



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Revisión sistemática y metaanálisis de inhibidores de interleucina-6 para reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19

Systematic review and meta-analysis of interleukin-6 inhibitors in reducing mortality for hospitalized patients with COVID-19

Emilio Jesús Alegre-del-Rey¹, Silvia Fénix-Caballero¹,
Francisco Javier Salmerón-Navas¹, Manuel David Gil-Sierra²,
Jesús Francisco Sierra-Sánchez³, Ramón L. Díaz-Alersi Rosety⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Doctor José Molina Orosa, Lanzarote (Las Palmas). España. ³Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera (Cádiz). España. ⁴Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real (Cádiz). España.

Autor para correspondencia

Emilio Jesús Alegre del Rey
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Puerto Real
Carretera de Andalucía Km. 665
11510 Puerto Real (Cádiz). España.

Correo electrónico:
emilioj.alegre.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 14 de abril de 2021;
aceptado el 1 de julio de 2021.
Early Access date (05/03/2022).
DOI: 10.7399/fh.11710

Cómo citar este trabajo

Alegre-del-Rey EJ, Fénix-Caballero S, Salmerón-Navas FJ, Gil-Sierra MD, Sierra-Sánchez JF, Díaz-Alersi Rosety RL. Revisión sistemática y metaanálisis de inhibidores de interleucina-6 para reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. *Farm Hosp.* 2022;46(3):166-72.

Resumen

Objetivo: Un año después de la declaración de la pandemia por SARS-CoV-2, solo dexametasona había mostrado claramente una reducción de la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Los resultados de los inhibidores de interleucina 6 son diversos y poco claros. El objetivo de este trabajo es revisar y analizar el efecto de tocilizumab y sarilumab sobre la supervivencia de los pacientes en este escenario.

Método: La revisión sistemática siguió las recomendaciones de PRISMA. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline, Embase y medRxiv para identificar ensayos controlados aleatorizados con tocilizumab o sarilumab en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se recopilaron los datos de mortalidad de pacientes críticos y no críticos y se llevó a cabo un metaanálisis de efectos aleatorios (Der Simonian-Laird) para ambos subgrupos y para toda la población, usando el software MAVIS v. 1.1.3. La similitud y homogeneidad entre los ensayos fue evaluada.

Resultados: Se identificaron 25 y 23 artículos en Medline y Embase, respectivamente; cinco eran ensayos con tocilizumab y/o sarilumab; se identificaron dos más en medRxiv. En total, siete ensayos clínicos aleatorizados cumplieron los criterios de inclusión. Posteriormente, se prepublicó otro ensayo que cumplía los criterios de inclusión y se incorporó

Abstract

Objective: One year after the declaration of the SARS-CoV-2 pandemic, only dexamethasone has clearly shown a reduction in mortality for COVID-19 hospitalized patients. For interleukin-6 inhibitors, results are variable and unclear. The objective was to review and analyze the effect of tocilizumab and sarilumab on survival in this setting.

Method: The PRISMA statements were fulfilled for the systematic review. A systematic search in Medline, Embase and medRxiv was conducted to identify randomized controlled trials with tocilizumab or sarilumab in hospitalized patients with COVID-19. Mortality data from non-critical and critical patients were extracted. A random-effects (DerSimonian-Laird) meta-analysis was performed for both subgroups and the whole population using MAVIS software v. 1.1.3. Similarity and homogeneity among trials were assessed.

Results: Twenty-five and 23 articles were identified in Medline and Embase, respectively, five were trials with tocilizumab and/or sarilumab; two more were identified at medRxiv. Seven randomized clinical trials fulfilled the inclusion criteria. Another trial was pre-published and included *post-hoc*. The meta-analysis, with eight randomized clinical trials and 6,340 patients, showed a benefit on mortality for interleukin-6

PALABRAS CLAVE

Revisión sistemática; Metaanálisis; Tocilizumab; Sarilumab; COVID-19; Inhibidor de interleucina-6.

KEYWORDS

Systematic review; Meta-analysis; Tocilizumab; Sarilumab; COVID-19; Interleukin-6 inhibitor.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

al análisis. El metaanálisis, con ocho ensayos clínicos aleatorizados y 6.340 pacientes, mostró un beneficio sobre la mortalidad para los inhibidores de interleucina-6 (*hazard ratio* 0,85; intervalo de confianza al 95% 0,74-0,99), con baja heterogeneidad ($I^2 = 7\%$), pero reducida similitud entre los estudios. Los resultados no mostraron diferencias entre pacientes críticos y no críticos. Un análisis de sensibilidad excluyendo estudios heterogéneos o no similares mostró resultados diferentes, sin beneficio y con baja precisión del resultado en pacientes no críticos.

Conclusiones: Se encontró un beneficio en la mortalidad de los inhibidores de la interleucina 6, pero con importantes diferencias entre los escenarios analizados en los ensayos clínicos. Los resultados positivos se deben principalmente a dos ensayos que son similares en el uso concomitante de esteroides y una mortalidad muy alta en pacientes críticos. Sarilumab estuvo escasamente representado en el metaanálisis. Sin embargo, el metaanálisis por subescenarios no encontró una relación entre el beneficio y la condición de pacientes críticos/no críticos. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados, principalmente enfocados en pacientes con alto riesgo de mortalidad, para confirmar el beneficio de los inhibidores de interleucina-6 en COVID-19.

