FiO₂ / 30 L / min de flujo de oxígeno) (BIIa); o
- Pacientes recientemente hospitalizados^d (no en la UCI) con necesidades de oxígeno en rápido aumento que requieren VNI o HFNC y tienen marcadores de inflamación significativamente aumentados (BIIa) (**Nota:** el criterio de inclusión del ensayo RECOVERY para la inflamación fue proteína C reactiva [PCR] ≥ 75 mg / L; consulte los detalles a continuación).

Para los pacientes hospitalizados con hipoxemia que requieren un suplemento de oxígeno convencional, el Panel recomienda usar una de las siguientes opciones: **remdesivir** (BIIa), **dexametasona** más **remdesivir** (BIII) o **dexametasona** sola (BI) (ver Manejo terapéutico de adultos con COVID-19).

- No hay pruebas suficientes para especificar cuál de estos pacientes se beneficiaría de la adición de tocilizumab. Algunos miembros del Panel también darían tocilizumab a pacientes que exhiben necesidades de oxígeno en rápido aumento, mientras toman dexametasona y tienen una PCR ≥ 75 mg / L pero que aún no requieren VNI o HFNC, como se describió anteriormente.

Calificación de las recomendaciones: A = Fuerte; B = moderado; C = opcional

Calificación de la evidencia: I = uno o más ensayos aleatorizados sin limitaciones importantes; IIa = Otros ensayos aleatorios o análisis de subgrupos de ensayos aleatorios; IIb = ensayos no aleatorios o estudios de cohortes observacionales; III = Opinión de expertos

^a Se debe evitar el uso de tocilizumab en pacientes con cualquiera de los siguientes:

(1) inmunosupresión significativa, particularmente en aquellos con antecedentes de uso reciente de otros fármacos inmunomoduladores biológicos;

(2) alanina transaminasa > 5 veces el límite superior de lo normal;

(3) alto riesgo de perforación gastrointestinal;

(4) una infección viral grave, no controlada, bacteriana, fúngica o no relacionada con el SARS-CoV-2;

(5) recuento absoluto de neutrófilos <500 células / μ l; o

(6) recuento de plaquetas <50.000 células / μ L.

^b Como alternativa a la dexametasona, se aceptan corticosteroides en una dosis equivalente a 6 mg de dexametasona (ver Corticosteroides).

^c La descompensación respiratoria debe deberse al COVID-19 progresivo y no a causas alternativas, como sobrecarga de volumen o exacerbación del asma.

^d Por ejemplo, dentro de los 3 días. La mediana de días de hospitalización hasta la aleatorización fue de 1,2 días (IQR 0,8-2,8 días) en REMAP-CAP y 2 días (IQR 1-5 días) en el ensayo RECOVERY.

Consideraciones adicionales

- El tocilizumab debe administrarse solo en combinación con dexametasona (u otro corticosteroide en una dosis equivalente).
- Algunos médicos pueden evaluar primero la respuesta clínica de un paciente a la dexametasona, antes de decidir si se necesita tocilizumab.
- Aunque algunos pacientes en los ensayos REMAP-CAP y RECOVERY recibieron una segunda dosis de tocilizumab a discreción de los médicos tratantes, no hay datos

suficientes para determinar qué pacientes, si los hay, se beneficiarían de una dosis adicional del fármaco.

- Se han notificado casos de estrongiloidiasis diseminada y severa con el uso de tocilizumab y corticosteroides en pacientes con COVID-19.^{3,4} Se debe considerar el tratamiento profiláctico con ivermectina para personas que provienen de áreas donde la estrongiloidiasis es endémica.⁵
- Se debe **evitar** el uso de tocilizumab en pacientes que estén significativamente inmunodeprimidos. La base de esta precaución es que los ensayos REMAP-CAP y RECOVERY inscribieron a muy pocos pacientes gravemente inmunodeprimidos y, por lo tanto, se desconoce la seguridad del uso de tocilizumab más un corticosteroide en tales pacientes.
- No hay datos suficientes para recomendar a favor o en contra de tocilizumab para el tratamiento de niños hospitalizados con COVID-19 o síndrome inflamatorio multisistémico de niños (MIS-C). En niños, tocilizumab se ha utilizado para tratar el síndrome de liberación de citocinas asociado con la terapia con células CAR-T y la artritis idiopática juvenil sistémica y poliarticular.
- Se alienta a los sistemas de salud a garantizar que haya un suministro adecuado de tocilizumab disponible para los pacientes que necesitan el medicamento para las indicaciones aprobadas por la FDA.

Justificación de las recomendaciones del Grupo

Los resultados de los ensayos RECOVERY y REMAP-CAP proporcionan evidencia consistente de que el tocilizumab, cuando se agrega a la terapia con corticosteroides, ofrece un beneficio modesto en la mortalidad en ciertos pacientes con COVID-19 que están gravemente enfermos, y que exhiben un rápido deterioro clínico con necesidades crecientes de oxígeno, con una significativa respuesta inflamatoria al virus. Sin embargo, al Panel le resultó difícil definir la (s) población (es) específica (s) que se beneficiarían de esta intervención. Consulte una descripción general de los datos de los ensayos clínicos sobre el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 a continuación.

