



Tocilizumab en el tratamiento de COVID-19

PUNTOS CLAVE

- La eficacia del tocilizumab en pacientes con COVID-19 no ha sido demostrada a través de estudios clínicos aleatorizados controlados adecuadamente diseñados.
- Tocilizumab teóricamente podría atenuar la respuesta inflamatoria potencialmente fatal en pacientes con COVID-19, reduciendo la cantidad de citoquinas proinflamatorias.
- Tocilizumab podría tener un efecto positivo en el tratamiento de pacientes con COVID-19 gravemente enfermos; sin embargo, la evidencia científica que lo respalda es de muy baja calidad y el grado de incertidumbre es alto.
- El uso de Tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19 debe ser considerado experimental.

ANTECEDENTES

Según investigaciones los pacientes gravemente enfermos hospitalizados por COVID-19 han mostrado en sus exámenes de laboratorio un incremento exagerado en los niveles de citocinas, específicamente la interleucina 6 (IL-6). La IL-6 es producida de manera rápida y transitoria en respuesta a infecciones y lesiones tisulares, contribuye a la defensa del huésped a través de la estimulación de respuestas de fase aguda, hematopoyesis y reacciones inmunes. Sin embargo, la desregulación en la producción de IL-6 tiene un efecto patológico sobre la inflamación y la autoinmunidad¹.

La producción de IL-6 puede ser estimulada por el propio SARS-CoV-2 o por la estimulación de otras células inmunes. Se ha demostrado que durante el curso del COVID-19, los linfocitos T CD4+ se activan rápidamente para diferenciarse en células Th1 (linfocitos T helper 1) patógenas, que generan otras citocinas proinflamatorias, lo que induce la activación de monocitos con alta expresión de IL-6². Desde el punto de vista clínico, existe una sorprendente correlación entre los niveles séricos de IL-6 y la cantidad de SARS-CoV-2, lo que indica un peor resultado³. Algunos pacientes infectados por SARS-CoV-2 empeoran repentinamente en las últimas etapas de la enfermedad y eventualmente mueren por falla multi orgánica; al parecer, el deterioro se debe a una elevación desregulada de citocinas conocida como "tormenta de citoquinas", entre ellas la IL-6⁴. Por lo tanto, se propone que el bloqueo de IL-6 podría reducir la respuesta inmune perjudicial causada por el SARS-CoV-2.

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del Covid-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal en contra del receptor de IL-6, que actualmente se propone para uso en pacientes con COVID-19, que desarrollan la tormenta de citocinas. La eficacia propuesta de este tratamiento implica la atenuación de la respuesta inflamatoria potencialmente fatal, al reducir las concentraciones de citoquinas y así inhibir la producción de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), la ferritina, la procalcitonina (PCT) y otros que juegan un importante papel en el complejo proceso de la inflamación⁵.

PREGUNTA

¿Cuál es la eficacia de la Tocilizumab para el tratamiento de los pacientes con COVID-19?

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE a través de PubMed y Clinical-Trials.gov. Mediante la siguiente estrategia de búsqueda (((("covid 19"[Supplementary Concept]) OR "covid 19") OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept])) AND (((("tocilizumab") OR "actemra") OR "tocilizumab" [Text Word]) OR "tocilizumab"[Supplementary Concept]) OR "actemra"[Text Word])

RESULTADOS

Los resultados de esta revisión provienen de estudios observacionales y reportes de casos.

Un estudio observacional realizado en Wuhan, China⁶ incluyó 15 pacientes (12 hombres y 3 mujeres) con COVID-19. Las características de los pacientes fueron: edad media de 73 años (62-80 años); dos (13.3%) con enfermedad moderada, seis (40%) con enfermedad severa y siete (46,7%) con enfermedad crítica; diez (66,7%) tuvieron comorbilidades (enfermedad cardiovascular y enfermedades endócrinas). Ocho pacientes (53.3%) recibieron TCZ en combinación con metilprednisolona; cinco pacientes (33.3%) recibieron dos o más dosis de

TCZ. La dosis de TCZ fue entre 80 a 600 mg por dosis de administración. Los niveles de IL-6 de los pacientes antes del inicio del tratamiento con TCZ se encontraron entre 16.4 pg/ml y 627.1 pg/ml (aproximadamente entre 2 y 90 veces por encima del valor normal), y los niveles de PCR previos al tratamiento con TCZ entre 10.7 mg/L y 257.9 mg/L. Luego del tratamiento con TCZ se evidenció una reducción de los niveles de PCR de 126.9 mg/L a 11.2 mg/L (0.02 – 113.7) $p < 0.01$; además una disminución de los niveles de IL-6, aunque el análisis estadístico de dichos datos no fue presentado en los resultados. Al final del tratamiento en la muestra seleccionada para el estudio tres pacientes (20%) fallecieron. El estudio indica que TCZ puede reducir los niveles de reactantes de fase aguda como el PCR en pacientes con COVID-19. Es importante mencionar el efecto añadido del uso de corticoide sistémico en estos pacientes que puede enmascarar el resultado obtenido por TCZ.

Otro estudio observacional realizado en China⁷, incluyó 21 pacientes (18 hombres y 5 mujeres) con enfermedad severa y crítica. El promedio de edad de los pacientes fue de 56.8 años (25-88 años); 17 (81.0%) con enfermedad severa y 4 (19.0%) con enfermedad crítica. Las comorbilidades asociadas a los pacientes fueron 42.9% con hipertensión, 23.8% con diabetes, 9.5% con enfermedad coronaria, 4.8% con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 4.8% con enfermedad renal crónica, 4.8% con bronquiectasias, 4.8% con antecedente de infarto cerebral y 4.8% con fibrilación auricular. Una sola dosis de TCZ (4-8 mg/kg) fue administrada a 18 (85.7%) pacientes y 3 (14.3%) recibieron una segunda dosis. Veinte pacientes requirieron oxígeno terapia y un paciente se reusó a la administración de oxígeno. En cuanto a los resultados más relevantes de laboratorio, 12 pacientes (83.3%) tuvieron una VSG elevada (media, 42.42 ± 27.82 mm/h), nivel de dímero-D de 0.80 ± 0.92 $\mu\text{g/mL}$, y el tiempo de protrombina fue de 12.39 ± 2.12 seg. Los niveles de PCR fueron elevados en todos los pacientes (media, 75.06 ± 66.80 mg/L) y valor medio de procalcitonina de 0.33 ± 0.78 ng/mL (dos pacientes tuvieron un valor anormal). La media de IL-6 (por luminiscencia electroquímica) en 18 pacientes fue de 153.44 ± 296.63 pg/mL, el valor de IL-6 en el resto de pacientes (expresión en linfocitos en sangre periférica) fue de 6.95%, 7.40%, y 7.72% de células T CD4+ IL-6+. Respecto a los parámetros de imagen, todos los pacientes tuvieron una tomografía computada anormal, principalmente opacidades en vidrio esmerilado. Los resultados demostraron que

posterior a la administración de TCZ, el 75% de los pacientes disminuyeron su requerimiento de oxígeno; y la absorción de la opacidad pulmonar en la tomografía en 90.5% de los pacientes. El 52.6% de los pacientes, su porcentaje de linfocitos en sangre periférica regresó a la normalidad al día 5 de seguimiento y los niveles de PCR regresaron a la normalidad en 84.2% de los pacientes. No existió eventos adversos durante el estudio.

Un estudio prospectivo multicéntrico⁸ incluyó 63 pacientes con diagnóstico de COVID-19 (56 hombres y 7 mujeres). La media de edad fue de 62.6 ± 12.5 años, las comorbilidades presentes fueron hipertensión (38%), diabetes mellitus (9.5%), enfermedad cardíaca (7%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4.7%). Un total de 34 pacientes recibieron una dosis de TCZ (8 mg/kg); de estos el 91% recibió una segunda dosis (25 casos de forma intravenosa y 6 por vía subcutánea a dosis de 162 mg); los otros 29 pacientes recibieron TCZ subcutáneo (324 mg), de estos 21 pacientes recibieron una segunda dosis de 162 mg de TCZ subcutáneo. Además, todos los pacientes recibieron tratamiento antiviral, 45 (71.4%) con lopinavir/ritonavir y 18 (28.6%) con darunavir/cobicistat. Los resultados de estudio mostraron una mortalidad al día 14 de 11% (7/63), no hubo una diferencia entre las vías de administración (OR 1.16, 95% IC 0.24 – 5.65, $p=0.85$). El estudio además reporta que los pacientes tuvieron una mejoría en los niveles de PCR, dímero-D, ferritina y en el conteo de linfocitos; por otro lado, los parámetros respiratorios mejoraron en todos los pacientes y se asoció el uso de TCZ dentro de los 6 días de admisión hospitalaria, con un incremento en la probabilidad de sobrevivida (HR 2.2, 95% IC 1.3 – 6.7, $p<0.05$). No se evidenció eventos adversos moderados o severos durante el estudio.

Un estudio reportó la experiencia de uso de TCZ en 3 pacientes en un hospital nivel III de Italia⁹ diagnosticados con COVID-19 y que desarrollaron insuficiencia respiratoria. El paciente 1 de 71 años de edad, hipertenso, con 12 días de síntomas gripales se presentó con disnea y con una radiografía de tórax con leve compromiso intersticial bilateral; el paciente recibió terapia antiviral con lopinavir/ritonavir e hidroxiclo-roquina. Nueve días después de su admisión persistía la fiebre y sus parámetros respiratorios empeoraron; y una nueva radiografía de tórax demostró múltiples consolidaciones, además el nivel de PCR fue de 117 mg/L en ese momento y se decidió administrar TCZ

dos dosis. Tres días posterior a la administración de TCZ se resolvió la fiebre y los parámetros respiratorios mejoraron (PaO_2/FiO_2 de 129 a 210), al sexto día posterior a la administración de TCZ (correspondiente al día 15 de hospitalización y día 27 desde el inicio de los síntomas de COVID-19) los niveles de PCR se normalizaron y los resultados de hisopado nasofaríngeo fueron negativos para SARS-CoV-2. El paciente 2 corresponde a un adulto masculino de 45 años edad previamente saludable, hospitalizado con síntomas de fiebre, disnea y dolor torácico; la radiografía de tórax mostró compromiso lobar inferior derecho. Luego de confirmar el diagnóstico de COVID-19 se inició tratamiento antiviral; sin embargo, la disnea empeoró y se acompañó de niveles de PCR de 151 mg/L y una nueva radiografía demostró una neumonía intersticial bilateral. Se decidió administrar dos dosis de TCZ cuatro días después de su admisión; se evidenció una mejoría clínica y una reducción de los niveles de PCR (13 mg/L), 48 horas posterior a la administración de TCZ. El paciente 3 fue un adulto masculino hipertenso de 53 años de edad, con síntomas gripales persistentes y una radiografía de tórax con neumonía intersticial bilateral y un nivel de PCR de 250 mg/L. Se confirmó el diagnóstico de COVID-19 y se administró terapia antiviral. Los síntomas respiratorios del paciente empeoraron 48 horas posteriores a su admisión y una nueva radiografía no mostraba cambios a la inicial, por lo que se decide administrar TCZ por tres dosis. Después de la administración de TCZ se evidenció una resolución progresiva de la disnea y mejoría de la saturación de oxígeno y los niveles de PCR regresaron a la normalidad 48 horas posteriores a la administración de TCZ. El reporte de estos tres casos según los autores indica una probable eficacia de TCZ en el tratamiento de pacientes con COVID-19; sin embargo, la administración de TCZ no fue realizada en base a los niveles de IL-6.

Se ha reportado el caso de una paciente sin historia clínica significativa con diagnóstico de COVID-19 a través de una prueba RT-PCR de hisopado faríngeo¹⁰. La paciente presentó al inicio fiebre, saturación de oxígeno de 99% al ambiente, una radiografía de tórax con densidades lineales leves en los campos pulmonares inferior y medio de pulmón izquierdo, resultados de PCR elevado (89 mg/dL) y un nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) elevado (250 U/L). Al segundo día de evolución del cuadro clínico la paciente se deteriora y es ingresada a hospitalización, al sexto día desarrolla

disnea, una disminución de saturación de oxígeno (90%), incremento de valores de PCR (336 mg/dL) y niveles de IL-6 de 80 ng/L; al séptimo día una tomografía computada de tórax reveló la presencia de opacidades difusas bilaterales, incluyendo el patrón de vidrio esmerilado y consolidaciones. La paciente requirió ventilación asistida y se le administró TCZ 8mg/kg en el día 7 y 8. Al noveno día los niveles de PCR disminuyeron a 96 mg/dL y la condición de la paciente mejoró posteriormente en forma gradual, el soporte ventilatorio se suspendió. Al día 14 una nueva tomografía computada de tórax mostró una mejoría importante, una reducción de la densidad de las opacidades, reducción de las consolidaciones, disminución del patrón de vidrio esmerilado y otros hallazgos pulmonares. Los autores de este reporte sugieren que el efecto de la mejoría del paciente pudo deberse a la administración de TCZ. Es importante mencionar que no se trata de un estudio clínico que demuestre la causalidad de efecto de la medicación administrada y es posible que los hallazgos sean parte de la historia natural de la enfermedad.

Un reporte de un caso en Francia¹¹ de un paciente de 42 años de edad con antecedente de carcinoma de células renales claras sarcomatoide metastásico con diagnóstico de COVID-19, cuya radiografía de tórax mostró opacidades en parches con patrón de vidrio esmerilado bilateralmente, indica que recibió tratamiento antiviral y dos dosis de TCZ; según el reporte a los doce días de tratamiento existió mejoría clínica, radiológica y de laboratorio. Otro reporte de un caso en Suiza¹² de una paciente de 57 años de edad con antecedentes de esclerosis sistémica, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad grado I, que recibía TCZ para su enfermedad de base indicó que cuatro semanas posteriores a la última administración de TCZ presentó síntomas relacionados a COVID-19, cuyo diagnóstico fue confirmado y recibió medidas generales de soporte y aislamiento en casa; la paciente solo desarrollo síntomas leves de enfermedad y los autores del reporte sugieren una relación con el uso de TCZ. Un reporte de un caso en Estados Unidos¹³ de un paciente de 56 años de edad con enfermedad renal en estadio final y con tratamiento en hemodiálisis, indicó que el paciente presentó un cuadro de compromiso gastrointestinal y síntomas respiratorios relacionados a COVID-19; estos síntomas empeoraron y requirió ventilación mecánica, el paciente recibió hidroxiclороquina y

TCZ, el reporte de caso no concluye el desenlace final del paciente, hasta la fecha de publicación el paciente se encontraba estable.

CONCLUSIONES

La eficacia de TCZ en el tratamiento de pacientes con COVID-19 no ha sido demostrada. Existe escasa evidencia científica y la existente presenta diversas limitaciones metodológicas importantes que sugieren que TCZ podría tener un efecto positivo en el manejo de pacientes con COVID-19 gravemente enfermos e insuficiencia respiratoria. Es importante recalcar que los estudios incluidos en esta revisión no fueron aleatorizados, el número de pacientes en los estudios es muy pequeño, las dosis administradas de TCZ fueron heterogéneas, existió el uso de otros agentes como corticoides sistémicos y antivirales; por lo que, los resultados deben ser tomados con cautela debido a que no se comprueba una real causalidad de los efectos a favor de TCZ. El uso de TCZ en pacientes con COVID-19 debería ser considerado en un contexto de investigación clínica.

REFERENCIAS

1. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10): a016295-a016295. doi:10.1101/cshperspect.a016295
2. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(5):529-539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x
3. TUFAN A, AVANOĞLU GÜLER A, MATUCCI-CERINIC M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *TURKISH J Med Sci.* 2020;50(SI-1):620-632. doi:10.3906/sag-2004-168
4. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig.* April 2020. doi:10.1007/s40261-020-00917-3

5. Mehta N, Mazer-Amirshahi M, Alkindi N, Pourmand A. Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers. *Am J Emerg Med*. April 2020. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.035

6. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. April 2020. doi:10.1002/jmv.25801

7. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci*. April 2020:202005615. doi:10.1073/pnas.2005615117

8. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol*. 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32359035>.

9. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Med Virol*. April 2020:jmv.25897. doi:10.1002/jmv.25897

10. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(5):323-324. doi:10.1016/j.diii.2020.03.010

11. Michot J-M, Albiges L, Chaput N, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*. April 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.300

12. Mihai C, Dobrota R, Schröder M, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):668-669. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217442

13. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, et al. A Case of Novel Coronavirus Disease 19 in a Chronic Hemodialysis Patient Presenting with Gastroenteritis and Developing Severe Pulmonary Disease. *Am J Nephrol*. March 2020:1-6. doi:10.1159/000507417

ELABORACIÓN

Xavier Sánchez, Médico Familiar, Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento.

REVISIÓN

Dra. Ruth Jimbo, Médico Familiar, Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento, MsC. Andrea Manzano, Ingeniera en Biotecnología.

CONTACTO

Dr. Xavier Sánchez
xgsanchez@puce.edu.ec