

<https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4869>

# Síndrome de liberación de citocinas en infección por COVID-19 y administración de tocilizumab como opción terapéutica

## Cytokine release syndrome in infection due to COVID-19 and administration of tocilizumab as therapeutic option.

Mónica Prado-Rodríguez, Yovani Robles-Abarca, Brenda Lizette González-Rocha, Fernando Soler-Delgado, César Manuel Esquivel-Victoria, Suria E Loza-Jalil

### Resumen

La pandemia derivada por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha afectado a más de 200 países, ocasionando cerca de 10 millones de casos confirmados y 508,000 muertes. El espectro de la enfermedad varía desde casos leves de neumonía hasta el estado crítico que puede poner en peligro la vida, en especial en los pacientes que manifiestan el síndrome de liberación de citocinas. Éste se caracteriza por disnea, hipoxemia e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax que en ocasiones requiere ventilación mecánica; en términos clínicos, los pacientes con síndrome de liberación de citocinas pueden cursar con hipotensión, fiebre elevada, estado de choque con requerimiento de vasopresor, daño vascular, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia orgánica múltiple. Entre los parámetros de laboratorio que destacan en los pacientes con síndrome de liberación de citocinas están las citopenias, elevación de citocinas, incremento en las enzimas hepáticas, alteración en los parámetros de coagulación y aumento en la proteína C reactiva. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante antagonista del receptor de IL-6 que se ha prescrito en forma exitosa en pacientes con este síndrome. El enfoque orientado hacia el bloqueo de citocinas para contrarrestar la hiperinflamación observada en COVID-19 representa una oportunidad terapéutica. En esta revisión se proponen algunos criterios para la administración de tocilizumab en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y síndrome de liberación de citocinas.

**PALABRAS CLAVE:** Tocilizumab; síndrome de liberación de citocinas; COVID-19; infección por SARS-CoV-2.

### Abstract

The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2), causing of coronavirus disease 2019 (COVID-19), is resulting in a worldwide pandemic and has affected more than 200 countries, leading in more than 10 million cases with 508,000 confirmed deaths. The disease spectrum is wide from mild symptoms to severe pneumonia, and some critical conditions be able to produce life-threatening complications, particularly in patients with cytokine release syndrome. This is characterized by dyspnea, hypoxemia and bilateral lung infiltrates on chest radiographic imaging, in case of disease progression invasive mechanical ventilation is needed. The clinical presentation includes hypotension, fever, septic shock with vasopressor therapy, endothelial injury, disseminated intravascular coagulation and multi-organic failure. The most relevant paraclinical parameters associated to cytokine release syndrome are cytopenias, elevated levels of inflammatory cytokines, transaminasemia, coagulation abnormalities and increment in C-reactive protein

Servicio de Infectología, UMAE, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

**Recibido:** 26 de agosto 2020

**Aceptado:** 1 de marzo 2021

### Correspondencia

Suria E Loza Jalil  
suria\_loza@yahoo.com

### Este artículo debe citarse como:

Prado-Rodríguez M, Robles-Abarca Y, González-Rocha BL, Soler-Delgado F, Esquivel-Victoria CM, Loza-Jalil SE. Med Int Méx 2022; 38 (4): 877-886.

values. Tocilizumab is a humanized monoclonal antibody against the interleukin-6 receptor (IL-6r), it has been successful administrated in cytokine release syndrome. We propose the blockage with tocilizumab in patients who fulfilled the clinical criteria of cytokine release syndrome based on the literature review as a therapeutic target for COVID-19 infection.

**KEYWORDS:** Tocilizumab; Cytokine release syndrome; COVID-19; SARS-CoV-2.

## EPIDEMIOLOGÍA

En diciembre de 2019 se reportó un brote de un nuevo coronavirus en la provincia de Hubei en China.<sup>1</sup> El nombre oficial de este nuevo coronavirus es síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) por sus similitudes con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-1) informado por primera vez en 2003 y con el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV en 2012), que pertenecen al género betacoronavirus.<sup>1</sup>

La pandemia derivada de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha causado un incremento súbito significativo en las hospitalizaciones por neumonía con insuficiencia orgánica múltiple.<sup>2</sup> La infección por SARS-CoV-2 puede ser asintomática o causar un amplio espectro de síntomas que pueden poner en peligro la vida.<sup>2</sup> Al 1 de julio de 2020 la infección por SARS-CoV-2 ha afectado a más de 200 países, resultando en cerca de 10 millones de casos confirmados y 508,000 muertes.<sup>2</sup>

Esta revisión muestra la evidencia actual del síndrome de liberación de citocinas asociado con la infección por SARS-CoV-2 y la utilidad de tocilizumab en los casos moderados y graves.

## SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS

Las citocinas engloban una amplia categoría de proteínas relativamente pequeñas (< 40 kDa) que son producidas y liberadas con el objetivo final de la señalización celular.<sup>3</sup> Las citocinas se dividen en diferentes categorías que incluyen a las interleucinas, quimiocinas, interferones, factor de necrosis tumoral y factores de crecimiento.<sup>3</sup> Las interleucinas representan el grupo de citocinas liberadas durante procesos infecciosos y aquéllas con propiedades proinflamatorias se han relacionado con activación celular, daño tisular y necrosis.<sup>3</sup>

El síndrome de liberación de citocinas es una respuesta inflamatoria sistémica que se manifiesta clínicamente cuando un gran número de linfocitos T, linfocitos B, células *natural killer*, macrófagos, células dendríticas y monocitos son activados liberando citocinas inflamatorias.<sup>4</sup> La IL-6 es una citocina pleiotrópica que representa el mediador central de la toxicidad en el síndrome de liberación de citocinas, por lo que concentraciones elevadas hacen más factible el inicio de la cascada de señalización proinflamatoria mediada por esta interleucina.<sup>4</sup> Debido a lo anterior, las concentraciones séricas de citocinas (IL-6) pueden utilizarse como biomarcadores para el diagnóstico y potencial estratificación

de la gravedad del síndrome de liberación de citocinas.<sup>4</sup> **Cuadro 1**

El síndrome de liberación de citocinas puede manifestarse desde síntomas leves parecidos a los del resfriado común hasta manifestaciones graves que exceden la respuesta inflamatoria, lo que puede progresar hacia un síndrome de dificultad respiratoria aguda, caracterizado por disnea, hipoxemia e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax que en ocasiones requiere ventilación mecánica.<sup>5</sup> En términos clínicos, los pacientes con síndrome de liberación de citocinas pueden cursar con hipotensión, fiebre elevada, estado de choque con requerimiento de vasopresor, daño vascular, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia orgánica múltiple.<sup>5</sup> Entre los parámetros de laboratorio que destacan en los pacientes con síndrome de liberación de citocinas están las citopenias, elevación de citocinas, incremento en las enzimas hepáticas, alteración en los parámetros de coagulación y aumento en la proteína C reactiva.<sup>5</sup>

### ESTRUCTURA VIRAL

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un nuevo coronavirus que

fue identificado a finales de 2019 como agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).<sup>6</sup> Es un virus ARN de cadena sencilla envuelto que se cree fue transmitido hacia los humanos a través del murciélago o pangolín.<sup>6</sup>

### TRANSMISIÓN

El SARS-CoV-2, al igual que otros coronavirus, se transmite principalmente por vía respiratoria mediante gotitas y posiblemente por la vía fecal-oral, aunque esta última no se ha probado; teniendo un periodo de incubación aproximado de 4 a 5 días antes del inicio de los síntomas y cerca del 97.5% de los pacientes manifiestan síntomas dentro de los 11.5 días de la infección.<sup>7</sup>

Al ingresar a la vía aérea superior mediante la mucosa nasal, el SARS-CoV-2 infecta las células del epitelio alveolar, principalmente a los neumocitos tipo II a través del receptor ACE2 con la posterior destrucción del epitelio celular e incremento de la permeabilidad, permitiendo la liberación del virus.<sup>8</sup> Posteriormente el virus activa la respuesta innata, macrófagos y la liberación de un amplio número de citocinas y quimiocinas, que incluyen la IL-6 para contrarrestar al virus.<sup>8</sup>

