



## 56 - SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON TOCILIZUMAB Y BARICITINIB EN LA COVID-19

**Alejandro Morales Ortega**<sup>1,2</sup>, **Celia Lara Montes**<sup>1</sup>, **Luis Rivas Prado**<sup>1</sup>, **Ana Isabel Farfán Sedano**<sup>1</sup>, **Juan Víctor San Martín López**<sup>1</sup>, **Sonia Gonzalo Pascua**<sup>1</sup>, **Jaime García de Tena**<sup>2</sup> y **David Bernal Bello**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada (Madrid). <sup>2</sup>Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares (Madrid).

### Resumen

**Objetivos:** Evaluar la seguridad del tratamiento combinado con tocilizumab y baricitinib en pacientes con COVID-19.

**Métodos:** El presente estudio analiza un subgrupo de pacientes del estudio COVINIB. Este es un ensayo clínico aleatorizado abierto fase II destinado a evaluar la eficacia de imatinib y baricitinib en la COVID-19, y que se desarrolló en el Hospital Universitario de Fuenlabrada desde septiembre de 2020 hasta agosto de 2021. Incluyó adultos ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 con una duración de síntomas inferior a 10 días. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir: 1) únicamente el tratamiento estándar según el protocolo de nuestro centro, o bien, de forma adicional; 2) imatinib 400 mg/día, o 3) baricitinib 4 mg/día (ambos durante 7 días). Se permitía el empleo, a criterio del médico responsable de corticoides, remdesivir, anakinra o tocilizumab; este último, habitualmente, se contemplaba como tratamiento de rescate en caso de mala evolución. El presente trabajo compara a los pacientes que recibieron tratamiento combinado con tocilizumab y baricitinib con aquellos que recibieron tocilizumab sin baricitinib, en lo relativo a sus características demográficas, clínicas y analíticas (en el momento de la inclusión en el ensayo), y a los efectos adversos graves (grados 3-4 según la versión 5,0 de los Common Terminology Criteria for Adverse Events [2017]), estuvieran o no relacionados con los fármacos de estudio, identificados durante 70 días de seguimiento.

**Resultados:** De los 165 pacientes incluidos en el ensayo COVINIB, 65 recibieron tocilizumab; 19 recibieron también baricitinib. Las características basales de los pacientes aparecen en la tabla 1. La tabla 2 recoge otros tratamientos utilizados frente a la COVID-19, la duración de la hospitalización, el ingreso en UCI y los fallecimientos. Los efectos adversos graves figuran en la tabla 3.

Tabla 1

	Tocilizumab con baricitinib (N = 19)	Tocilizumab sin baricitinib (N = 46)	p
Edad	55,0 (48,0-63,0)	56,0 (51,0-64,0)	0,56

Varones	15 (78,9%)	37 (80,4%)	1,00
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	28,5 (27,3-35,5)	28,7 (26,3-32,2)	0,53
Fumadores activo o exfumadores	7 (36,8%)	20 (43,5%)	0,621
Hipertensión arterial	6 (31,6%)	16 (34,8%)	0,804
Diabetes <i>mellitus</i>	3 (15,8%)	7 (15,2%)	1,00
Dislipemia	4 (21,1%)	14 (30,4%)	0,55
Enfermedad cardiovascular	3 (15,8%)	3 (6,5%)	0,347
EPOC o asma	3 (15,8%)	3 (6,5%)	0,347
Apnea obstructiva del sueño	2 (10,5%)	5 (10,9%)	1,00
Días de síntomas	7,0 (5,0-9,0)	7,0 (5,0-9,0)	0,39
Necesidad de oxigenoterapia	17 (89,5%)	39 (84,8%)	1,00
LDH, UI/l	273,5 (225,0-346,3)	276,0 (220,5-362,0)	0,90
Ferritinemia ng/ml	830,6 (246,9-1204,6)	610,3 (363,2-942,3)	1,00
PCR, mg/dl	10,6 (6,6-15,7)	9,4 (5,7-14,5)	0,42
Ratio neutrófilo/linfocito	4,3 (2,3-8,4)	4,3 (3,3-5,7)	0,81
Dímero D, ng/ml	447,0 (363,0-931,0)	447,5 (333,8-648,0)	0,81

Tabla 2

	Tocilizumab con baricitinib (N = 19)	Tocilizumab sin baricitinib (N = 46)	p
Dexametasona	19 (100%)	46 (100%)	-
Remdesivir	0	1 (2,2%)	1,00
Anakinra	0	2 (4,3%)	1,00
Duración del ingreso, días	9,0 (5,0-14,0)	9,5 (7,0-16,5)	0,38
Ingreso en UCI (ventilación mecánica invasiva)	2 (10,5%)	10 (21,7%)	0,48
Fallecimiento	0	4 (8,7%)	0,31

Tabla 3.

	Tocilizumab con baricitinib (N = 19)	Tocilizumab sin baricitinib (N = 46)	p
Elevación de transaminasas	3 (15,8%)	6 (13,0%)	0,71
Patología intraabdominal	0	1 (2,2%)	1,00
Anemia	0	3 (6,5%)	0,55

Neutropenia	0	3 (6,5%)	0,55
Hemorragia	0	1 (2,2%)	1,00
Enfermedad tromboembólica venosa	1 (5,3%)	4 (8,7%)	1,00
Distrés respiratorio	8 (42,1%)	18 (39,1%)	0,82
<i>Shock</i>	2 (10,5%)	0	0,82
Fracaso renal agudo	1 (5,3%)	0	0,29
Neuropatía	2 (10,5%)	5 (10,9%)	1,00
<i>Delirium</i>	1 (5,3%)	2 (4,3%)	1,00
Infección bacteriana	2 (10,2%)	5 (10,9%)	1,00
Infección fúngica	0	2 (4,3%)	1,00
Cualquier efecto adverso grave	10 (52,6%)	21 (45,7%)	0,61

*Discusión:* Si bien varios estudios ya publicados sugieren efectos beneficiosos tanto de baricitinib como de tocilizumab en la COVID-19, por el momento la evidencia acerca del tratamiento combinado con ambos es escasa. Así, organismos como los NIH o la IDSA -en sus guías actualizadas en, respectivamente, febrero y junio de 2022- no recomiendan el uso conjunto de inhibidores de JAK y anticuerpos anti-IL-6 fuera de ensayos clínicos, basándose también en un teórico aumento deletéreo del efecto inmunosupresión conjunto de dichos fármacos. En el presente estudio no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los efectos adversos graves (incluyendo infecciones bacterianas y fúngicas) experimentados por los pacientes que recibieron tocilizumab con y sin baricitinib. Además, ningún paciente falleció, y una menor cantidad de sujetos necesitaron ingreso en UCI, en el grupo de tratamiento combinado, aunque, de nuevo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Todos estos resultados deben tomarse con cautela, dado el reducido tamaño muestral de nuestro trabajo y que ha sido elaborado a partir de un análisis de subgrupos.

*Conclusiones:* El uso combinado de tocilizumab y baricitinib no se asoció a una mayor cantidad de efectos adversos en nuestra muestra. En el grupo de tratamiento combinado con ambos fármacos hubo menos fallecimientos e ingresos en UCI, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas.