

## Efectividad terapéutica del tocilizumab en el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con COVID- 19

Daniel Alejandro Denis Piedra<sup>1</sup> , Mónica Jiménez Puentes<sup>1</sup> , David Isla Alfonso<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas "Finlay Albarrán". La Habana, Cuba.

### RESUMEN

**Introducción:** tocilizumab, fue aprobado en el 2017 por la Food and Drugs Administration para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas, por lo que se ha empleado en la terapéutica de pacientes graves por SARS-CoV 2. **Objetivo:** describir la efectividad del tocilizumab en el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con COVID- 19. **Objetivo:** describir la efectividad del tocilizumab en el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con COVID- 19. **Material y Métodos:** se realizó una revisión en el período comprendido entre el 1 de junio al 30 de agosto del 2020 para la cual se empleó la estrategia de búsqueda "coronavirus" OR "COVID-19" OR "SARS-CoV2" AND "tocilizumab" en bases de datos como Pubmed, The Cochrane Library, Medline, LILACS. Se seleccionó un total de 25 referencias bibliográficas. **Desarrollo:** el uso del tocilizumab se asocia con una mejoría tanto clínica, imagenológica y en los hallazgos de laboratorio de los pacientes enfermos con COVID- 19 que desarrollan el síndrome de liberación de citoquinas. **Conclusiones:** muchos pacientes con COVID- 19 han recibido tratamiento concomitante con antibióticos, antivirales e hidroxocloroquina previo a la administración de tocilizumab por lo que se necesitan más investigaciones que determinen la efectividad del tocilizumab sin otra terapia concomitante.

**Palabras clave:** COVID- 19; Coronavirus; SARS-CoV 2; Tocilizumab

En diciembre de 2019, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés) provocada por el virus del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fue identificado en Wuhan, China por primera vez. Los pacientes enfermos pueden desarrollar complicaciones como el síndrome de liberación de citoquinas (SCR o CRS), síndrome de dificultad respiratoria, seguido de shock séptico, trastornos de perfusión tisular e incluso fallo multiorgánico<sup>1,2</sup>.

Los casos de SRC de bajo grado o leves pueden presentarse como fiebre y síntomas similares a los de la gripe y se tratan sintomáticamente; sin embargo, el SRC grave (grado 3 o 4) requiere hospitaliza-

ción y tratamiento inmediato<sup>3</sup>. En un estudio, el nivel de interleucina 6 se observó 10 veces superior en pacientes con COVID-19 en estado crítico, lo cual sugiere que las antiterapias dirigidas a citoquinas podrían ser beneficiosas para los pacientes con COVID-19 grave<sup>4</sup>.

Tocilizumab, se emplea para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios como artritis reumatoide refractaria, artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA) y la arteritis de células gigantes. Ha sido aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) desde el 2017 para el tratamiento del SCR<sup>1,5</sup>. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige selectivamente al receptor de interleucina-6 y reduce de los marcadores de inflamación<sup>4,5</sup>. No se recomiendan más de 800 mg por dosis en pacientes con SRC. Puede ser administrado por vía intravenosa; su goteo por ésta vía debe mantenerse por más de una hora. Si no existe mejoría clínica, se pueden administrar hasta tres dosis adicionales de tocilizumab. Se administra en dosis de 4–8 mg/kg<sup>1,6,7,8</sup>. Debe utilizarse con precaución en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 100 x 100 000/L, y no se recomienda para pacientes con conteo de plaquetas menor de 50 x 100 000/ L. Se debe tener cuidado al iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes cuyas cifras de aspartato aminotransferasa (ALT) o alanina aminotransferasa (AST) se elevan por encima del límite superior y para pacientes con ALT o AST elevadas 5 veces por encima del límite superior no se recomienda su uso<sup>1,9,10,11</sup>.