Introducción

La aparición y propagación del coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) ha provocado una crisis sanitaria global. Según la Organización Mundial de la Salud, hasta el 16 de marzo de 2021 se habían notificado 119.791.453 casos confirmados de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), incluidos 2.652.966 decesos¹. En pacientes hospitalizados por COVID-19, la reducción de la mortalidad es una prioridad absoluta². Aunque los estudios con remdesivir³ o tocilizumab⁴ han demostrado reducciones en el tiempo de recuperación, si el único beneficio del tratamiento es que los pacientes que se van a recuperar tardan menos en hacerlo, mientras que otros pacientes mueren al mismo ritmo sin ningún beneficio, el impacto de estos fármacos sobre el manejo de la enfermedad no es demasiado alentador.

Un año después de la declaración de la pandemia del SARS-CoV-2, sólo la dexametasona ha demostrado con rotundidad ser capaz de reducir la mortalidad en pacientes ingresados por COVID-19⁵, estando su uso notablemente generalizado. Recientemente, los estudios REMAP-CAP y RECOVERY^{6,7}, ambos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) dedicados a estudiar la eficacia de los inhibidores de la interleucina-6 tocilizumab y sarilumab, demostraron una reducción de la mortalidad, con la particularidad de que incluyeron únicamente a pacientes de COVID-19 en fase crítica o con enfermedad progresiva.

El objetivo del presente estudio fue examinar el efecto de tocilizumab y sarilumab sobre la supervivencia de pacientes hospitalizados en fase crítica y no crítica incluidos en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática aplicando la declaración PRISMA. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica para identificar ECA sobre tocilizumab o sarilumab en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se utilizaron las bases de datos Medline (Pubmed), medRxiv y Embase para la búsqueda. En Pubmed se utilizaron los términos de búsqueda "tocilizumab OR sarilumab" y COVID-19, con los filtros "clinical queries", "clinical studies", "therapy" y "narrow". En Embase, para tocilizumab se utilizaron los términos de búsqueda "tocilizumab AND COVID-19" y "randomized" en el título, resumen y palabras clave de los artículos, haciéndose lo propio para sarilumab. Se realizó una búsqueda complementaria de datos inéditos en ECA no publicados aún en la base de datos medRxiv. Asimismo, se realizó un análisis de referencias bibliográficas y una búsqueda complementaria no sistemática de páginas web. Se incluyeron ECA controlados con tocilizumab o sarilumab en pacientes hospitalizados con COVID-19. La calidad de los estudios se evaluó mediante una escala debidamente validada⁸ sin requerirse que los sujetos fueran cegados. Se excluyeron los estudios sin datos de supervivencia, sin pacientes ingresados o sin un grupo de control que recibiera un placebo o tratamiento estándar.

Los datos de mortalidad de cada estudio fueron extraídos por dos investigadores independientes, revisándose las discrepancias. En los estudios

inhibitor (*hazard ratio* 0,85; confidence interval 95% 0,74-0,99), low heterogeneity ($I^2 = 7\%$), but a low similarity among studies. The results showed no differences among critical and non-critical patients. A sensitivity analysis excluding non-similar or heterogeneous studies showed different results, without benefit and with low precision of the result in non-critical patients.

Conclusions: A benefit in mortality for interleukine-6 inhibitors was found, but with important differences among the scenarios analyzed in the clinical trials. Positive results are mainly caused by two randomized clinical trials which are similar in concomitant use of steroids and very-high mortality in critical patents. Sarilumab was poorly represented in the meta-analysis. Nevertheless, an association between the benefit and the critical/non-critical condition was not found. More randomized clinical trials, mainly focused in patients at high mortality risk, are needed to confirm the benefit of interleukine-6 inhibitors for COVID-19. Sarilumab was underrepresented in the meta-analysis.

que incluían seguimientos de distintas duraciones para el estudio de la mortalidad, se seleccionaron las duraciones más largas. Se aplicó el principio de "intención de tratar" para homogenizar los datos. Los datos relativos a mortalidad de pacientes críticos y no críticos al inicio del tratamiento se recabaron de forma separada, ya que existían dos grupos con riesgos de mortalidad muy diferentes y en distintas fases de la enfermedad, por lo que el efecto de los tratamientos podía ser también diferente. Siguiendo al ensayo REMAP-CAP, se definió al paciente crítico como aquel que ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) al inicio de la aleatorización. Los resultados de los estudios que mezclaban los datos de pacientes críticos y no críticos sin análisis de subgrupos no fueron tomados en consideración para el análisis separado. Dado que muchos ensayos no registraban los ingresos en la UCI sin discriminar entre pacientes ingresados y no ingresados en la UCI con oxigenoterapia de alto flujo o soporte ventilatorio no invasivo, fue necesario introducir un cambio en el protocolo por recomendación de intensivistas independientes: en ensayos sin datos en relación con el paso del paciente por la UCI pero en los que se realizaba un análisis de subgrupos en relación con el soporte respiratorio, los pacientes con oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no) fueron agrupados junto a los pacientes críticos ingresados en la UCI de los otros estudios. Los pacientes sin oxigenoterapia de alto flujo ni soporte respiratorio se consideraron no críticos.

El sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos en cono invertido. La similitud entre los estudios seleccionados se evaluó atendiendo a las características de los pacientes incluidos en el diseño del estudio. Se realizó un metaanálisis de los efectos aleatorios de los resultados (método de DerSimonian-Laird), utilizando el programa MAVIS v. 1.1.3 para toda la población y para ambos subgrupos (críticos y no críticos), utilizando la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95% (OR [IC 95%]). Se seleccionó el método de efectos aleatorios debido a las potenciales divergencias entre los estudios, incluida la presencia de pacientes en distintas fases de la enfermedad y con diferentes riesgos de mortalidad. Si en el artículo no figuraba la OR (IC 95%), este parámetro se calculaba a partir de resultados brutos de mortalidad. La heterogeneidad dentro de cada subgrupo se evaluó mediante el índice estadístico I^2 . En caso de detectarse un nivel de heterogeneidad elevado, se consideraba el metaanálisis no informativo, explorándose otras diferencias entre los estudios.

Los casos en que se llevaba a cabo un análisis en pacientes con o sin tratamiento con corticoides se recogieron en un análisis específico. Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo un estudio en concreto cuando este se identificaba como causante potencial de heterogeneidad y cuando sus características eran diferentes de las del resto de los ensayos. Como los pacientes y el diseño del ensayo RECOVERY eran diferentes de los encontrados en los otros ensayos, por representar los resultados de una segunda aleatorización realizada hasta 21 días más tarde, el análisis de sensibilidad excluyó ese estudio.

La probabilidad de interacción [$p(i)$] de los resultados de mortalidad entre ambos subgrupos se evaluó mediante una calculadora específica⁹ con metodología bivariable^{10,11}. Se proporcionaron las reducciones abso-

lutas de riesgo estimadas y el número de pacientes que era necesario tratar a fin de permitir una evaluación de la relevancia clínica del posible efecto, puesto que la OR debe aplicarse a escenarios con diferentes tasas de mortalidad para poder calcular el beneficio absoluto. El nivel de significación estadística para la interacción se fijó en un valor de $p = 0,05$, considerándose un valor $0,1 < p \leq 0,05$ como interacción dudosa en el análisis de subgrupos¹².

Resultados

La búsqueda bibliográfica se lanzó en Medline (Pubmed) el 27 de enero de 2021. Los detalles se muestran en la figura 1. Se encontraron cuatro ECA sobre tocilizumab frente a placebo o tratamiento estándar, que proporcionaban datos de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19^{13,16}. La revisión en medRxiv permitió localizar otros dos artículos, no sometidos a revisión por pares, que cumplían los criterios de inclusión. Los resultados de estos dos ensayos clínicos se publicaron finalmente el 25 de febrero de 2021^{4,6}. No se encontraron cambios en relación con

los resultados descritos anteriormente en las publicaciones preliminares incluidas en la revisión inicial. El 28 de enero de 2021 se lanzó una búsqueda en Embase, en la que se encontraron cinco ECA sobre tocilizumab, ya identificados. En una búsqueda no sistemática, se localizó otro ECA que cumplía con los criterios de inclusión¹⁷. Una revisión sistemática reciente sobre el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19¹⁸, realizada el 7 de enero de 2021, permitió identificar sólo dos ECA con datos de mortalidad para tocilizumab. Ambos estudios habían sido identificados en nuestra búsqueda en Medline.

Se incluyeron un total de siete ECA. Una vez concluida la búsqueda sistemática, se editó una nueva publicación preliminar de un ECA que cumplía con los criterios de inclusión (RECOVERY)⁷, siendo incluida en el análisis. Las características de los ocho estudios incluidos se muestran en la tabla 1. El metaanálisis de los datos de mortalidad de la población total, con ocho ECA y 6.349 pacientes, mostró escasa heterogeneidad ($I^2 = 7\%$). La OR resultante para la mortalidad fue de 0,85 (IC 95% 0,74-0,99) para la población total y de 0,99 (IC 95% 0,70-1,27)

Figura 1. Diagrama de flujo (PRISMA) que describe la búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados sobre los inhibidores de la interleucina-6 en pacientes hospitalizados con COVID-19. ECA: ensayos clínicos aleatorizados.

