

Elevación de los niveles de transaminasas inducidos por tocilizumab durante el tratamiento para infección severa por SARS-CoV-2: Estudio meta-analítico

Elevated tocilizumab-induced transaminase levels during treatment for severe SARS-CoV-2 infection: Meta-analytical study

Teodoro J. Oscanoa¹, Dante I. Julca², André Lapeyre-Rivera², Andy Jiménez-Pelayo², Jesús Julón-Buitrón², Leonardo Limache-Canaza², Emilia Juárez-Pérez², Joaquín Julca-Alvarado², Richard Londoño-Sullca², Carlos Liñer-Mendoza², Pedro Lavado-Degracia², Luis Lázaro-Ríos²

Oscanoa TJ, Julca DI, Lapeyre-Rivera A, Jiménez-Pelayo A, Julón-Buitrón J, Limache-Canaza L, Juárez-Pérez E, Julca-Alvarado J, Londoño-Sullca R, Liñer-Mendoza C, Lavado-Degracia P, Lázaro-Ríos L. Elevación de los niveles de transaminasas inducidos por tocilizumab durante el tratamiento para infección severa por SARS-CoV-2: Estudio meta-analítico. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2022;35(1): 8-12. <https://doi.org/10.36393/spmi.v35i1.649>

RESUMEN

Objetivo: estudio sistemático de incremento de los niveles de transaminasas hepáticas inducidos por tocilizumab (TCZ) en pacientes con infección por SARS-CoV-2. **Material y métodos:** Se realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE y Google Scholar, de estudios publicados entre enero 2020 y agosto 2021. Se incluyeron estudios que reportaban datos con niveles de transaminasas hepáticas (aspartato-aminotransferasa o AST y alanino-aminotransferasa o ALT) en pacientes infección por SARS-CoV-2 en tratamiento con TCZ, ya sea en estudios de casos y controles o cuando se median dichos niveles antes y después de terapia en un mismo paciente. La calidad de los artículos fue evaluada de acuerdo con la escala Newcastle Ottawa (NOS). Se extrajeron datos sobre el diseño del estudio, país, número de pacientes, edad y sexo. Se aplicó un modelo de efectos aleatorios para la construcción del diagrama de árbol en base a la delta de la media y desviación estándar de los niveles de ALT y GPT de los casos y controles, de cada uno de los reportes incluidos, con un intervalo de confianza (IC) del 95%. **Resultados:** Se identificaron 5 estudios de casos y controles para su inclusión, que totalizaron un total de 511 pacientes. La media de edad fue 62,3 + 5,0 años y el 78,8 % fueron varones. La puntuación media de NOS de los estudios incluidos fue 7,8 + 0,4. La dosis utilizada de TCZ fue de 8mg/kg/día. En el diagrama de árbol se observó que la delta de la media de variación de la ALT y AST fueron 0,33 (delta 95% intervalo de confianza: 0,17-0,5; I₂ =73% p<0,05) y 0,34 (95% IC: 0,17-0,51; I₂=84% p<0,05), respectivamente. En un estudio se reportó normalización de ALT y AST a la 3ra semana, y el resto de estudios no reportó datos de evolución. **Conclusión:** El uso de TCZ en la infección por SARS-CoV-2 está asociado con elevación de ALT y AST, sin embargo, sus niveles no cumplen criterios de injuria hepática inducida por medicamento y aparentemente es autolimitado. Se requieren más estudios para confirmar la naturaleza temporal de la elevación de las transaminasas asociada al TCZ.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, reacción adversa, hepatotoxicidad, transaminasas.

¹ Profesor principal. Departamento de Ciencias Dinámicas, Sección Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² Estudiante. Escuela de medicina. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