OPEN ACCESS

Correspondencia a: Daniel Alejandro Denis Piedra. Correo electrónico: [alejan-drodenis@gmail.com](mailto:alejan-drodenis@gmail.com)

**Publicado:** 15/03/2021

**Recibido:** 23/09/2020; **Aceptado:** 30/09/2020

### Como citar este artículo:

Denis Piedra DA, Jiménez Puentes M, Isla Alfonso D. Efectividad terapéutica del tocilizumab en el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con COVID- 19. 16 de Abril [Internet]. 2021 [fecha de citación]; 60 (259): e1026. Disponible en: [http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16\\_04/article/view/1026](http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1026)

### Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Algunos autores recomiendan su uso en pacientes graves con COVID-19 y con valores de IL-6 elevados significativamente<sup>12,13,14,15</sup>. Sin embargo, si bien algunos estudios describen la mejora clínica y radiológica de pacientes debido a la neumonía relacionada con COVID-19, otros no observaron el efecto beneficioso del tocilizumab en dichos pacientes<sup>16,17,18</sup>.

Se trazó como objetivo describir la eficacia del tocilizumab en el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con COVID-19.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed, LILACS, Cochrane Library y Medline de artículos publicados sobre la eficacia terapéutica del tocilizumab en el síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con COVID-19 desde 1 de junio hasta el 30 de agosto de 2020. Se emplearon los términos COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, y tocilizumab y sus traducciones en inglés: Coronavirus disease 2019 y Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Se utilizó la estrategia de búsqueda "coronavirus" OR "COVID-19" OR "SARS-CoV2" AND "tocilizumab" obteniéndose un total de 47 artículos. Fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios de selección: texto completo, no posible sesgo en sus métodos, metaanálisis, artículos originales y se excluyeron cartas al editor. Se descartaron 11 manuscritos que no cumplían con los criterios de selección, no se ajustaban al tema de revisión, se encontraban duplicados o presentaban demasiadas limitaciones. La muestra final quedó conformada por 25 artículos que constituyen la bibliografía de la presente investigación.

## DESARROLLO

Hasta la fecha, se han iniciado varios ensayos clínicos independientes a nivel mundial para explorar la eficacia y la seguridad del tocilizumab para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con COVID-19<sup>19,20,21,22,23,24</sup>.

En el estudio de Zhang et al.<sup>1,14</sup> de los pacientes incluidos tuvieron lesiones difusas en ambos campos pulmonares antes del tratamiento con tocilizumab, y 11 de ellos presentaban fiebre persistente. Después del tratamiento con el nuevo régimen de tocilizumab combinado con la terapia convencional, la temperatura corporal de los 11 pacientes con fiebre regresó a la normalidad en un plazo de 24 horas. La tomografía computarizada mostró mejoría de las lesiones pulmonares de los 14 pacientes.

Sin embargo, no se puede afirmar que la mejoría clínica de dichos pacientes se deba solo a la administración de tocilizumab, pues todos estos pacientes que llegaron a desarrollar complicaciones, al ini-

cio fueron tratados con el tratamiento convencional, lo cual constituye una limitación de dicho ensayo; al no poder demostrar con total seguridad la eficacia terapéutica del tocilizumab.

Whang et al.<sup>3</sup> en un análisis de datos de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19 analizó en los pacientes el recuento de neutrófilos, los niveles de dímero D, urea en sangre y los niveles de creatinina, los cuales se mostraron elevados, mientras que el recuento de linfocitos estaba disminuido. Numerosas citoquinas (IL-6, IL-10, IL-2 y Factor de necrosis tumoral [TNF] y el interferón [IFN]) estaban aumentadas de forma significativa, y señaló que los altos niveles de IL-6 y otras citoquinas in vivo fueron los principales causantes de la tormenta de citoquinas en dichos pacientes. Estos datos coincidieron con los obtenidos por Jing et al.<sup>4</sup> que, en su estudio analizó los subconjuntos de linfocitos y citoquinas en sangre periférica de 40 pacientes con COVID-19, y encontró que el recuento de células T estaba disminuido y los niveles de citoquinas aumentados.