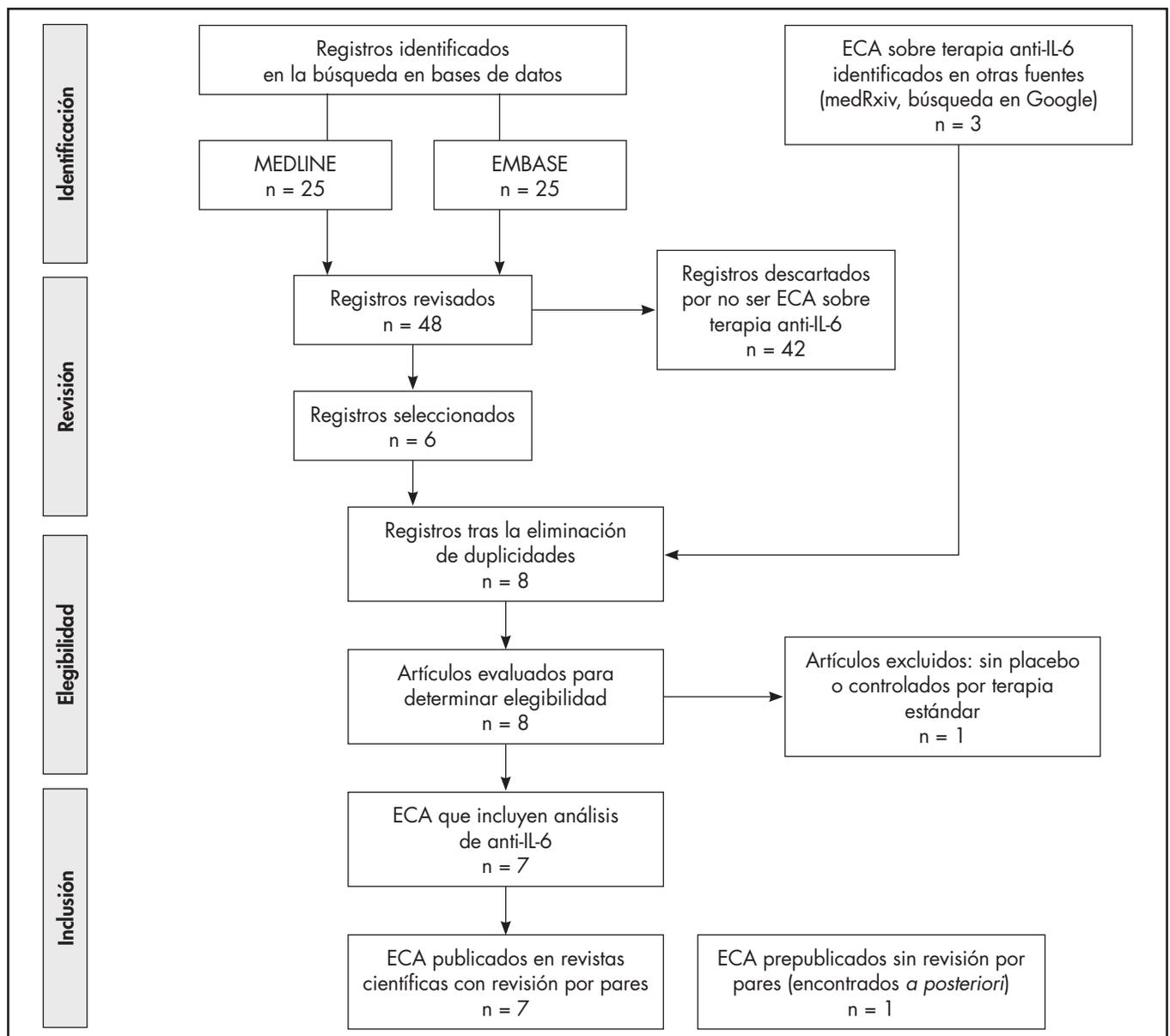


Tabla 1. Estudios clínicos aleatorizados sobre los inhibidores de la interleucina-6 en pacientes hospitalizados con COVID-19. Revisión sistemática; incluidos pacientes críticos (con oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica invasiva/no invasiva) y no críticos

Referencia	Fecha de publicación	Localización de los pacientes	Condiciones básicas	N	Doble ciego	Duración (días)	% de pacientes críticos	Fármaco	Control	Fármaco versus control Tasa de mortalidad	Mortalidad pacientes no críticos	Mortalidad pacientes críticos	Uso de esteroides
EMPACTA N Engl J Med	Ene 2021	6 países, 80% en EE.UU., 19 centros	SatO ₂ < 94%	389 (249): 128	Sí	28	26,5%	TCZ 8 mg/kg (+1)	PLA	10% vs. 9%	N/D	N/D	80% fármaco 87% PLA
CORIMUNO 19 JAMA Intern Med	Ene 2021	Francia, 9 centros	Neumonía grave = 3 l/min O ₂	131 (64): 67	No	28 (mediana)	0,0%	TCZ 8 mg/kg (1-3 días)	TE	11% vs. 16%	11% vs. 16%	N/I	33% fármaco 61% TE
COVACTA MedRxiv	Sep 2020	Norteamérica/ Europa	Situación grave/crítica PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg/ SatO ₂ < 93%	452 (294:144)	Sí	28	37,0% a 68,0%	TCZ 8 mm/kg*	PLA	20% vs. 19%	10% vs. 4%	24% vs. 28%	36% fármaco 54% PLA
RCT-TCZ-COVID-19 JAMA Intern Med	Ene 2021	Italia, 11 centros	Enfermedad inflamatoria PaO ₂ /FiO ₂ 200-300 mmHg	126 (60:66)	No	30	0,0%	TCZ 8 mg/kg* (+1 en 12 h)	TE	3% vs. 2%	3% vs. 2%	N/I	0% fármaco 0% TE
BACC Bay N Engl J Med	Dic 2020	EE.UU., 8 centros	Enfermedad inflamatoria Cualquier factor de riesgo	243 (161:82)	Sí	28	20,0%	TCZ 8 mg/kg*	PLA	6% vs. 4%	N/D	N/D	11% fármaco 6% PLA
REMAP-CAP MedRxiv	Ene 2021	Europa/ Norteamérica/ Australia	Situación crítica, soporte respiratorio o cardiovascular	803 (401:402)	No	21	100,0%	TCZ 8 mg/kg (+1 en 12/24 h)* o SRL 400 mg [§]	TE	37% vs. 36%	N/I	27% vs. 36%	85%, no especificado para cada brazo
TOCIBRAS BMJ	Ene 2021	Brasil, 9 centros	Enfermedad inflamatoria grave/crítica con oxigenoterapia/ VM	129 (65:64)	No	15	83,7%	TCZ 8 mg/kg*	TE	17% vs. 9%	27% vs. 30%	20% vs. 6%	84% fármaco 89% TE
RECOVERY MedRxiv (2º aleatorizado)	Feb 2021	Reino Unido, 31 centros	Enfermedad inflamatoria, sat O ₂ < 92%	5.116 (2.022: 2.094)	No	28	45,4%	TCZ 8 mg/kg** (+1 en 12/24 h)	TE	29% vs. 33%	19% vs. 22%	29% vs. 42%	82% fármaco 82% TE 2% PREV [#]