Para los pacientes con COVID-19 de severo a crítico que presentan una descompensación respiratoria rápida, el Panel encontró que la evidencia de un beneficio de tocilizumab en combinación con dexametasona fue más sólida para aquellos que recientemente comenzaron a recibir oxígeno con cánula nasal de alto flujo (HFNC) o tratamiento de ventilación mecánica no invasiva (NIV). REMAP-CAP informó un beneficio en la mortalidad en la población general del estudio de pacientes ingresados en la UCI dentro de las 24 horas previas que requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI), VNI o HFNC. El ensayo RECOVERY también sugirió un beneficio en la mortalidad de tocilizumab más dexametasona en pacientes que requieren VNI o HFNC. Sin embargo, no estaba claro si había un beneficio del tocilizumab para los pacientes que recibieron IMV > 24 horas después de la admisión en la UCI.

Aunque varios ensayos informados antes de REMAP-CAP y RECOVERY, no mostraron un beneficio en la mortalidad en pacientes con HFNC, NIV o IMV, la mayoría de estos estudios fueron mucho más pequeños; pacientes inscriptos que pueden no haber mostrado una progresión clínica rápida, pacientes que recibieron soporte de oxígeno > 24 horas después de la admisión en la UCI y pacientes más tarde en su curso de

estancia en la UCI; e incluyó solo a una minoría de pacientes que estaban recibiendo corticosteroides. El uso concomitante de corticosteroides es probablemente un factor importante para los resultados del tratamiento, ya que el ensayo RECOVERY no mostró ningún beneficio del tocilizumab en el subconjunto de participantes que no estaban recibiendo dexametasona. En general, estos datos proporcionan la base para las recomendaciones del Panel sobre el uso de tocilizumab con corticosteroides para ciertos pacientes que presentan una descompensación respiratoria rápida.

En el caso de los pacientes con COVID-19 grave que reciben oxigenoterapia convencional y que suelen ser ingresados en salas de atención médica general, el Panel encontró que la evidencia era insuficiente para identificar qué pacientes se beneficiarían de la adición de tocilizumab al tratamiento con corticosteroides. Específicamente, la mayoría de los ensayos previos con una alta proporción de pacientes que recibieron oxigenoterapia convencional no mostraron un efecto del tratamiento con tocilizumab, aunque muchos tenían poca potencia y un uso bajo de corticosteroides.⁶⁻¹⁰

Aunque se observó un beneficio de mortalidad de tocilizumab en el RECOVERY, el estudio no identificó un subgrupo particular de pacientes hospitalizados con oxigenoterapia convencional que se beneficiaron más del fármaco. Entre 21.550 participantes asignados al azar en el ensayo de la plataforma RECOVERY, solo 4.116 (19%) de los participantes se sometieron a una segunda asignación al azar a la intervención de tocilizumab, lo que sugiere que los resultados del estudio son generalizables solo a un subconjunto restringido de pacientes hospitalizados. El diagrama de consorte para el ensayo RECOVERY sugiere que los pacientes con evidencia clínica de COVID-19 progresivo fueron seleccionados preferentemente para el estudio de tocilizumab. La falta de criterios clínicos claramente definidos y la aplicación de un umbral arbitrario de proteína C reactiva (PCR) para definir la inflamación y la heterogeneidad esperada de las mediciones de PCR entre ensayos también influyeron en las recomendaciones del Panel.

El Panel reconoce que puede haber algunos pacientes hospitalizados que están recibiendo oxigenoterapia convencional que pueden tener hipoxemia progresiva e inflamación sistémica significativa. La adición de tocilizumab a su tratamiento estándar puede proporcionar un beneficio modesto. Sin embargo, en la actualidad, no hay evidencia suficiente para definir completamente y caracterizar claramente los subgrupos dentro de esta población de pacientes.

Datos de ensayos clínicos entre pacientes hospitalizados con COVID-19

Los estudios iniciales que evaluaron el uso de tocilizumab para el tratamiento de COVID-19 produjeron resultados contradictorios. Muchos ensayos estuvieron limitados por el bajo poder estadístico, las poblaciones de estudio heterogéneas con diversos grados de gravedad de la enfermedad y/o una baja frecuencia de uso concomitante de corticosteroides, que se ha convertido en el estándar de atención para pacientes con COVID-19 grave o crítico.^{8,10,11} Estos ensayos no lograron demostrar una reducción de la mortalidad en el primer mes de tratamiento con tocilizumab.