**Cuadro 1.** Sistema de clasificación del síndrome de liberación de citocinas

Grado	Toxicidad
1	Síntomas que no ponen en peligro la vida y solo requieren tratamiento sintomático (ejemplo: fiebre, náusea, cefalea, mialgias y malestar general)
2	Síntomas que ameritan intervención moderada Requerimiento de oxígeno < 40% o Hipotensión que responde a líquidos o dosis bajas de un vasopresor o Toxicidad de un órgano grado 2
3	Síntomas que ameritan intervención agresiva Requerimiento de oxígeno ≥ 40% o Hipotensión que requiere dosis altas de un vasopresor o múltiples vasopresores o Toxicidad de un órgano grado 3 o transaminasemia
4	Síntomas que ponen en peligro la vida Requerimiento de ventilación mecánica Toxicidad de un órgano grado 4 (excepto transaminasemia)
5	Muerte

Adaptado de la referencia 4.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda observado en infección por COVID-19 severa conlleva a insuficiencia respiratoria aguda y, aunada a la gran liberación de citocinas por parte del sistema inmunológico en respuesta a la infección viral, infecciones sobreagregadas o ambas pueden culminar en una tormenta de citocinas y síntomas de sepsis ocasionando muerte en el 28% de los casos de COVID-19 fatal.<sup>7</sup> Esta condición de inflamación desproporcionada puede provocar insuficiencia orgánica múltiple, especialmente a nivel cardíaco, hepático y renal.<sup>7</sup>

A nivel pulmonar se han propuesto diferentes patrones de manifestación de la neumonía por COVID-19 con base en la interacción de tres factores importantes: 1) gravedad de la infección, respuesta del huésped, reserva fisiológica y comorbilidades; 2) respuesta ventilatoria del paciente ante la hipoxemia y 3) tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la atención en el hospital.<sup>9</sup> La interacción de estos factores conlleva a la aparición de un espectro de enfermedad con base en dos fenotipos principales: tipo L y tipo H.<sup>9</sup> El fenotipo L se caracteriza por tener menor distensibilidad, tasas de ventilación/perfusión, peso pulmonar y capacidad de reclutamiento, a diferencia del fenotipo H que muestra elevada distensibilidad, cortocircuito de izquierda a derecha, peso pulmonar y gran capacidad de reclutamiento.<sup>9</sup> Lo anterior puede orientar sobre el tipo de maniobras a considerar en pacientes con requerimiento de ventilación mecánica invasiva.

## DIAGNÓSTICO

En el arsenal diagnóstico por imagen están la radiografía de tórax y la tomografía. Es importante considerar que muchos pacientes pueden tener imágenes normales al inicio de la manifestación.<sup>6</sup> En el caso de la radiografía de tórax pueden observarse infiltrados en parche de predominio en la periferia en forma bilateral.<sup>6</sup>

Wong y colaboradores propusieron un índice de severidad radiológica de COVID-19 basado en el *Radiographic Assessment of Lung Edema* (RALE).<sup>10</sup> Esta escala va de 0 a 8 puntos según la extensión radiológica de la afección pulmonar, en donde cada pulmón se puntúa de 0 a 4 con base en el porcentaje de extensión de los infiltrados u opacidades en vidrio deslustrado: menos del 25%: un punto, 25-50%: 2 puntos, 50-75%: 3 puntos y más del 75%: 4 puntos.<sup>10</sup> De esta manera, al obtener la puntuación total (ambos pulmones) puede clasificarse radiológicamente en: normal 0, leve 1-2, moderada 3-6 y severa > 6.<sup>10</sup> En la tomografía computada de tórax los hallazgos pueden ser infiltrados en vidrio deslustrado bilateral, zonas en empedrado y consolidación.<sup>6</sup>

Por tanto, resulta imperativo comprender el fenotipo clínico que permita distinguir entre la fase de respuesta viral y la fase de respuesta inflamatoria del huésped.<sup>11</sup> Siddiqi y colaboradores proponen un sistema de clasificación para la progresión de infección por COVID-19 que consta de tres estadios caracterizados por hallazgos clínicos y respuesta al tratamiento: estadio I (leve) que corresponde a infección temprana con fase de replicación viral; estadio II (moderado) con daño pulmonar con subdivisión (IIa) sin hipoxia y (IIb) con hipoxia; estadio III (grave) que cursa con hiperinflamación sistémica.<sup>11</sup>

La linfocitosis hemofagocítica secundaria (LHH) es un síndrome caracterizado por hipercitocinemia descontrolada acompañada de insuficiencia orgánica múltiple que en adultos con frecuencia es desencadenada por infecciones virales y puede ocurrir en el 3.7 al 4.3% de los pacientes con sepsis; entre las características cardinales de linfocitosis hemofagocítica secundaria se incluyen: fiebre constante, citopenias, hiperferritinemia y afección pulmonar, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda en el 50% de los pacientes.<sup>12</sup>