N/D: no disponible; N/I: no incluido; PLA: placebo; SRL: sarilumab; TCZ: tocilizumab; TE: tratamiento estándar; VM: ventilación mecánica.

*800 mg máximo. **800 mg si el peso es > 90 kg; 600 mg si el peso es > 65 y ≤ 90 kg; 400 mg si el peso es > 40 y ≤ 65 kg, y 8 mg/kg si el peso es ≤ 40 kg.

[§]Un total de 353 pacientes recibieron tocilizumab y 48 sarilumab. [#]El 2% de los pacientes de la muestra total recibieron corticoides antes de la aleatorización.

en el análisis de sensibilidad, excluido el ensayo RECOVERY (Tabla 2 y Figura 2). La aplicación del método *trim and fill* demostró la existencia de un sesgo de publicación inverso, con ausencia de estudios más pequeños con OR más reducidas.

Seis ensayos incluyeron pacientes ingresados en la UCI (críticos). El ensayo REMAP-CAP incluía solo pacientes críticos⁶. Los estudios EMPACTA¹² y BACC-Bay¹⁵ no realizaban ningún análisis de subgrupos por soporte respiratorio al inicio, por lo que fueron excluidos del análisis separado. El metaanálisis de pacientes no críticos mostró escasa heterogeneidad (I² = 0%), con cinco ECA y 2.280 pacientes (Tabla 2 y Figura 3). En este subconjunto no se encontró ningún beneficio, con una OR de 0,86 (IC 95% 0,69-1,07) incluyendo el estudio RECOVERY y de 1,27 (IC 95% 0,59-2,75) excluyéndolo.

En el grupo de pacientes críticos, con cuatro ECA y 3.459 pacientes, se encontró un alto grado de heterogeneidad (I² = 62%), con una OR de 0,85 (IC 95% 0,62-1,17), como se muestra en la tabla 2 y en la figura 3. El ensayo TOCIBRAS, con sólo 54 pacientes críticos por brazo de análisis, marco temporal preestablecido de 15 días para la evaluación de resultados y bajo índice de mortalidad en el grupo control⁶, fue identificado como la única fuente de heterogeneidad. En un análisis de sensibilidad, del que se excluyeron los estudios TOCIBRAS y RECOVERY debido a la

heterogeneidad en el primer caso y a la falta de similitud en el segundo, se encontró escasa heterogeneidad (I² = 0%) con una razón de probabilidad de 0,70 (IC 95% 0,54-0,91).

No se encontró interacción significativa entre los pacientes críticos y no críticos al incluir todos los estudios en el análisis. Al excluir el ensayo RECOVERY de ambos subgrupos y el TOCIBRAS del subgrupo de pacientes críticos, el valor p de la interacción fue de 0,15 (no significativo).

Sólo un estudio (RECOVERY) presentaba análisis separados para pacientes con y sin uso concomitante de corticoides, con una OR de 0,84 (IC 95% 0,75-0,93) con uso de corticoides y de 1,16 (IC 95% 0,91-1,48) sin uso de corticoides⁷. Se estimó un valor p de 0,01 para la interacción, lo que indica que el beneficio podría ser selectivo en pacientes que reciben tocilizumab en combinación con corticoides.

Discusión

En esta revisión sistemática y metaanálisis de ocho ECA y 6.049 pacientes, los inhibidores de la interleucina-6 mostraron un beneficio estadísticamente significativo en mortalidad, aunque las diferencias existentes entre los pacientes incluidos en los diferentes estudios dificultan realizar una recomendación general. Resulta necesario identificar qué tipo de pacientes podrían beneficiarse de la intervención. El metaanálisis de subgrupos de

Tabla 2. Datos de mortalidad procedentes de estudios individuales y metaanálisis. Ensayos aleatorizados controlados sobre inhibidores de la interleucina-6 en pacientes hospitalizados con COVID-19; incluidos pacientes críticos (con oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica invasiva/no invasiva) y no críticos

Referencia	Todos los pacientes		Pacientes no críticos		Pacientes críticos		N.º de días sintomáticos (mediana)	N.º de días ingresados (mediana)
	Mortalidad fármaco vs. control	OR (IC 95%)	Mortalidad fármaco vs. control	OR (IC 95%)	Mortalidad fármaco vs. control	OR (IC 95%)		
EMPACTA N Engl J Med	26/249 vs. 11/128	1,24 (0,59-2,60)	N/D	N/D	N/D	N/D	8,0-8,0	6,0-7,5
CORIMUNO 19 JAMA Intern Med	7/64 vs. 8/67	0,63 (0,23-1,73)	7/64 vs. 8/67	0,91 (0,31-2,66)	N/I	N/I	10-10	1-1
COVACTA N Engl J Med	58/294 vs. 28/144	1,02 (0,62-1,68)	9/87 vs. 2/50	2,77 (0,57-13,36)	49/207 vs. 26/94	0,81 (0,47-1,41)	11-10	N/D
RCT-TCZ-COVID-19 JAMA Intern Med	2/60 vs. 1/63	2,24 (0,20-25,37)	2/60 vs. 1/63	2,24 (0,20-25,37)	N/I	N/I	7-8	2-2
BACC Bay N Engl J Med	9/161 vs. 3/82	1,56 (0,41-5,92)	N/D	N/D	N/D	N/D	9-10	N/D
REMAP-CAP N Engl J Med	108/395 vs. 142/397	0,68 (0,50-0,91)	N/I	N/I	108/395 vs. 142/397	0,68 (0,50-0,91)	N/D	1,2/1,4 [#] -1,2
TOCIBRAS BMJ	11/65 vs. 6/64	1,97 (0,68-5,69)	3/11 vs. 3/10	0,88 (0,13-5,82)	11/54 vs. 3/54	4,35 (1,14-16,60)	10-9,5 (media)	N/D
RECOVERY MedRxiv	596/2.022 vs. 694/2.094	0,84 (0,74-0,96)	175/935 vs. 202/933	0,83 (0,66-1,05)	421/1.087 vs. 492/1.161	0,86 (0,72-1,02)	9-10	2-2
Metaanálisis primario	817/3.310 vs. 893/3.039	0,85 (0,74-0,99) I ² = 7%	196/1.157 vs. 216/1.123	0,86 (0,69-1,07) I ² = 0%	589/1.753 vs. 663/1.706	0,85 (0,62-1,17) I ² = 62%	-	-
M-A de sensibilidad (excl. RECOVERY)	221/1.288 vs. 199/945	0,99 (0,70-1,27) I ² = 20%	21/222 vs. 14/190	1,27 (0,59-2,75) I ² = 0%	-	-	-	-
M-A de sensibilidad (excl. RECOVERY/ TOCIBRAS)	-	-	-	-	157/602 vs. 168/491	0,70 (0,54-0,91) I ² = 0%	-	-

M-A: metaanálisis; N/D: no disponible; N/I: no incluido; OR (IC 95%): odds ratio (intervalo de confianza del 95%).

*Mediana en placebo tocilizumab/sarilumab.

Figura 2. Metaanálisis de la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID 19 que recibieron inhibidores de la interleucina-6. Metaanálisis de efectos aleatorios (modelo de DerSimonian-Laird). **A)** Diagrama de efectos de las razones de probabilidad (IC 95%). **B)** Gráfica de cono invertido. Los círculos abiertos muestran los estudios faltantes, estimados con el método trim-and-fill.

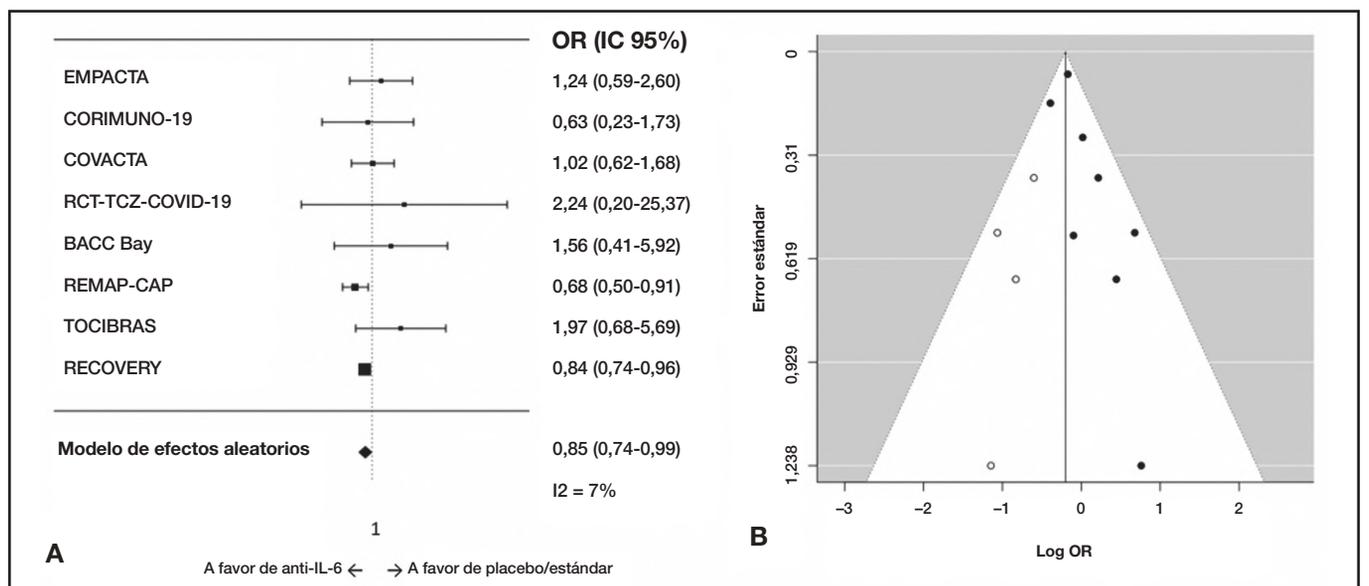
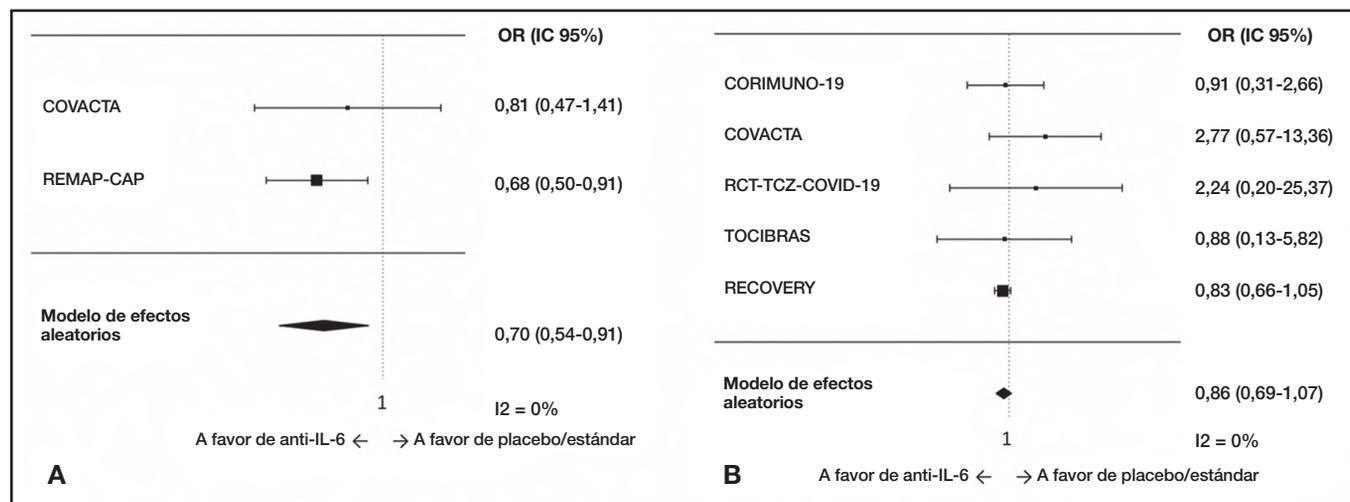


Figura 3. Diagrama de efectos de la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 que recibieron inhibidores de la interleucina-6. **A)** Pacientes COVID-19 críticos (con oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica invasiva/no invasiva al inicio); metaanálisis de sensibilidad que excluye dos ensayos debido a falta de similitud (RECOVERY) u homogeneidad (TOCIBRAS); **B)** y no críticos (con oxigenoterapia sin alto flujo o sin soporte respiratorio al inicio). Modelo de efectos aleatorios (DerSimonian-Laird).



pacientes críticos y no críticos no demostró una interacción significativa, por lo que es posible que las diferencias observadas se deban al azar o a la falta de potencia estadística.

El ensayo RECOVERY describe un escenario que hoy por hoy resulta inusual, en el que los pacientes no reciben corticoides durante las 48 horas posteriores a su ingreso hospitalario, realizándose una segunda aleatorización a otros tratamientos y finalmente administrándose (o no) tocilizumab en combinación con corticoides. Además, el perfil de los pacientes incluidos en la segunda aleatorización eran sujetos con un claro patrón inflamatorio (proteína C reactiva basal ≥ 75 mg/l) y con una marcada hipoxemia (saturación de $O_2 < 92\%$). Esta selección de pacientes y el contexto clínico en el que se realizó el estudio podrían explicar las diferencias entre los resultados del RECOVERY y los de estudios anteriores. Por lo tanto, creemos que está justificada la exclusión de este estudio de un metaanálisis como el que se presenta en esta publicación.

Dos estudios, el CORIMUNO-19¹⁵ y el COVACTA⁴, presentan un importante desequilibrio en cuanto al uso de corticoides, describiendo un uso mayor en el grupo control. Debido al bien conocido efecto favorable de la dexametasona en la supervivencia⁵, esto podría sesgar los resultados en contra del tratamiento.

El estudio REMAP-CAP incluyó específicamente a pacientes ingresados en la UCI, aunque sólo el 29% de ellos habían recibido ventilación mecánica al inicio⁹. Aunque se trata de un estudio multicéntrico y multinacional, el porcentaje relativamente bajo de pacientes con ventilación mecánica en la UCI podría diferir de lo observado en la práctica clínica habitual en otros centros o situaciones. Estos centros ya trabajaban juntos con anterioridad, formando una plataforma adaptativa para el estudio de un conjunto de intervenciones dirigidas al tratamiento en la UCI de neumonía adquirida en la comunidad¹⁹. Un marco temporal de 48 horas o menos entre el ingreso hospitalario y la admisión en la UCI fue uno de los criterios de elegibilidad²⁰. Es decir, en los pacientes incluidos, el tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario (1,2 días) fue similar al tiempo transcurrido desde la admisión en la UCI (14 horas) al inicio, lo que indica que se trataba de pacientes recientemente ingresados en el hospital derivados directamente a la UCI.