ABSTRACT

Objective: systematic study of increased levels of tocilizumab-induced hepatic transaminases (TCZ) in patients with SARS-CoV-2 infection. **Material and methods:** We searched PubMed, EMBASE and Google Scholar for studies published between January 2020 and August 2021. We included studies reporting data with levels of hepatic transaminases (aspartate aminotransferase or AST and alanine aminotransferase or ALT) in patients infected with SARS-CoV-2 on treatment with TCZ, either in case-control studies or when these levels are measured before and after therapy in the same patient. The quality of the articles was evaluated according to the Newcastle Ottawa (NOS) scale. Data were extracted on study design, country, number of patients, age and sex. A random effects model was applied for the construction of the tree diagram based on the delta of the mean and standard deviation of the ALT and GPT levels of the cases and control, from each of the included reports, with a 95% confidence interval (CI). **Results:** We identified 5 case-control studies for inclusion, totaling a total of 511 patients. The mean age was 62,3 + 5,0 years and 78,8% were male. The mean NOS score of the included studies was 7,8 + 0,4. The dose used of TCZ was 8mg/kg/day. In the tree diagram it was observed that the delta of the mean variation of alt and AST were 0,33 (delta 95% confidence interval: 0,17-0,5; I² = 73% p<0,05) and 0,34 (95% CI: 0,17-0,51; I² =84% p<0,05), respectively. In one study, normalization of ALT and AST was reported at the 3rd week, and the rest of the studies did not report evolution data. **Conclusion:** The use of TCZ in SARS-CoV-2 infection is associated with elevation of ALT and AST, however, its levels do not meet criteria for drug-induced liver injury and is apparently self-limiting. Further studies are required to confirm the temporal nature of the transaminase elevation associated with TCZ.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, adverse reaction, hepatotoxicity, transaminases.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19, con sus catastróficas consecuencias económicas y para la salud, ha planteado desafíos sin precedentes para la humanidad especialmente para la ciencia, que desencadenó en una carrera contra el tiempo para encontrar tratamientos eficaces. Uno de los logros más importantes ha sido la obtención de vacunas específicas en un tiempo récord; sin embargo, durante la pandemia se han propuesto alrededor de 100 medicamentos, en su mayoría medicamentos reutilizados para esta nueva indicación¹, uno de ellos es tocilizumab (TZC).

TZC es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se utiliza para bloquear la vía de transducción de señales de interleucina 6 (IL-6). TCZ había sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide. TCZ actúa disminuyendo la excesiva respuesta inflamatoria, característico del síndrome de liberación de citocinas o tormenta de citocinas², el cual constituye uno de los aspectos más importantes de la fisiopatología del COVID-19 severo. Las reacciones adversas del TCZ más reportados antes de la pandemia fueron hepatotoxicidad, pancreatitis y fibrosis pulmonar.³ Se ha observado que las formas severas de COVID-19 está asociado con elevación de transaminasas hepáticas⁴; por consiguiente, en los pacientes que reciben TCZ es importante discernir si este fenómeno es causado por la infección o es una reacción adversa (“transaminitis”) inducida por TCZ.

El presente estudio sistemático tiene el objetivo de evaluar el incremento de los niveles de transaminasas hepáticas inducidos por TCZ en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE y Google Scholar, de estudios publicados entre enero 2020

y agosto 2021. Se incluyeron estudios que reportaban datos con niveles de transaminasas hepáticas (aspartato-aminotransferasa o AST y alanino-aminotransferasa o ALT) en pacientes infección por SARS-CoV-2 en tratamiento con TCZ, ya sea en estudios de casos y controles o cuando se median dichos niveles antes y después de terapia en un mismo paciente. La calidad de los artículos fue evaluaron de acuerdo con la escala Newcastle Ottawa (NOS). Se extrajeron datos sobre el diseño del estudio, país, número de pacientes, edad y sexo. Se aplicó un modelo de efectos aleatorios para la construcción del diagrama de árbol, en base a la delta de la media y desviación estándar de los niveles de ALT y AST de los casos y controles, de cada uno de los reportes incluidos, con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

De un total de 269 artículos se seleccionaron 5 estudios de casos y controles para su inclusión, que totalizaron un total de 511 pacientes (Figura 1). Los estudios fueron realizados en Italia^{5,6}, EE. UU de N.A.⁷, China⁸ y Francia⁹ (Tabla 1). La media de edad fue 62,3 + 5,0 años y el 78,8 % fueron varones. La puntuación media del Newcastle Ottawa (NOS) de los estudios incluidos fue 7,8 + 0,4. La dosis utilizada de TCZ fue de 8mg/kg/día. (Tabla 2)

En el diagrama de árbol se observó que delta de la media de variación de ALT y AST fue 0,33 (delta 95% intervalo de confianza: 0,17-0,5; I² =73% p<0,05) y 0.34 (95% IC: 0,17-0,51; I²=84% p<0,05), respectivamente; es decir, se observó elevación significativa de ALT y AST aunque no sobrepasaron el nivel de injuria hepática inducida por medicamentos (*drug-induced liver injury*, DILI), que es ALT>5 veces el límite superior normal (Figura 2). En un estudio se reportó normalización de ALT y AST a la tercera semana, y los estudios restantes no reportaron datos de evolución.



Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

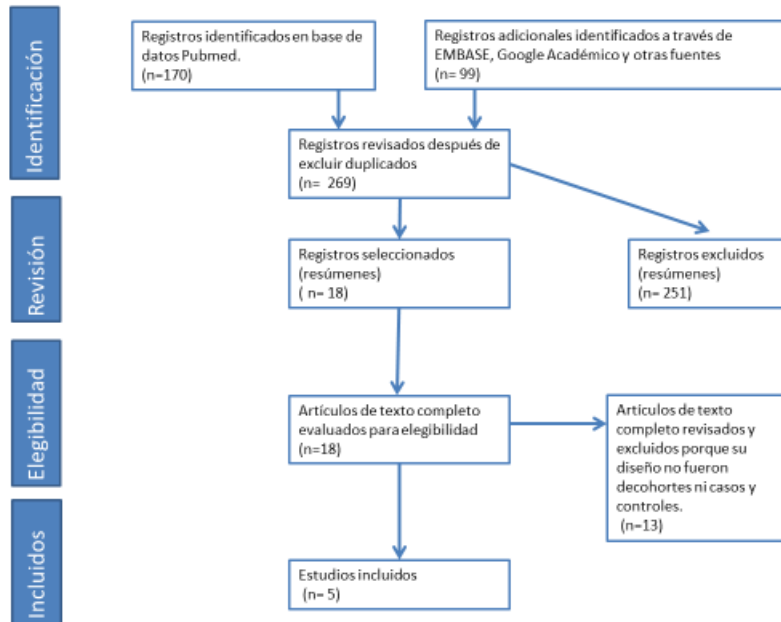


Tabla 1. Elevación de los niveles de transaminasas inducidos por tocilizumab durante el tratamiento para infección severa por SARS-CoV-2: características de los estudios incluidos.

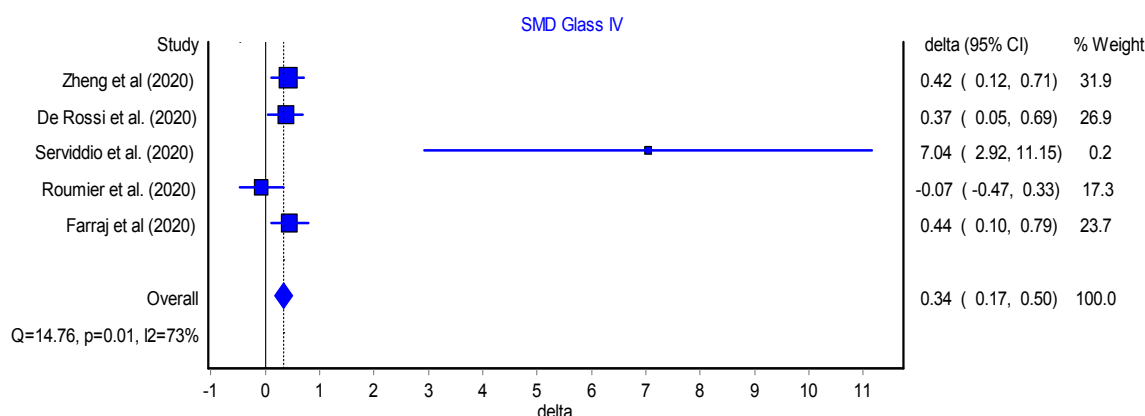
Autores y año de publicación	País	Media edad	Sexo masculino (%)	Tipo de Estudio	NOS	Total de pacientes	Dosis de tocilizumab
Zheng et al (2020)	China	69	62	CC	8	182	400 mg.
De Rossi et al. (2020)	Italia	63	71,1	CC	8	158	400 mg
Serviddio et al. (2020)	Italia	59	99,9	O	8	7	8 mg/kg/day) for 2 consecutive days
Roumier et al. (2020)	Francia	58	82	CC	8	96	8 mg/kg with a maximum of 800 mg per infusion
Farraj et al (2020)	USA	NR	NR	CC	7	69	NR

NOS: Newcastle-Ottawa Scale, NR: no reportado

Table 2. Elevación de los niveles de transaminasas inducidos por tocilizumab durante el tratamiento para infección severa por SARS-CoV-2: niveles de transaminasa en casos y controles.

