

## Dr. Federico Angriman<sup>®</sup>

Department of Critical Care Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre  
Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto  
Institute of Health Policy, Management and Evaluation. Dalla Lana School of  
Public Health, University of Toronto, Toronto, Canadá



### ¿CUÁL ES LA UTILIDAD DEL BLOQUEO DE INTERLEUQUINA-6 EN PACIENTES CON COVID-19?

La interleuquina-6 es una citoquina con una amplia variedad de funciones, puntualmente dentro de la cascada inflamatoria y la respuesta inmunitaria<sup>1,2</sup>. De efectos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, múltiples estímulos existen para su secreción, y ejerce sus efectos principalmente a través de JAK-STAT<sup>1</sup>. En términos absolutos, los pacientes adultos con insuficiencia respiratoria asociada a coronavirus-2019 (COVID-19) no presentan, en promedio, niveles superiores de interleuquina-6 en comparación con otros pacientes críticamente enfermos (p. ej., aquellos con shock séptico)<sup>3</sup>. Sin embargo, dentro del subgrupo de pacientes con COVID-19, aquellos con mayor gravedad clínica presentan, en general, niveles más elevados de interleuquina-6 y otros marcadores inflamatorios<sup>4</sup>.

### ¿Cómo se bloquean los efectos de la interleuquina-6?

Los dos agentes mayormente evaluados han sido el tocilizumab y el sarilumab. Ambos bloquean el receptor de interleuquina-6 y no diferencian entre las diversas vías de señalización (p. ej., las denominadas vías de trans-señalización y clásicas)<sup>5</sup>. Teóricamente, el bloqueo del receptor de interleuquina-6 potencialmente reduce los reactantes de fase aguda, los niveles de proteína C-reactiva, la producción de hepcidina, la activación de células-B e inhibe la formación de células Th17 inflamatorias<sup>1</sup>. Los efectos adversos informados en la literatura son principalmente los de la médula ósea (neutropenia y anemia), hepatotoxicidad e infecciones secundarias.

### ¿Cuál es la evidencia del bloqueo de interleuquina-6 en pacientes con COVID-19?

Múltiples estudios observacionales y ensayos aleatorizados han evaluado el uso del bloqueo de interleuquina-6 en

pacientes con COVID-19, con resultados disímiles<sup>6-11</sup>. El cuadro adjunto resume los principales estudios aleatorizados disponibles a la fecha (Cuadro 1). Brevemente, diversos estudios observacionales han mostrado una asociación potencial con la reducción de mortalidad a corto plazo<sup>12</sup>. Más aún, el estudio EMPACTA<sup>7</sup> informó una reducción del evento combinado incluyendo el requerimiento de ventilación mecánica invasiva o mortalidad por todas las causas a 28 días con el uso de tocilizumab. El estudio RECOVERY<sup>9</sup> también mostró beneficio con la utilización del tocilizumab, particularmente en la reducción de mortalidad por todas las causas a 28 días. Finalmente, el estudio REMAP-CAP<sup>6</sup> mostró reducción de la necesidad de soporte vital o mortalidad por todas las causas con el bloqueo de interleuquina-6.

Sin embargo, numerosos estudios clínicos aleatorizados han sido indeterminados y al menos uno fue finalizado debido a una señal de posible daño. En particular, el estudio TOCIBRAS<sup>10</sup>, que enroló pacientes críticamente enfermos con una mediana de tiempo de 10 días desde el inicio de síntomas, fue finalizado por potencial daño. En el análisis primario, el efecto del bloqueo de interleuquina-6 sobre la mortalidad a 28 días fue indeterminado.

Varias preguntas restan por contestar, entonces<sup>2</sup>. En primer lugar, si el bloqueo de interleuquina-6 es útil para pacientes con COVID-19. En segundo lugar, cuáles son las fuentes de la heterogeneidad de resultados en los diversos estudios y si estas fuentes de heterogeneidad pueden acercarnos a la identificación de pacientes que se beneficien en mayor medida de esta terapéutica.

### Fuentes de heterogeneidad potenciales

Aun cuando diversos metanálisis recientes no han cuantificado una heterogeneidad significativa<sup>13</sup> y han combinado los estudios para estimar un efecto global, existen diversas fuentes de heterogeneidad clínica que deben ser consideradas antes del uso de bloqueantes de interleuquina-6<sup>2</sup>. Dichas fuentes incluyen: 1) la gravedad clínica de los pacientes enrolados, 2) el enrolamiento previo o posterior al uso generalizado de corticosteroides, 3) el tiempo desde el inicio de síntomas hasta la aleatorización, 4) el tiempo desde el inicio del deterioro clínico hasta la aleatorización,

**Cuadro 1.** Resumen conceptual de los principales estudios clínicos aleatorizados evaluando el bloqueo de interleuquina-6 en pacientes con COVID-19

Estudio aleatorizado	Uso de esteroides	Tiempo desde inicio de síntomas	Tiempo desde deterioro clínico	Severidad clínica	Evento primario medido
CORIMUNO-19	17%	10 días	1 día	No críticos	Escala ordinal
RCT-TCZ-COVID-19	< 5 %	8 días	2 días	No críticos	ICU; mortalidad
BACC Bay	10%	9 días	3 días	4% alto flujo	VM; mortalidad
TOCIBRAS	71%	10 días	NA	~ 50% críticos	Mortalidad
EMPACTA	> 80%	8 días	1 día	27% críticos	VM; mortalidad
COVACTA	22%	12 días	5 días	~ 40% críticos	Mortalidad
REMAP-CAP	> 80%	NA	< 1 día	100% críticos	Soporte vital; mortalidad
RECOVERY	> 80%	10 días	2 días	~ 50% críticos	Mortalidad
COVINTOC	> 80%	NA	NA	~ 30% críticos	Escala ordinal
Lescure et al.	20%	5 días	3 días	~ 20% críticos	Mortalidad

VM: ventilación mecánica; ICU: terapia intensiva; escala ordinal: en general modificada de la escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud. Estudios en verde significan estudios positivos, estudios en rojo aquellos finalizados debido a potencial daño, y en escala de grises se muestran aquellos estudios indeterminados; NA: no disponible; Alto flujo: canula nasal de alto flujo de oxígeno

5) la presencia o no de marcadores de inflamación basal y su uso para determinar tratamiento, 6) el uso de sarilumab en vez de tocilizumab, 7) las variaciones metodológicas incluido el tipo de análisis (p. ej., estudios clínicos bayesianos o frecuentistas), el uso o no de estudios doble ciego y la posibilidad de confusión residual y no medida en aquellos estudios observacionales.

De particular interés resultan la gran variación en el enrolamiento de pacientes críticos a través de los diversos estudios y la observación de que, en los dos más grandes publicados a la fecha (RECOVERY y REMAP-CAP)<sup>6,9</sup>, la mayoría de los pacientes presentaban enfermedad grave o estaban críticamente enfermos y el tratamiento fue administrado temprano en el curso de la enfermedad, particularmente medido desde el deterioro clínico.

### Recomendaciones y preguntas por responder

En consecuencia, al momento de escribir este artículo, resulta razonable considerar el uso de bloqueo de interleuquina-6 en aquellos pacientes adultos con COVID-19

que requieran alguna modalidad de soporte ventilatorio, y temprano en el curso desde su deterioro clínico. Los pacientes sin enfermedad grave y aquellos con enfermedad crítica prolongada probablemente no se beneficien de dicha terapéutica. La selección adecuada de los pacientes resulta uno de los principales desafíos en la práctica clínica<sup>14</sup>, en tanto que los estudios futuros deberían tratar de maximizar dicha selección para, de esta manera, identificar a aquellos pacientes que más se benefician del bloqueo de interleuquina-6.

Finalmente, varios temas quedan por aclarar, incluidos: 1) la seguridad del bloqueo de interleuquina-6 en aquellos pacientes con mayor riesgo de infecciones bacterianas y oportunistas, 2) la evaluación de los efectos beneficiosos como un efecto de clase o limitado al tocilizumab, 3) la utilidad de marcadores inflamatorios en la selección inicial de los pacientes, 4) costo-efectividad del bloqueo de interleuquina-6 y el impacto de su uso en aquellas poblaciones que tradicionalmente lo requieren (p. ej., aquellos pacientes con artritis reumatoide)<sup>5</sup>.

**REFERENCIAS**

1. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, et al. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):643-654. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00103-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00103-X).
2. Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):655-664. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00139-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00139-9).
3. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1233-1244. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5).
4. Zanella A, Florio G, Antonelli M, et al. Time course of risk factors associated with mortality of 1260 critically ill patients with COVID-19 admitted to 24 Italian intensive care units. *Intensive Care Med.* 2021;47(9):995-1008. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06495-y>.
5. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):583-589. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202470>.
6. 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;384(16):1491-1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>.
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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>.
8. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1503-1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>.
9. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).
10. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.n84>.
11. Biran N, Ip A, Ahn J, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(10):e603-e612. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30277-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30277-0).
12. Gupta S, Wang W, Hayek SS. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):41-51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>. Errata en: *JAMA Intern Med.* 2021;181(4):570.
13. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2021;326(6):499-518. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11330>.
14. Knight SR, Ho A, Pius R, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ.* 2020;370:m3339. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3339>. Errata en: *BMJ.* 2020;371:m4334.