El estudio REMAP-CAP evaluó dos anticuerpos monoclonales frente a interleucina 6 en el brazo de intervención, pero sólo el 12% recibieron sarilumab, administrándose tocilizumab al resto. La potencia estadística del estudio no fue suficiente para testar las diferencias entre los fármacos y su diseño no permite la comparación en un análisis separado. Ambos fármacos fueron aleatorizados juntos en un mismo brazo, pudiendo haber sido seleccionados en diferentes centros y para pacientes con distintas características.

En enero de 2021, tras la publicación de los resultados positivos del estudio REMAP-CAP, se actualizaron las guías del National Health Service para el tratamiento de la COVID-19 con una declaración provisional que incluía el uso de inhibidores de la interleucina 6 en pacientes críticos²¹. Basadas en un conjunto de evidencia más bien escaso, las recomendaciones británicas sobre el uso de tocilizumab establecen que la dexametasona debe administrarse de forma concomitante o con carácter previo, lo que se justifica por el interés en evitar que tocilizumab se prescriba como alternativa a la dexametasona, dado que el beneficio de esta última está más sólidamente establecido.

El metaanálisis primario de toda la población demostró que tocilizumab poseía un efecto protector. Formular una recomendación general sobre el uso de tocilizumab sería prematuro, ya que un análisis de sensibilidad que excluyó el ensayo RECOVERY, estudio a gran escala que incluía tocilizumab en una segunda aleatorización, no mostró un efecto reproducible. El análisis separado en pacientes no críticos no mostró un beneficio en cuanto a mortalidad, aunque el grado de precisión del resultado fue bajo. En pacientes críticos, los resultados fueron heterogéneos, a pesar de que un análisis de sensibilidad que excluyó los ensayos RECOVERY y TOCIBRAS por motivos de disimilitud y heterogeneidad demostró un posible efecto protector.

Puede resultar sorprendente que el metaanálisis global mostrara homogeneidad, mientras que el subanálisis parcial en pacientes críticos no lo hiciera. No obstante, debe tomarse en consideración que el análisis separado de pacientes críticos/no críticos no analiza estudios completos, sino que agrupa a los pacientes críticos/no críticos de los diferentes estudios. En los pocos pacientes críticos con altas tasas de mortalidad estudiados en el ensayo TOCIBRAS se obtuvo un resultado muy distinto que en el resto de los estudios.

Los resultados positivos de tocilizumab se derivan principalmente de dos ECA realizados en distintos contextos, aunque muestran similitudes en cuanto al uso concomitante de corticoides y a las muy altas tasas de mortalidad en pacientes críticos (36% en el REMAP-CAP y el 42% en el RECOVERY). Será necesario llevar a cabo más estudios sobre pacientes críticos para determinar la eficacia específica de los inhibidores de la interleucina-6 en estos pacientes.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [página web] World Health Organization; 2021 [consultado: 16/03/2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients [página web] World Health Organization; 20/11/2020 [consultado: 23/01/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
4. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, *et al.* Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1503-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700
5. The RECOVERY collaborative group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;284:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
6. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, *et al.* Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491-502. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433
7. The RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* [página web] 2021 [consultado: 31/03/2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
9. Primo J. Calculator for subgroups [internet] GENESIS. Utilidades: calculadoras y programas. 2016 [consultado: 16/03/2021]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php/enlaces-de-interes/utilidades>
10. Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, *et al.* Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(3):530-8. DOI: 10.1111/jcpt.13102
11. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: The difference between two estimates. *BMJ.* 2003;326(7382):219. DOI: 10.1136/bmj.326.7382.219
12. Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ.* 2010;340:c117. DOI: 10.1136/bmj.c117
13. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, *et al.* Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2030340
14. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, *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. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
15. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. 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. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
16. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, *et al.* Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
17. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, *et al.* Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomized controlled trial. *BMJ.* 2021;372:n84. DOI: 10.1136/bmj.n84
18. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, *et al.* Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax* [revista en internet]. 2021 [consultado: 16/03/2021]. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/76/9/907>
19. UPMC REMAP-COVID Group, on behalf of the REMAP-CAP Investigators. Correction to: Implementation of the Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for COVID-19 (REMAP-COVID) trial in a US health system-lessons learned and recommendations. *Trials.* 2021;22(1):145. DOI: 10.1186/s13063-021-05109-8. Fe de erratas de: *Trials.* 2021;22(1):100.
20. Angus DC, Berry S, Lewis RJ, Al-Beidh F, Arabi Y, Van Bentum-Puijk W, *et al.* The REMAP-CAP (Randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia) Study rationale and design. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):879-91. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202003-192SD
21. Interim Clinical Commissioning Policy. Tocilizumab for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (adults) [página web] National Health Service. 22/02/2021 [consultado: 13/04/2021]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1143-interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-rpsv2.pdf>