Autores y año de publicación	aspartato-aminotransferasa o AST				alanino-aminotransferasa o ALT			
	casos		controles		casos		controles	
	n	Concentración media y desviación estándar	n	Concentración (Media y desviación estándar)	n	Concentración (Media y desviación estándar)	n	Concentración (Media y desviación estándar)
Zheng et al (2020)	92	35,3 (57,9)	92	26,6 (14,3)	92	47,6 (87,9)	92	35,3 (29,6)
De Rossi et al (2020)	90	56,7 (38,12)	68	52,7 (37,8)	90	46,9 (35,5)	68	35,4 (31,1)
Serviddio et al. (2020)	7	40,86 (11,77)	7	118,86 (36,49)	7	109 (51,4)	7	39,4 (9,89)
Roumier et al. (2020)	49	59 (63)	47	68 (70)	49	37 (44)	47	40 (45)
Farraj et al (2020)	69	102,94 (102,56)	69	65,56 (49,18)	69	94,14 (128,2)	69	71,73 (50,5)

Figura 2. Diagrama de árbol de la delta de la media de variación de la ALT y AST inducida por tocilizumab en paciente con infección por SARS-CoV-2.



DISCUSIÓN

Nuestro estudio es el primer metaanálisis sobre elevación del nivel de transaminasas inducida por tocilizumab durante el tratamiento para infección severa por SARS-CoV-2, el cual encontró que se presenta con incrementos significativos de ALT y AST, sin embargo, los niveles no alcanzan los criterios establecidos para injuria hepática inducidos por fármacos¹⁰ y parece disminuir después de la tercera semana. Debe notarse que, de acuerdo al diseño del estudio, se incluyó solo estudios de casos y controles; es decir, aquellos estudios donde podía descartarse la posibilidad que el factor de elevación de ALT y AST este asociado a la severidad del COVID-19.

No se han publicado hasta el momento estudios similares con COVID-19 y TCZ; sin embargo, es posible comparar con estudios de DILI asociado a TCZ previos a la pandemia. Cantarelli y col. reportaron la incidencia de hepatotoxicidad de TCZ en un hospital español de tercer nivel, donde encontraron elevación leve ALT (1-3 veces el límite superior normal, LSN), moderada (ALT>3-5 LSN) y severo o DILI (ALT>5 LSN) en 82.4%, 11.8% y 5.9%, respectivamente, de los casos analizados entre el 2009 y 2019.¹¹

Las formas de presentación de la injuria hepática inducida por medicamentos (IHIM o drug-induced liver injury, DILI), puede oscilar desde leve elevación del nivel de transaminasas (“transaminitis” asintomática, hepatitis aguda o crónica hasta insuficiencia hepática aguda o insuficiencia hepática fulminante, definida esta última como una disfunción hepática repentina y potencialmente mortal que conduce a coagulopatía y encefalopatía hepática dentro de las 26 semanas posteriores al inicio de enfermedad.^{12,13}

El estudio de la frecuencia de DILI es importante porque es la principal causa de insuficiencia hepática aguda en el mundo.¹⁴ Los medicamentos que lideran como asociados a DILI son los antibióticos, entre las cuales están amoxicilina-clavulanato, isoniacida/antituberculosos y flucloxacilina.¹² En el contexto de la pandemia del COVID19, además del TCZ, es importante la monitorización de la función

hepática para la prevención de la toxicidad inducida por hidroxiclороquina asociada o no con azitromicina, lopinavir / ritonavir asociado o no con interferón beta, remdesivir, baricitinib, imatinib, darunavir y umifenovir.¹⁵

El presente estudio tiene limitaciones, por el número relativamente escaso de estudios diseñados para detectar las elevaciones del nivel de transaminasas inducidas por TCZ en los pacientes con COVID-19 y diferenciarlos de las alteraciones hepáticas producidas por el mismo virus.

En conclusión, el presente estudio meta-analítico encontró que el uso de TCZ en la infección por SARS-CoV-2 está asociado con elevación de ALT y AST, aunque no cumplen los criterios de injuria hepática inducida por medicamentos y, aparentemente, es autolimitado. Se recomienda más estudios para confirmar la naturaleza temporal de la “transaminitis” asociada al TCZ en los pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ruckmani A, Ilamathi K, Kumar Ra, Kumar PMU. COVID-19: A review of clinical trials and repurposed drugs. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis.* 2021;11:27-40. <https://www.ijnpnd.com/text.asp?2021/11/1/27/303908>
- Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13:1972–88. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1316909>.
- Gatti M, Fusaroli M, Caraceni P, Poluzzi E, De Ponti F, Raschi E. Serious adverse events with tocilizumab: Pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:1533–40. <https://doi.org/10.1111/bcp.14459>.
- Ding Z, Li G, Chen L, Shu C, Song J, Wang W, et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2021;74:1295–302. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.012>.
- De Rossi N, Scarpazza C, Filippini C, Cordioli C, Rasia S, Mancinelli CR, et al. Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100459. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100459>.
- Serviddio G, Villani R, Stallone G, Scioscia G, Foschino-Barbaro MP, Lacedonia D. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:175628482095918. <https://doi.org/10.1177/1756284820959183>.



7. Farraj K, Sheikh S, Imbrie R, Rammohan R, Mustacchia P, Kagolanu D. S1071 Implications of Tocilizumab-based COVID-19 treatment on liver function tests: A one-month retrospective analysis of unprecedented tocilizumab use during the peak of the SARS-CoV-2 pandemic in New York. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:S543–S543. <https://doi.org/10.14309/01.aig.0000706332.92277.80>.
8. Zheng K-L, Xu Y, Guo Y-F, Diao L, Kong X-Y, Wan X-J, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:18878–88. <https://doi.org/10.18632/aging.103988>.
9. Roumier M, Paule R, Vallée A, Rohmer J, Ballester M, Brun A-L, et al. Tocilizumab for severe worsening COVID-19 pneumonia: a Propensity Score Analysis. *J Clin Immunol*. 2021;41:303–14. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00911-6>.
10. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70:1222–61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
11. Cantarelli L, Ramos Santana E, Gutierrez Nicolas F, et al. SPSQ-057 Analysis of the incidence of hepatotoxicity associated with the use of tocilizumab. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2020;27:A176. https://ejhp.bmj.com/content/27/Suppl_1/A176.1
12. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J Hepatol*. 2017;9:491. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i10.491>.
13. Williams R, Schalm SW, O'Grady JG. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342:273–5. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91818-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91818-7).
14. Lewis JH. The art and science of diagnosing and managing drug-induced liver injury in 2015 and beyond. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:2173-2189.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.017>.
15. Olry A, Meunier L, Délire B, Larrey D, Horsmans Y, Le Louët H. Drug-Induced liver injury and COVID-19 infection: The rules remain the same. *Drug Saf*. 2020;43:615–7. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00954-z>.

CORRESPONDENCIA:

Teodoro Julio Oscanoa-Espinoza
tjoscanoae@gmail.com; toscanoae@unmsm.edu.pe

Fecha de recepción: 27-10-2021.

Fecha de aceptación: 24-01-2022.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado por los autores.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES: Teodoro J. Oscanoa: concibió la idea, escribió el manuscrito realizó el análisis estadístico y se encargó de la aprobación de la versión final.

Dante I. Julca, André Lapeyre-Rivera, Andy Jiménez-Pelayo, Jesús Julón-Buitrón, Leonardo Limache-Canaza, Emilia Juárez-Pérez, Joaquín Julca-Alvarado, Richard Londoño-Sullca, Carlos Liñer-Mendoza, Pedro Lavado-Degracia, Luis Lázaro-Ríos: realizaron la búsqueda bibliográfica, síntesis de los datos, análisis estadístico y revisión crítica del estudio. Todos los autores revisaron la versión final y aprobaron el manuscrito.