



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Carta al Editor

Efecto del tocilizumab frente a cuidado estándar en pacientes adultos hospitalizados con neumonía por COVID-19 moderada-grave



Effect of tocilizumab versus standard of care in adults hospitalized with moderate-severe COVID-19 pneumonia

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el artículo publicado por Cardona-Pascual et al.¹ sobre el efecto del tocilizumab versus tratamiento estándar en pacientes ingresados por neumonía moderada-grave por SARS-CoV-2 en el que no encontraron asociación entre el uso de tocilizumab y la mortalidad general (OR = 1,03, IC del 95%: 0,63-1,68) y nos gustaría hacer algunos comentarios.

Su estudio podría parecer de poca relevancia clínica tras la publicación del estudio Recovery-Tocilizumab² publicado en 2021 que concluía que el uso de tocilizumab en pacientes con hipoxia e inflamación sistémica era beneficioso en reducción de mortalidad (el 31% frente al 35%) y menor estancia media (el 57% vs. el 50%). No debemos olvidar que el Recovery-Tocilizumab es un ensayo de plataforma que incluyó pacientes que no se sometieron a la aleatorización al mismo tiempo, por lo que no se puede garantizar que las poblaciones de los grupos de tratamiento sean equivalentes, motivo por el que no ha conseguido indicación en su ficha técnica.

El artículo de Cardona-Pascual et al. es un estudio observacional retrospectivo con apareamiento por un *propensity score* (*propensity score-matching*) para reducir los sesgos de selección y un tamaño muestral adecuado por lo que creemos que sus resultados son importantes en práctica clínica para tratar de adecuar los protocolos de tratamiento a los diferentes perfiles de pacientes. Nuestro grupo publicó un estudio de cohorte retrospectivo³ de pacientes con neumonía moderada/grave ingresados entre el 15 de marzo y el 15 de mayo de 2020 –periodo equivalente al de los pacientes de Cardona-Pascual et al.–, los cuales cumplían al menos 2 de los siguientes criterios de hiperinflamación: PCR >100 mg/L, ferritina >500, dímeros D > 1 mg/l. Por su parte la administración de tocilizumab en los pacientes analizados por Cardona-Pascual et al. requería que cumplieran uno de los siguientes criterios: IL6 >40 uL/L, DD >1500 mcg/mL o con elevación persistente. El uso de tocilizumab no se asoció con reducción de la mortalidad ni estancia media hospitalaria al igual que lo comunicado por nuestro grupo –tampoco en aquellos que recibieron tocilizumab en las primeras 72 horas del ingreso–. Por el contrario, se observó una tendencia a una mayor estancia media hospitalaria. De modo similar, nuestro estudio concluyó una mayor estancia media en el grupo que recibió tocilizumab en monoterapia (23 días) vs. aquellos del grupo con corticoides (15 días). La experiencia en el tratamiento de estos pacientes nos indica la existencia de fenotipos clínicos con diferentes respuestas a

tratamientos inmunomoduladores. Por ello, sería interesante conocer el porcentaje de los pacientes reportados por Cardona-Pascual et al. que tenían niveles de PCR superiores a 75 mg/dl, dado que este fue el nivel sérico de inflamación definido en el Recovery-Tocilizumab. No obstante, pensamos que valores de PCR entre 75 y 100 mg/dl reflejan una “inflamación discreta” distante de las cifras observadas en el síndrome de activación macrofágica o en la toxicidad asociada al tratamiento con células CAR-T, situaciones en las que estaría indicado el uso precoz de este fármaco⁴. Por último y coincidiendo con los autores, consideramos que el uso inicial de tocilizumab en pacientes con neumonía moderada-grave por SARS-CoV-2 debería reservarse para aquellos con datos iniciales de hiperinflamación grave (PCR >150-200 mg/L y/o ferritina >1000) que se asemejan a lo descrito en el síndrome hemofagocítico. En la actualidad, pensamos que, en pacientes con datos de inflamación moderada (PCR 50-100 mg/L y/o ferritina 400-600), existen otros tratamientos inmunomoduladores como el anakinra que han conseguido la indicación en ficha técnica al demostrar reducción de la mortalidad e ingreso en UCI en pacientes con riesgo de progresión a distrés respiratorio⁵.

Bibliografía

- Cardona-Pascual I, Berlana D, Martínez-Valle F, Campany-Herrero D, Montoro-Ronsano JB. Effect of tocilizumab versus standard of care in adults hospitalized with moderate-severe COVID-19 pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2022;158:301–7.
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637–1645.
- Aomar-Millán IF, Salvatierra J, Torres-Parejo Ú, Nuñez-Nuñez M, Hernández-Quero J, Anguita-Santos F. Glucocorticoids alone versus tocilizumab alone or glucocorticoids plus tocilizumab in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia and mild inflammation. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:602–5.
- Kotch C, Barrett D, Teachey DT. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:813–22.
- Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milonitis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021;27:1752–60.

Ismael F. Aomar-Millán^{a,c,*}, Juan Salvatierra^{b,c}
y Enrique Raya Álvarez^{b,c}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

^c Instituto de investigación biosanitaria de Granada ibs.Granada, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iaomarmillan@hotmail.com (I.F. Aomar-Millán).