La infección grave por COVID-19 se asocia con un perfil de citocinas semejante al observado en linfocitosis hemofagocítica secundaria, caracterizado por incremento en interleucinas, factor estimulante de colonias, interferón  $\gamma$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , entre otros, por lo que todos los pacientes con COVID-19 grave deben ser evaluados en busca de hiperinflamación mediante parámetros bioquímicos de laboratorio y el puntaje obtenido del HScore (síndrome hemofagocítico reactivo que se muestra en el Cuadro 2).<sup>12,13</sup>

Un HScore mayor de 169 tiene sensibilidad del 93% y especificidad del 86% para linfocitosis hemofagocítica secundaria (la biopsia de médula ósea no resulta indispensable para el diagnóstico), lo anterior con la finalidad de identificar a los pacientes con tormenta de citocinas en quienes la inmunosupresión, como el bloqueo selectivo de citocinas, podría reducir la mortalidad.<sup>12</sup>

Para evaluar la importancia de las citocinas en condiciones patológicas, es necesario establecer un rango fisiológico de estas moléculas en personas sanas.<sup>14</sup> Kleiner y colaboradores llevaron a cabo un estudio con el objetivo de establecer guías de referencia de la producción de citocinas entre personas sanas con base en diferentes grupos de edad, reportando en general valores menores de 5 pg/mL (por debajo del límite inferior de detección).<sup>14</sup>

Un metanálisis con un total de 9 estudios efectuado en China incluyó 1426 pacientes (mediana de edad: 53  $\pm$  6.4 años, 46% mujeres) con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, definió los casos severos de COVID-19 como aquéllos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (frecuencia respiratoria > 30/min, saturación O<sub>2</sub> < 93%, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg), con necesidad de ingreso a UCI o desenlace fatal.<sup>15</sup>

**Cuadro 2.** HScore de linfocitosis hemofagocítica secundaria mediante parámetros clínicos

	Número de puntos
<b>Temperatura</b>	
< 38.4°C	0
38.4-39.4°C	33
> 39.4°C	49
<b>Visceromegalia</b>	
Ninguna	0
Hepatomegalia o esplenomegalia	23
Ambas	38
<b>Número de citopenias</b>	
Un linaje	0
Dos linajes	24
Tres linajes	34
<b>Triglicéridos (mmol/L)</b>	
< 1.5	0
1.5-4.0	44
> 4.0	64
<b>Fibrinógeno (g/L)</b>	
> 2.5 g/L	0
≤ 2.5 g/L	30
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	
< 2000	0
2000-6000	35
> 6000	50
<b>Lactato deshidrogenasa (U/L)</b>	
< 30	0
≥ 30	19
<b>Hemofagocitosis en biopsia de médula ósea por aspiración</b>	
No	0
Sí	35
<b>Inmunosupresión</b>	
No	0
Sí	18

El Hscore proporciona una probabilidad de linfocitosis hemofagocítica secundaria. Un puntaje de más de 169 tiene sensibilidad del 93% y especificidad del 86%. Encontrar hemofagocitosis en la biopsia de médula ósea por aspiración no es mandatorio para el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica secundaria. Adaptado de la referencia 12.

Se encontró una media de IL-6 en el grupo de casos severos de 56.8 pg/mL (41.4-72.3 pg/mL) en comparación con 17.3 pg/mL (13.5-21.1 pg/mL) en los no severos, con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).<sup>15</sup> Muhammad y colaboradores proponen un punto de corte de más de 55 pg/mL para identificar a los pacientes con riesgo alto de COVID-19 severo y más de 80 pg/mL para aquéllos con riesgo alto de mortalidad.<sup>15</sup> A pesar de que la heterogeneidad metodológica fue considerablemente alta ( $I^2 = 89\%$ ;  $p < 0.00001$ ), se observó que las concentraciones de IL-6 estaban incrementadas significativamente en los pacientes con infección por COVID-19 severa en comparación con los pacientes no severos (diferencia estandarizada de media = 0.71, IC95%: -0.31-1.12,  $p = 0.00005$ ).<sup>16</sup>

