

INTERLEUKIN-6 BLOCKING AGENTS FOR TREATING COVID-19: A LIVING SYSTEMATIC REVIEW. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3, Art. No.: CD013881

(Búsqueda de artículos hasta el 26 de febrero de 2021)

Miguel Mendoza, Almudena Martínez, Belén Quiles, Miguel Ángel García

28 – ABRIL - 2021

PREGUNTAS PARA EVALUACIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

A. ¿Son válidos los resultados de la revisión?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?.....SÍ, A MEDIAS

Un tema debe estar definido en términos de: P (población), I (intervención), O (resultados "outcomes" considerados)

- P: pacientes con COVID-19 niños o adultos, sospechado / probable / confirmado, ambulatorios u hospitalizados, independientemente de su gravedad. Cierta indefinición en cuanto a la definición de la población objetivo del trabajo -infección COVID no confirmada dentro de la situación de pandemia!!- No se especifica la situación infecciosa del paciente y además no aclara si son excluidos los casos sospechosos o probables que resultan negativos. No especifica los métodos empleados en el diagnóstico de la enfermedad ni su validez.
- I: inhibidores de IL6 (tocilizumab TCLZ u otros) en comparación con la atención estándar, sola o con placebo. Dosis estandarizada, aunque con pequeñas variaciones de estudio a estudio. La mayoría de los estudios sobre comparados con el tratamiento estandar; dicho tratamiento no está demostrando y dista entre países e incluso inter e intra hospitalario.
- O:
 - o mejoría clínica (alta hospitalaria o mejoría en la escala utilizada por los autores de los ensayos para evaluar progresión o recuperación clínica) a los 28 y 60 días; se registró la escala y el umbral definido por los autores para definir la mejoría. No está especificado como se registra y cuantifica la mejoría clínica en pacientes ambulatorios.
 - o puntuación de progresión clínica de la OMS de nivel 7 o superior (ventilación mecánica, otro apoyo de fallo orgánico, muerte) a los días 28 y 60;

Patient State	Descriptor	Score
Uninfected	Uninfected; no viral RNA detected	0
Ambulatory mild disease	Asymptomatic; viral RNA detected	1
	Symptomatic; independent	2
	Symptomatic; assistance needed	3
Hospitalised: moderate disease	Hospitalised; no oxygen therapy*	4
	Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalised: severe diseases	Hospitalised; oxygen by NIV or high flow	6
	Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) or vasopressors	8
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO	9
Dead	Dead	10

Figure: WHO clinical progression scale

- mortalidad de cualquier causa (días 28 y 60);
- evento adverso y evento adverso grave (definición también imprecisa)

El día 0 (D0) es el momento de aleatorización y no el día de inicio de síntomas.

2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?.....Sí

El mejor tipo de estudios es el que: se dirige a la pregunta objeto de la revisión, y tiene un diseño apropiado para la pregunta.

- Son ensayos clínicos aleatorizados dirigidos a la pregunta en cuestión: ¿los antagonistas de interleukina 6 pueden mejorar el pronóstico en enfermos de COVID-19? La estrategia de búsqueda inicial fue desarrollada con un especialista en información de la Colaboración Cochrane del departamento de Editorial y Métodos, pero no se especifica la estrategia o los términos concretos usados en el trabajo. Se recomienda que se especifique los términos MeSH de búsqueda y los operadores lógicos entre los términos.

Preguntas de detalle

3. ¿Estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?.....Sí

Busca: ¿qué bases de datos bibliográficas se han usado? ¿seguimiento de referencias? ¿contacto personal con expertos? ¿búsqueda también de estudios no publicados? ¿búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés? Buscar toda la información existente, publicada o no.

- La estrategia debe ser detallada y exhaustiva. Se trata de ensayos clínicos aleatorizados sin restricciones de lenguaje. Elegibles diseños: grupos paralelos, cluster -anidados-, cruzados -cross-over-, factorial. Otros diseños fueron excluidos.
- De forma clásica, para realizar un metaanálisis, se debe realizar búsqueda en varias bases de datos: al menos MEDLINE, EMBASE, la COCHRANE CONTROLLED TRIALS REGISTER, y otras bases de datos en función de la investigación desarrollada. En este trabajo las búsquedas electrónicas se han realizado en: plataforma L-OVE, registro de estudios COVID-19 Cochrane, Plataforma de Registros Internacionales de ensayos

clínicos de la OMS, PUBMED, MEDRXIV -servidor online libre de archivo y distribución de manuscritos no publicados – preprints-, bases de datos chinas CNKI y journal.yiigle.com, CHINAXIV (similar a MEDRXIV para artículos en chino), LitCOVID, WHO International Clinical trials registry platform (ICTRP), e intentos de búsqueda en webs de la EMA y la FDA. Hasta el 26 febrero 2021 (actualización constante).

- NO ACLARA SI REALIZÓ SEGUIMIENTO DE REFERENCIAS, CONTACTO CON EXPERTOS, ETC. La amplia búsqueda realizada de trabajos todos recientes hacen muy improbable que información relevante haya quedado fuera del punto de mira de los buscadores de la revisión.

4. ¿Los autores de la revisión han hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?.....Sí

Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar el resultado de los estudios.

- Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con la herramienta Cochrane Risk of Bias 2: incluye dominios que valoran proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones planteadas (en estudios no ciegos), datos de resultados perdidos missings, medida del resultado (“mejoría clínica” puede ser algo subjetiva) y selección del resultado reportado.

5. Si se han combinado los resultados de la revisión, ¿era razonable hacerlo?.....Sí

Considera si: los resultados de los estudios eran similares entre sí; los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados; están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.

- Al valorar la gravedad de los enfermos incluidos en los estudios, los autores de la revisión apreciaron que se usaban criterios heterogéneos y distintos entre los distintos estudios. Por ello los autores de la revisión re-clasificaron a los pacientes incluidos como:
 - enfermedad leve ambulatoria (pacientes no ingresados outpatients, con síntomas leves y sin datos de neumonía en Rx),
 - enfermedad leve (síntomas que precisan ingreso pero no oxígeno suplementario),
 - enfermedad moderada (fiebre y síntomas respiratorios con hallazgos Rx de neumonía y necesidades estándar de O₂ 3-5 l/min),
 - enfermedad grave (distrés respiratorio ≥ 30 resp/min, SatO₂ $\leq 93\%$ en reposo a aire ambiente o SatO₂ $\leq 97\%$ con O₂ ≥ 5 l/min), PaFI ≤ 300 , u hospitalizados con VNI / ONAF) o
 - enfermedad crítica (Fallo respiratorio que precisa VM invasiva con o sin vasopresores, diálisis o ECMO).

B. ¿Cuáles son los resultados?

6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

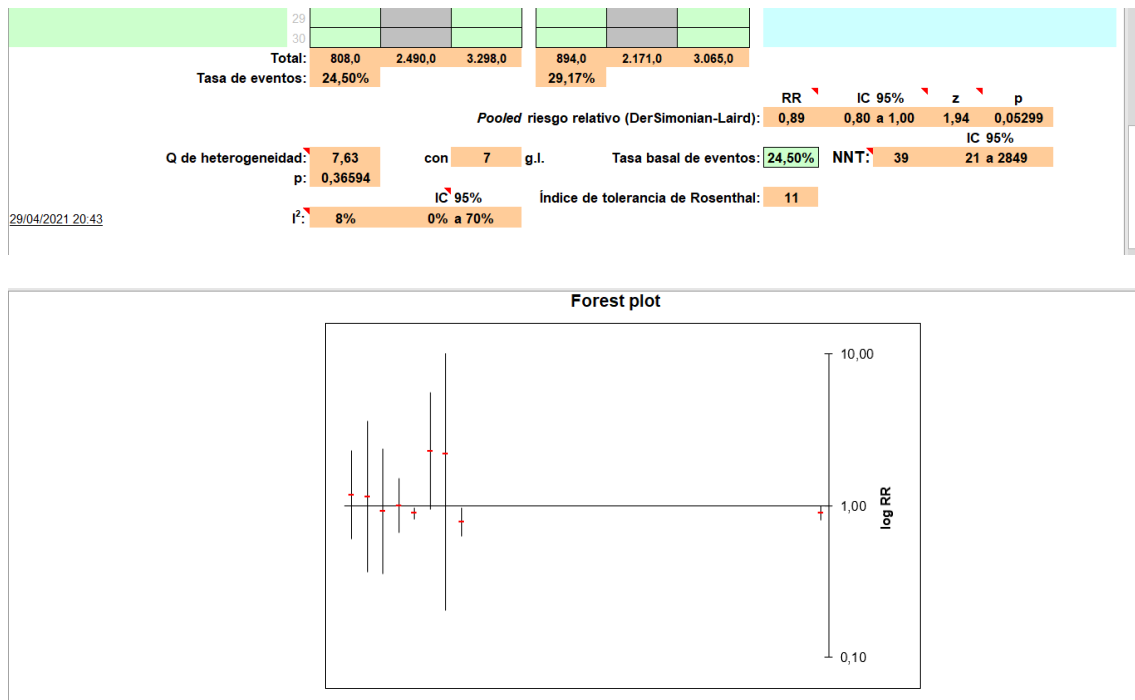
Considera: si tienes claros los resultados últimos de la revisión; ¿cuáles son? (numéricamente, si es apropiado); ¿cómo están expresados los resultados? (NNT, odds-ratio, etc)

7. ¿Cuán precisos son los resultados?

Busca o calcula los intervalos de confianza.

- Las medidas agregadas usadas son el Riesgo Relativo (RR), Hazard Ratio (HR, riesgo relativo condicionado al desarrollo del tiempo), tiempo hasta el evento. Se usó el modelo de efectos aleatorios.
- Figura 1. Flow chart de estudios incluidos. SE INCLUYEN ESTUDIOS AÚN NO PUBLICADOS, en desarrollo en la actualidad (ongoing) y sin resultados disponibles de varios inhibidores de IL6. Al final incluye en el metaanálisis 9 ECA de TCLZ y 2 de sarilumab (en un trabajo hubo rama de TCLZ y rama de sarilumab), al final se obtienen 10 estudios con resultados (7 en revistas peer-review y 3 disponibles como preprints). 4 estudios no alcanzaron su tamaño muestral proyectado (insuficiente potencia estadística). 6 estudios NO ESTÁN CEGADOS.
- Mucha heterogeneidad en cuanto a la gravedad basal de los enfermos incluidos. Se incluyen principalmente pacientes con enfermedad moderada o grave (en los distintos estudios porcentajes de 56 – 71(REMAP-CAP) – 84 – 86(RECOVERY) – 87 - 88 – 100 % de enfermos con O2 pero no intubados). 5 estudios incluyeron el dato del porcentaje de enfermos intubados en el momento basal: 12-14 (RECOVERY)-16-29 (REMAP-CAP) - y 37%.
- Valoración del riesgo de sesgo: en general bajo por el procedimiento de aleatorización adecuado; también bajo por desviaciones de las intervenciones propuestas; bajo por un porcentaje bajo de datos perdidos; sesgo bajo en relación con outcomes que no se ven influenciados por conocer uno u otro tratamiento (mortalidad, score 7 de la OMS, tiempo hasta mortalidad) aunque sí se pueden influenciar en outcomes más subjetivos que pueden modificar según que conozcamos la asignación a tratamiento activo o a control como mejoría clínica, eventos adversos, etc.
- Resultados, con exposición de resultados con mucha heterogeneidad en cuanto a gravedad de enfermos incluidos; con TCLZ:
 - o Mejoría clínica INCIERTA a los 28 días: alta hospitalaria o mejoría de al menos 2 puntos en escala ordinal de 7 pasos. OR 1,06 (1 – 1,13), p = ns (figura 2)
 - o Mortalidad de cualquier causa a los 28 días: reducción con RR 0,89 (IC 95% 0,82 – 0,97), I²=0% (A COSTA DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS Horby-RECOVERY -enfermedad moderada-grave-crítica-y Gordon-REMAP-CAP - enfermedad grave-crítica- (figura 4). Recálculo de este resultado con la calculadora CASPe / Chimo Primo, con valores en el límite de la significación!!