Sin embargo, dos estudios realizados antes de los ensayos REMAP-CAP y RECOVERY demostraron un beneficio del tocilizumab. Un estudio para evaluar la seguridad y eficacia de tocilizumab en pacientes con neumonía grave por COVID-19 (COVACTA) encontró que el

tratamiento con tocilizumab redujo la incidencia o la duración de las estancias en la UCI y en el hospital.¹² La evaluación de pacientes de minorías con Actemra (EMPACTA) mostró que el tratamiento con tocilizumab redujo la tasa compuesta de ventilación mecánica o muerte.⁷ El ensayo COVACTA incluyó principalmente a participantes que estaban recibiendo niveles más altos que los convencionales de oxigenoterapia (más de dos tercios de los participantes estaban recibiendo HFNC, NIV o IMV), y EMPACTA tuvo una proporción muy alta de uso concomitante de corticosteroides (80% de los participantes), lo que sugiere que estos factores pueden contribuir a las diferencias en el efecto del tratamiento observadas en los ensayos informados antes de REMAP-CAP y RECOVERY.

REMAP-CAP y RECOVERY, los dos ensayos controlados aleatorios más grandes de tocilizumab, han informado un beneficio de tocilizumab en la mortalidad en poblaciones seleccionadas.

REMAP-CAP reclutó una población, estrechamente definida, de pacientes críticamente enfermos que requerían asistencia respiratoria que fueron ingresados en una UCI y asignados al azar para recibir tocilizumab de etiqueta abierta (n = 353) o atención habitual (n = 402). Los participantes se inscribieron dentro de las 24 horas posteriores al ingreso en la UCI y dentro de una mediana de 1.2 días (IQR 0.8-2.8 días) de la hospitalización. Se administraron corticosteroides al 92,7% y al 93,9% de los pacientes en los brazos de tocilizumab y atención habitual, respectivamente. En comparación con la atención habitual, el uso de tocilizumab redujo tanto la mortalidad hospitalaria (el 28% de los receptores de tocilizumab frente al 36% de los receptores de la atención habitual fallecieron) como el tiempo transcurrido hasta el alta hospitalaria (HR 1,41; intervalo creíble del 95% [CrI], 1,18– 1,70) y aumentó el número de días sin soporte de órganos (10 días en el grupo de tocilizumab frente a 0 días en el grupo de atención habitual; OR 1,64; IC del 95%, 1,25-2,14). Las limitaciones del ensayo REMAP-CAP incluyen el diseño de etiqueta abierta del estudio, la recopilación limitada de datos sobre eventos adversos y la falta de análisis de subgrupos por requerimiento de oxígeno en el momento de la inscripción.¹

El ensayo RECOVERY inscribió a pacientes hospitalizados con COVID-19 en un ensayo de plataforma abierta de varias opciones de tratamiento. A un subconjunto de participantes con hipoxemia (es decir, SpO₂ <92% o necesidad de oxígeno suplementario) y nivel de PCR ≥75 mg / L se les ofreció la inscripción en una segunda aleatorización (1: 1) a tocilizumab (8 mg / kg una vez, con posible segunda dosis) versus la atención habitual. En el brazo de tocilizumab (n = 2022) y el brazo de atención habitual (n = 2094), la duración media de la hospitalización fue de 2 días y el 82% de los participantes recibían corticosteroides concomitantes. Al inicio del estudio, el 45% de los participantes recibían oxígeno convencional, el 41% recibían HFNC o NIV y el 14% recibían IMV. El estudio informó que el tocilizumab redujo la mortalidad por todas las causas durante 28 días (el 29% de los receptores de tocilizumab frente al 33% de los receptores de la atención habitual murieron el día 28; RR 0,86; IC del 95%, 0,77-0,96), así como la mediana de tiempo a ser dado de alta con vida (20 días para los receptores de tocilizumab versus > 28 días para los receptores de atención habitual). En el análisis de subgrupos, el beneficio de la mortalidad se limitó a los participantes que también estaban recibiendo corticosteroides (RR 0,80; IC del 95%, 0,70-0,90); no se observó ningún beneficio entre los que recibieron tocilizumab sin corticosteroides. Las limitaciones del ensayo RECOVERY incluyen su diseño de etiqueta abierta, los amplios criterios de elegibilidad para los pacientes a los que se les ofreció la segunda aleatorización a tocilizumab, el hecho de que una alta proporción de los aleatorizados a tocilizumab no recibieron el tratamiento (17%) y la colección limitada de datos sobre eventos adversos. El estudio aún no se ha publicado en una revista revisada por pares.

Referencias

1. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>.
2. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021;preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>.
3. Lier AJ, Tuan JL, Davis MW, et al. Case report: disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020. Available at: <http://www.ajtmh.org/docserver/fulltext/10.4269/ajtmh.20-0699/tpmd200699.pdf?expires=1598276702&id=id&accname=guest&checksum=D8AA596942F31C34007E0FE065AF1F5F>.
4. Marchese V, Crosato V, Gulletta M, et al. Strongyloides infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32910321>.
5. Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. COVID-19 and dexamethasone: a potential strategy to avoid steroid-related strongyloides hyperinfection. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761166>.
6. Veiga VC, Prats J, 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33472855>.
7. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33332779>.
8. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-2344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33085857>.
9. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080005>.
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(1):32-40. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080017>.

11. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. JAMA Intern Med. 2021;181(1):41-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080002>.

12. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv. 2020. Available at:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2>