Debido a que las manifestaciones clínicas por la infección por COVID-19 cambian rápidamente y los casos severos pueden cursar con insuficiencia orgánica múltiple y muerte, Liu y su grupo condujeron un estudio observacional, retrospectivo en un único centro para determinar si los biomarcadores: IL-6, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) son de utilidad para predecir casos leves y severos (con base en la estratificación de la Comisión Nacional de Salud China 7ª edición) de COVID-19.<sup>17</sup> Se encontró en el análisis multivariado que los pacientes con valores de IL-6  $> 32.1$  pg/mL (HR, 2.375; IC95% 1.058-5.329,  $p < 0.001$ ) y PCR  $> 41.8$  mg/L (HR, 4.394; IC95% 1.924-10.033,  $p < 0.001$ ) fueron más propensos a padecer infección por COVID-19 severa.<sup>17</sup> Por lo que las concentraciones séricas elevadas de IL-6 y PCR pueden utilizarse como factores independientes de predicción de enfermedad severa.<sup>17</sup>

Dong Ji y colaboradores llevaron a cabo un estudio retrospectivo, multicéntrico con el objetivo de evaluar factores de riesgo de progresión de la infección por COVID-19, encontrando en el análisis

multivariado que tener alguna comorbilidad (HR 3.9, IC95% 1.9-7.9;  $p < 0.001$ ), edad mayor de 65 años (HR 3.0, IC95% 1.4-6.0;  $p = 0.006$ ), cuenta de linfocitos  $> 1.0 \times 10^{11}/L$  (HR 3.7, IC95% 1.8-7.8;  $p < 0.001$ ), DHL 250-500 U/L (HR 2.5, IC95% 1.2-5.2) y DHL  $> 500$  U/L (HR 9.8, IC95% 2.8-33.8;  $p < 0.001$ ) son factores de riesgo alto independientes asociados con la progresión de la enfermedad.<sup>18</sup> Con base en estos resultados, los investigadores del estudio establecieron una novedosa escala para la evaluación clínica de los pacientes denominada CALL por sus siglas en inglés (*comorbidity, age, lymphocyte* y *LDH*) como se muestra en el Cuadro 3.<sup>18</sup> El puntaje CALL se clasificó en tres grados de riesgo de acuerdo con las probabilidades de progresión en donde 4-6 puntos implicaron bajo riesgo (clase A), 7-9 puntos riesgo intermedio (clase B) y 10-13 puntos riesgo alto (clase C).<sup>18</sup>

La mayoría de los pacientes con COVID-19 severa cursan con linfopenia, coagulopatía e

**Cuadro 3.** Escala de evaluación CALL

	Puntos
<b>Comorbilidad*</b>	
Sin comorbilidad	1
Con comorbilidad	4
<b>Edad (años)</b>	
$\leq 60$	1
$> 60$	3
<b>Linfocitos (<math>\times 10^9/L</math>)</b>	
$> 1.0$	1
$\leq 1.0$	3
<b>Lactato deshidrogenasa (U/L)</b>	
$\leq 250$	1
250-500	2
$> 500$	3

\* Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, alteraciones cardiovasculares, enfermedad renal crónica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH, cáncer. Adaptado de la referencia 18.

insuficiencia orgánica que puede asociarse con síndrome de liberación de citocinas caracterizada por fiebre sostenida, trombocitopenia, hiperferritinemia y elevación de otros marcadores de inflamación.<sup>19</sup>

Para el 5% de los pacientes que progresan a un síndrome sistémico de hiperinflamación severo, la meta de tratamiento es el control del estado proinflamatorio.<sup>20</sup> A este respecto, se ha propuesto la terapia inmunomoduladora, como los inhibidores de IL-6 y antagonistas de receptor de IL-1, entre otros.<sup>20</sup>

## TOCILIZUMAB

En todo el mundo se están realizando diversos estudios clínicos que evalúan el bloqueo de la señalización de IL-6, asimismo, en un subgrupo de pacientes se han observado beneficios clínicos.<sup>21</sup> Un estudio en China reportó un claro beneficio en 15 de 20 pacientes (75%) tratados con bloqueo de IL-6, lo que ha llevado a que la FDA apruebe la administración de estos fármacos en pacientes con COVID-19 severa.<sup>21</sup>

El enfoque orientado hacia el bloqueo de citocinas para contrarrestar la hiperinflamación observada en COVID-19 representa una oportunidad terapéutica.<sup>22</sup> Tocilizumab, antagonista del receptor de IL-6, se ha prescrito de manera exitosa en pacientes con síndrome de liberación o tormenta de citocinas, incluyendo pacientes con COVID-19.<sup>22</sup>

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante antagonista del receptor de IL-6, que se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm).<sup>23</sup>

Con base en los estudios mencionados proponemos que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 cumplan con la siguiente valoración

para administrar tocilizumab como parte del tratamiento del síndrome de liberación de citocinas.

