



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

Respuesta



Reply

Sr. Editor:

Agradecemos a Aomar et al. el interés mostrado por nuestro trabajo, y sus amables y valiosas consideraciones. Así como también agradecer al comité editorial de la revista la oportunidad de dar respuesta a los comentarios realizados.

En nuestro trabajo, los criterios de inclusión de los pacientes se definieron para equiparar la posibilidad de haber recibido tocilizumab en el momento del estudio. Así, los criterios elegidos fueron los marcados por la AEMPS en ese momento de la pandemia, IL6 > 40 µl/l, dímero-D > 1.500 µg/l o un aumento sostenido de dímero-D; sin mención a la PCR¹. Quizá por este motivo, los datos de PCR en las primeras 72 h en nuestra cohorte solo estén presentes en un 40% de los pacientes; y además, con escasos valores por encima de 75 mg/dl. Por otro lado, en el momento de finalización de nuestro trabajo, el estudio RECOVERY referenciado, todavía no había salido a la luz². Siendo los valores de IL6 determinantes para la inclusión en nuestro estudio en un 93,6% de los pacientes, no existiendo diferencias entre los 2 grupos en cuanto a valores de IL6 o dímero-D¹.

Como bien comenta en su carta Aomar et al., el estudio RECOVERY fue realizado con pacientes con neumonía COVID-19 y valores de PCR > 75 mg/l, con ciertas peculiaridades en su diseño. En este sentido, un reciente metaanálisis de ensayos aleatorizados sobre la utilización de antagonistas del receptor de interleucina 6 (IL-6ra), esencialmente tocilizumab, en pacientes hospitalizados por COVID-19, donde el estudio RECOVERY proporcionó el 60% de los pacientes evaluados, mostró una asociación entre la administración de IL-6ra y menor mortalidad a los 28 días en comparación con la atención habitual³.

En particular, este beneficio solo se encontró cuando se coadministró un IL6-ra con glucocorticoides. En este subgrupo, el número de eventos (838 y 827 para un total de 2.848 y 3.468 pacientes para los grupos control e IL-6ra, respectivamente) mostró una asociación entre el uso de IL-6ra y una menor mortalidad (*odds ratio* [OR]: 0,78; intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]: 0,69-0,88) en comparación con los que no recibieron tratamiento con IL-6ra. Sin embargo, los datos subyacentes también mostraron una mayor tasa de eventos en pacientes tratados con glucocorticoides, independientemente del uso de IL-6ra (1.665 eventos en 6.316 pacientes tratados frente a 830 eventos en 3.637 pacientes sin tratamiento con glucocorticoides) mostrando una asociación positiva entre el uso de glucocorticoides y la mortalidad a 28 días (OR: 1,21; IC 95%: 1,10-1,33). Este dato es muy sorprendente, ya que está bien establecido que el uso de corticoides en pacientes hospitalizados con

COVID-19 da lugar a una menor mortalidad a los 28 días en comparación con la atención habitual (razón de tasas ajustada por edad: 0,83 [IC 95%: 0,75-0,93])⁴. Además, en los pacientes sin tratamiento con IL-6ra, la asociación entre el tratamiento con glucocorticoides y la mortalidad a los 28 días fue aún peor (838 eventos en 2.848 pacientes tratados con glucocorticoides, frente a 293 eventos en 1.280 sin glucocorticoides, OR: 1,40; IC 95%: 1,20-1,64).

Por otro lado, el efecto de los glucocorticoides en el grupo de IL-6ra fue neutral (827 eventos en 3.468 pacientes con glucocorticoides frente a 537 muertes entre 2.357 pacientes (OR: 1,06 [IC 95%: 0,94-1,02]). Aunque el efecto de IL-6ra parece ser beneficioso para los pacientes que recibieron glucocorticoides (ROR: 0,718; p=0,008), este resultado se basa en el efecto inesperado e inexplicable del uso de glucocorticoides, contrario a la evidencia actual y que muestra tasas de mortalidad muy diferentes entre el grupo que recibe IL-6ra y el grupo que no lo recibe³.

Coincidimos con Aomar et al. en el uso de tocilizumab en estados de hiperinflamación grave, en vista a los resultados obtenidos tanto en nuestra cohorte de pacientes, como en la cohorte estudiada por Aomar-Millán et al.^{1,5}. No obstante, creemos que es necesario aún un mayor esfuerzo investigador, a la luz de las inconsistencias observadas —y no destacadas— en el metaanálisis referenciado³.

Financiación

El presente trabajo no ha sido financiado por ninguna fuente.

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 [Article in English, Spanish]. *Med Clin (Engl Ed)*. 2022;158:301–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2021.03.036>.
- The RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637–45. [http://dx.doi.org/10.1056/S0140-6736\(21\)00676-0](http://dx.doi.org/10.1056/S0140-6736(21)00676-0).
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326:499–518. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.11330>.
- The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693–704. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- 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 [Article in English, Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:602–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.01.006>.

David Berlana*, Ignacio Cardona-Pascual
y J. Bruno Montoro-Ronsano

Servicio de Farmacia, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus,
Barcelona, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: david.berlana@vallhebron.cat (D. Berlana).

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.04.018>