Índice		Grupo experimental			Grupo control			RR	IC 95%	z	p	Peso (%)
Nº de estudios: 8		Evento	No evento	Total	Evento	No evento	Total					
1	EMPACTA - leve a grave	26	233,0	259	11	118,0	129	1,18	0,60 a 2,31	0,45	0,65486	2,7
2	Stone - leve a grave	9	152,0	161	4	78,0	82	1,15	0,36 a 3,61	0,22	0,82208	1,0
3	CORIMUNO-19, moderado/grave	7	57,0	64	8	59,0	67	0,92	0,35 a 2,38	0,17	0,86523	1,4
4	COVACTA, leve a crítico	56	245,0	301	28	123,0	151	1,00	0,67 a 1,51	0,01	0,98890	7,1
5	RECOVERY, moderado a crítico	596	1.426,0	2.022	694	1.400,0	2.094	0,89	0,81 a 0,97	2,11	0,03528	64,3
6	TOCIBRAS, moderado a crítico	14	51,0	65	6	58,0	64	2,30	0,94 a 5,61	1,70	0,08842	1,6
7	Salvarini, grave	2	58,0	60	1	65,0	66	2,20	0,20 a 23,65	0,64	0,51951	0,2
8	REMAP-CAP, grave/crítico	98	268,0	366	142	270,0	412	0,78	0,63 a 0,96	1,94	0,05242	21,8



- Se describe mejoría de los tiempos hasta mejoría clínica, de progresión-mejoría de los enfermos con escala de progresión clínica de la OMS desde una puntuación de 7 o superior, y del tiempo hasta la muerte; pero no se aportan en el texto del metaanálisis los gráficos que apoyen esta afirmación.
- Aumento leve y no significativo de eventos adversos RR1,23 (IC 95% 0,87 – 1,72). Resultados similares en los eventos adversos graves.
- Las diferencias entre resultados medidos pueden deberse a: cointervenciones -sobre todo esteroides-, tiempo de tratamiento, gravedad de la enfermedad, etc. Aunque con los datos disponibles no se puede realizar un análisis para explorar la heterogeneidad ni identificar qué pacientes se pueden beneficiar más del tratamiento con TCLZ. No aclara las cointervenciones en algunos casos y es complicado discernir su aporte a la mejoría ante la gran heterogeneidad en los tratamientos utilizados así como la falta de evidencia para establecer un gold standard
- No se realiza análisis estratificado según la gravedad de los enfermos.
- Resultados poco concluyentes con sarilumab.

C. ¿Los resultados son aplicables en tu medio?

8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?.....POSIBLEMENTE SÍ

Considera si: los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área; tu medio parece ser muy diferente al del estudio.

- Tratamiento en nuestra unidad posiblemente análogo al de los estudios incluidos en este metaanálisis. Con la excepción de que en estos trabajos hay un porcentaje bajo de enfermos críticos.
- Países de los estudios incluidos en el metaanálisis, muchos de ellos aparentemente no demasiado distintos de nuestro medio: Brasil, China, Francia, Italia, UK, USA

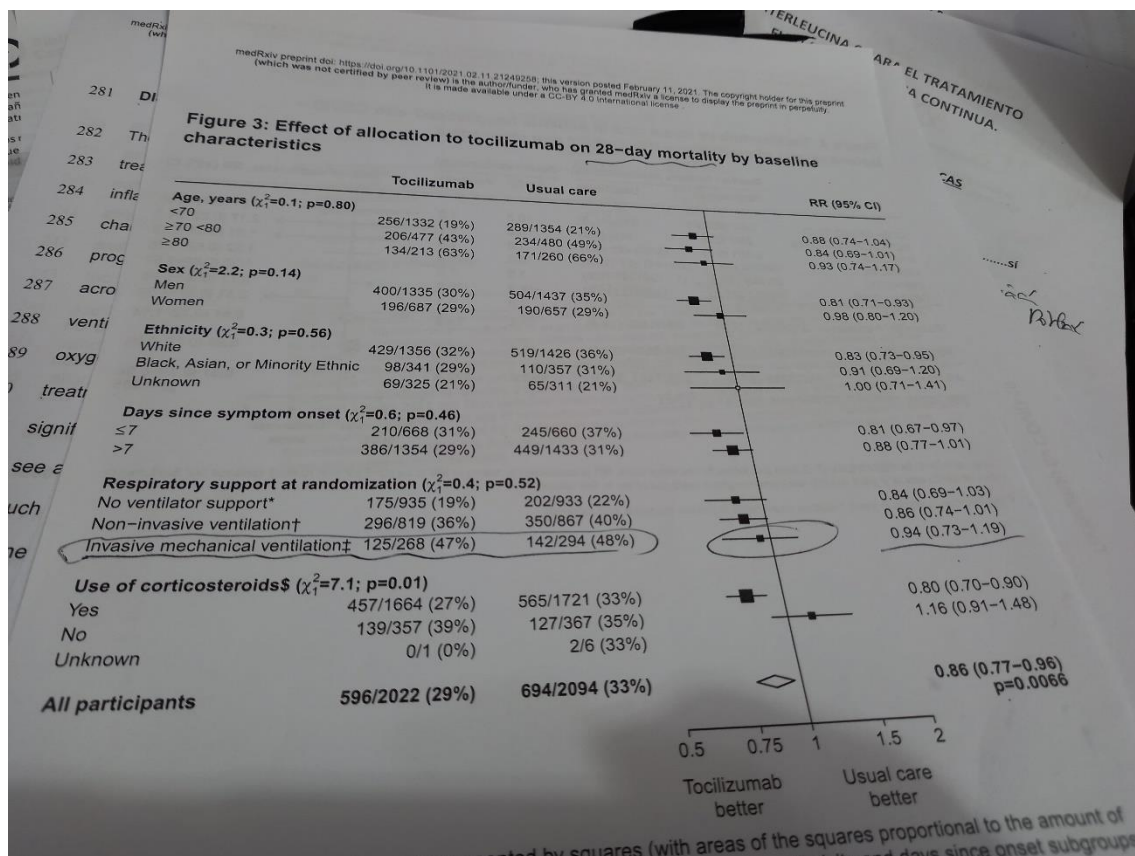
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?.....Sí, A MEDIAS