### Criterios para administración de tocilizumab en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y síndrome de liberación de citocinas

#### Criterios de inclusión

- Infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR o alta sospecha por cuadro clínico, estudios de imagen y de laboratorio compatibles.
- Tiempo de inicio de los síntomas mayor de 7 días.<sup>24,25</sup>
- Afección pulmonar bilateral en radiografía o tomografía (más del 25% de área afectada o progresión mayor del 50% en 24 a 48 h) índice RALE.<sup>10</sup>
- Repercusión clínica: paciente con insuficiencia respiratoria:<sup>26</sup>
  - o frecuencia respiratoria > 30/min, saturación al aire ambiente < 93% o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 300 mmHg.
- Biomarcadores
  - Dímero D > 1 µg/mL (10 veces el valor normal)<sup>24</sup>
  - Ferritina > 1000 ng/mL<sup>27</sup>
  - Linfopenia < 1000 células/dL<sup>18</sup>
  - DHL > 250 U/L<sup>16</sup>
  - Proteína C reactiva elevada (> 50-100 mg/dL)<sup>26</sup>
  - IL-6 > 40 pg/mL<sup>15,28</sup>
- Puntaje NEWs 2 > 5<sup>29</sup>
- Puntaje CALL categoría C > 10 puntos<sup>18</sup>

- Síndrome de liberación de citocinas<sup>12</sup>

#### Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- AST o ALT mayor de 5 veces el límite superior normal (> 200 UI/L)
- Neutropenia < 500 células/ $\mu$ L
- Trombocitopenia < 50,000 células/ $\mu$ L
- Coinfección por virus de hepatitis B
- Coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana.
- Diagnóstico de enfermedad reumática
- Antecedente de administración de terapia inmunomoduladora o anti-rechazo de trasplante de órgano
- Hipersensibilidad al tocilizumab o componentes de la fórmula
- Pacientes con tuberculosis activa o infección bacteriana o fúngica activa no controlada

#### Tocilizumab frasco ampula 200 mg/10 ml (Roactemra®)<sup>30</sup>

- Dosis < 80 kg se administra infusión de 400 mg
- Dosis  $\geq$  80 kg se administra infusión de 600 mg
- Dosis máxima 800 mg
- Preparación: diluir en 100 mL en solución de cloruro de sodio al 0.9%
- Infusión: mínimo una hora

- Si no se produce reducción clínica de los signos y síntomas de CRS después de la primera dosis, pueden administrarse hasta 3 dosis adicionales de tocilizumab. El intervalo entre dosis consecutivas debe ser de al menos 8 horas.

#### Evaluación de la respuesta<sup>31</sup>

- Descenso de las concentraciones de PCR
- Disminución de los infiltrados pulmonares
- Mejoría de la oxigenación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (descenso de requerimiento ventilatorio)
- Alivio de la fiebre

#### Efectos adversos<sup>30,32</sup>

- Infecciones graves: las infecciones graves más comunes incluyen neumonía, infección de las vías urinarias, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana.
- Perforaciones gastrointestinales: las perforaciones gastrointestinales se informaron principalmente como complicaciones de la diverticulitis, incluida la peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fístula y absceso. La mayoría de los pacientes que manifestaron perforaciones gastrointestinales tomaban medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), corticosteroides o metotrexato al mismo tiempo.
- Reacciones a la infusión: el evento reportado con más frecuencia en la dosis de 4 mg/kg y 8 mg/kg durante la infusión fue la hipertensión, mientras que los eventos más frecuentes que ocurrieron dentro

de las 24 horas posteriores a la infusión fueron dolor de cabeza y reacciones cutáneas. Estos eventos no fueron limitantes del tratamiento.