En un estudio clínico realizado por el equipo de investigación de la Universidad de Ciencia y Tecnología de China. Los pacientes diagnosticados como graves o críticos recibieron tocilizumab además de la terapia de rutina<sup>1</sup>. En unos pocos días, la fiebre volvió a la normalidad y todos los demás síntomas mejoraron notablemente. Del total de individuos incluidos en el estudio, 15 (75 %) habían mejorado su saturación de oxígeno, mientras que un paciente ya no necesitaba oxigenoterapia. Las tomografías computarizadas manifestaron que las lesiones pulmonares en 19 (90,5 %) mejoraron considerablemente. El porcentaje de linfocitos en sangre periférica, que disminuyó en el 85 % de los individuos (17/20) antes del tratamiento, volvió a la normalidad en el 52,6 % (10/19) el primer día después del tratamiento. La proteína C reactiva que inicialmente estaba anormalmente alta, disminuyó significativamente en el 84,2 % de los pacientes (16/19). No se observaron reacciones adversas. Diecinueve personas (90,5 %) fueron dadas de alta en aproximadamente 13,5 días después del tratamiento con tocilizumab y la terapia de rutina. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Whang et al.<sup>3</sup> y Jing et al.<sup>4</sup> en sus respectivos estudios.

Una limitante para estos estudios es que los hallazgos de laboratorio en un paciente con COVID-19 no están necesariamente correlacionados con el estado clínico del paciente, pues no se ha podido demostrar que el regreso a parámetros normales de los reactantes en fase aguda sea pronóstico certero de mejoría clínica, al igual que a veces se pueden obtener niveles elevados de ferritina aunque el paciente aun no presente manifestaciones clínicas graves<sup>25</sup>. Lo mismo sucede con los estudios imagenológicos, pues las lesiones radiológicas no van al

unísono con las manifestaciones clínicas, algunas pueden tardar en aparecer y luego en desaparecer y otras quedan permanentemente a pesar de que el paciente ya no presente signos y síntomas de la enfermedad causal.

Mastroianni et al.<sup>5</sup> incluyó en su estudio a 12 pacientes de los cuales dos tenían CRS de grado 1, cinco con CRS de grado 2 y cinco tenían CRS de grado 3. Todos los pacientes recibieron tocilizumab por vía subcutánea. Se observó una reducción rápida y sostenida de los marcadores de inflamación, proteína C reactiva, fibrinógeno, lactato deshidrogenasa, dímero D, ferritina sérica, procalcitonina, y los niveles de IL-6; y todos los pacientes mostraron una mejoría imagenológica en la tomografía computarizada de tórax. Ninguno de los pacientes observados en dicho estudio experimentó eventos adversos atribuibles al tratamiento con tocilizumab.

En una cohorte, Kewana et al.<sup>6</sup> analizó retrospectivamente a todos los pacientes que fueron diagnosticados con COVID-19 por medio de la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (PCR). Al ingresar, todos los pacientes con COVID-19 se iniciaron tratamiento con hidroxiquina con una dosis de carga de 400 mg dos veces al día seguida de 200 mg dos veces al día durante cinco días adicionales y azitromicina 500 mg por día durante cinco días. El tocilizumab se administró a pacientes con COVID-19 en presencia de hipoxia, infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, biomarcadores inflamatorios aumentados (proteína C reactiva >3 g/dl o ferritina >400 ng/ml), empeoramiento de las manifestaciones clínicas, y sin presencia de contraindicaciones tales como trombocitopenia y elevación de las transaminasas hepáticas cinco veces por encima de su valor normal. Se observó una tendencia a la disminución en la proteína C reactiva y la ferritina y una tendencia al aumento en el recuento de linfocitos. Entre los pacientes intubados, que fueron tratados con tocilizumab se obtuvo un tiempo medio de 5 días para alcanzar la mejoría clínica a pesar del uso concomitante de esteroides sistémicos y combinación de hidroxiquina y azitromicina. Sin embargo, no está claro todavía si las tendencias a la disminución de los reactivos de fase aguda se correlacionan con la mejora clínica, pero en éste estudio se demostró una mejor evolución de los pacientes que fueron tratados con tocilizumab con respecto a aquellos que sólo recibieron el tratamiento de rutina.