Aparentemente Sí. Quizá falte aclarar si el exceso de eventos adversos está relacionado con mayor número de complicaciones infecciosas. Tampoco se ha realizado análisis estratificado según la gravedad de los enfermos, probablemente por carecer de esos datos de los estudios incluidos.

10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?..... EN DUDA

Aunque no esté planeado en la revisión, ¿qué opinas?

- Costes elevados: 800 – 1200 € en dosis única, el doble si se añade una segunda dosis!!
- Riesgo de eventos adversos quizá elevados (riesgo aumentado de infección fúngica, en concreto Aspergillus), pendiente de resultados de la segunda ola del estudio ENVIN.
- Diferencia de criterio entre el Internista (quizá útil el fármaco en enfermos que empeoran su gravedad en planta) y el intensivista (el paciente crítico parece el que menos se beneficia del efecto positivo de los antagonistas IL6).
- La sensación de que los enfermos tenían mayor mortalidad en las primeras semanas de la pandemia, y que esta mortalidad parece haberse moderado en olas posteriores, puede tener distintas justificaciones: virus con mayor transmisión y menor letalidad, fallecimiento de los enfermos “más graves” en las primeras olas con supervivencia de pacientes “con menor perfil de riesgo” en las olas siguientes, etc.
- Se discute la necesidad de realizar un análisis de subgrupos de enfermos menos graves (enfermedad moderada o grave) y enfermos críticos. De los 2 trabajos que muestran beneficio en supervivencia a 2 días (REMAP-CAP y RECOVERY), sólo el segundo especifica un análisis de subgrupos, con mejor respuesta en enfermos varones, de raza blanca, ≥ 7 días desde el inicio de los síntomas, con uso de corticoides (RRR 20% de mortalidad a 28 días si uso concomitante de corticoide y tocilizumab) y ausencia de apoyo ventilatorio (aunque en ningún subgrupo de apoyo ventilatorio se alcanza diferencia estadísticamente significativa, con poblaciones en ramas de tratamiento de 268 y 935 pacientes)



- Es sorprendente, y contrario a cualquier lógica, que este trabajo muestre mejoría de la supervivencia a 28 días (un desenlace duro, objetivo) y no se encuentre diferencia estadísticamente significativa en otros desenlaces (menos importantes como la situación de alta hospitalaria o mejoría clínica de al menos 2 puntos en la escala ordinal OMS a 28 o 60 días) o un desenlace muy relacionado con el anterior como la supervivencia a 60 días).
- Como conclusión, posiblemente este metaanálisis muestre una reducción de mortalidad a 28 días del 14% con TCLZ (RR 0,86, IC95% 0,77 – 0,96), aunque con muchas limitaciones metodológicas -poblaciones incluidas muy heterogéneas con pocos pacientes intubados, varios estudios no cegados y finalizados prematuramente, etc), y aparentemente más útil en un perfil de pacientes moderados más que graves o críticos (estudio RECOVERY); quizá el momento de administrar el fármaco sea antes de venir a UCI, y sobre todo en los primeros 7 días de ingreso (también estudio RECOVERY).