- Anafilaxia: estas reacciones generalmente se observaron durante la segunda a la cuarta infusión de tocilizumab.
- Índices de laboratorio anormales, como trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas y parámetros lipídicos elevados (colesterol total, LDL, triglicéridos).

Además, como parte del abordaje inicial sugerimos solicitar una prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés) o quantiferón a todos los pacientes aptos a la administración de tocilizumab.

## CONCLUSIONES

La actual pandemia ha ejercido gran presión en los sistemas de salud en todo el mundo para la búsqueda de tratamientos eficaces contra la infección por COVID-19. Publicaciones recientes han contribuido a dilucidar las características del SARS-CoV-2 y a comprender los mecanismos de patogenicidad, resaltando el papel que representa la tormenta de citocinas para la progresión de la enfermedad y de cómo la IL-6 resulta esencial para que este síndrome se desarrolle. Tocilizumab tiene la capacidad de bloquear la señalización de la vía de IL-6 y, por consiguiente, podría administrarse como tratamiento de la tormenta de citocinas por COVID-19. Por tanto, la administración de tocilizumab es una opción terapéutica en los casos de COVID-19 severa que están en ventilación mecánica invasiva. El efecto clínico de la administración de tocilizumab en estos pacientes se dará a conocer mediante los resultados de ensayos clínicos que actualmente se están efectuando, aunque en algunos casos reportados en la bibliografía se ha planteado cierto beneficio. Por ello, presentamos una revisión

de la bibliografía del síndrome de liberación de citocinas y proponemos que los pacientes cumplan con los criterios mencionados para que realmente exista un efecto en el desenlace clínico en estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Vijayvargiya P, Esquer Garrigos Z, Castillo Almeida NE, Gurráram PR, Stevens RW, Razonable RR. Treatment considerations for COVID-19: A critical review of the evidence (or lack thereof). *Mayo Clin Proc* 2020; 95 (7): 1454-1466. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.027.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA* 2020; 324 (8): 782-793. Doi. 10.1001/jama.2020.12839.
3. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* 2017; 39 (5): 517-528. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8.
4. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124 (2): 188-195. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
5. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmer HJ, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2018; 6 (1): 56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9.
6. Jamil S, Mark N, Carlos G, Dela Cruz CS, Gross JE, Pasnick S. Diagnosis and management of COVID-19 disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1164/rccm.2020C1>.
7. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.
8. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, et al. Cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55 (5): 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
9. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
10. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology* 2019; 296 (2): E72-E78. doi: 10.1148/radiol.2020201160.
11. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020; 59 (5): 405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sánchez E, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.

- sion. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
13. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368 (6490): 473-474. doi: 10.1126/science.abb8925.
  14. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, et al. Cytokine level in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 434010. doi: 10.1155/2013/434010.
  15. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated Interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92 (11): 2283-2285. doi: 10.1002/jmv.25948.
  16. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect* 2020; 50 (4): 382-383. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.002
  17. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 127: 104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
  18. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (6): 1393-1399. doi: 10.1093/cid/ciaa414.
  19. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2451-2460. DOI: 10.1056/NEJMc2009575
  20. Razonable R, Pennington K, Meehan A, Wilson J, et al. A collaborative multidisciplinary approach to the management of coronavirus disease-19 in the Hospital Setting. *Mayo Clin Proc* 2020; 95 (7): 1467-1481. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.010.
  21. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>.
  22. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich C. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol* 2020; 215: 108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.
  23. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun* 2020; 111: 102452. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
  24. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201 (11): 1372-1379. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
  25. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117 (20): 10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
  26. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal JN, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020; 2 (10): 2042-2049. doi: 10.1002/jmv.25964.
  27. Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (3): 529-532.
  28. Lu X, Wang Y, Chen T, Li Y, et al. Classification of COVID-19 in intensive care patients: towards rational and effective clinical triage. *Medrxiv* 2020.
  29. Liao X. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units-the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med* 2020; 46 (2): 357-360. doi: 10.1007/s00134-020-05954-2.
  30. Información para prescribir RoActemra.
  31. Ortiz-Martinez Y. Tocilizumab: A new opportunity in the possible therapeutic arsenal against COVID-19. *Travel Med Infect Dis* 2020; 37. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101678>.
  32. Zhang S. Rational use of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Clin Drug Invest* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00917-3>.