Toniati et al.<sup>7</sup> incluyó a 100 pacientes con COVID-19 que fueron tratados con tocilizumab se observó una mejoría en la oxigenación en 32 (74%) de 43 pacientes que estaban en ventilación invasiva y 37 (65%) de 57 pacientes que estaban en ventilación no invasiva.

Sin embargo, Colaneri et al.<sup>8</sup> en un estudio de casos y controles, donde 21 pacientes diagnosticados con COVID-19 recibieron tratamiento con tocilizumab, tuvieron tendencia a la admisión en la unidad de cuidados intensivos y una mortalidad en 7 días en comparación a los tratados con una combinación de hidroxiquina y azitromicina. Estos resultados pudieran ser debido a la edad de los pacientes a los cuáles se les administró el fármaco (mayores de 65 años), la presencia de comorbilidades, principalmente enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica; la presencia de elevación de transaminasas hepáticas y cifras de plaquetas que oscilaban entre 50 – 100 x 100 000/L.

Por el contrario, otro estudio en Italia realizado por Capra et al.<sup>9</sup> notificó un beneficio en la supervivencia significativamente mayor entre 62 pacientes con COVID-19 tratados con tocilizumab en comparación con 23 pacientes tratados con una combinación de hidroxiquina, lopinavir y ritonavir.

Xu et al.<sup>10</sup> en un estudio de 21 pacientes con diagnóstico de COVID-19 que mejoraron tras siete días de tratamiento intravenoso de tocilizumab, la necesidad de oxigenoterapia se redujo en 15 de 20 (75%) pacientes evaluados, y un paciente no requirió oxigenoterapia; además, las tomografías computarizadas revelaron que la opacidad de la lesión pulmonar había disminuido en 19 pacientes (90%). Todos los pacientes recibieron lopinavir y metilprednisolona antes de tocilizumab. El 90% de los pacientes que formaron parte del estudio fueron dados de alta diez días después del tratamiento con tocilizumab. Sin embargo, en este estudio descriptivo la muestra de pacientes incluidos es pequeña.

En una cohorte, realizado por Remy et al.<sup>11</sup> donde 158 pacientes de los cuales 90 pacientes fueron tratados con tocilizumab se observó siete muertes en el grupo de pacientes tratados con tocilizumab (7 de 90 pacientes, 7,7%, edad media 74 años) mientras que 34 muertes se produjeron en el grupo de pacientes con tratamiento estándar (34 de 68 pacientes, 50%, edad media 78). Los resultados de las pruebas de laboratorio se compararon antes de la administración de tocilizumab y 5 días después de su administración en 81 pacientes (7 fallecieron y 2 recibieron un seguimiento inferior a 5 días). Se observó una disminución en la frecuencia cardíaca (de 90,5 al inicio a 73 latidos por minuto en el seguimiento), en temperatura corporal (desde 37,5 a 36 oC) y en proteína C reactiva (de 108 a 22 mg/L) los cuales fueron asociados a una mejoría clínica. Lo más importante en este estudio fue que se encontró que el riesgo de muerte en pacientes tratados con tocilizumab es un 94% inferior al de los pacientes tratados únicamente con terapia estándar.

El efecto del tocilizumab en los índices inflamatorio se observa rápidamente y no depende de vía de administración. Está demostrado que la administración de tocilizumab en bajas dosis es segura, ya que no hay riesgo de infecciones relacionadas al tratamiento tales como como la aspergilosis broncopulmonar<sup>12</sup>.

Cortegiani et al.<sup>13</sup> en un estudio observacional examinó si el tocilizumab tiene algún efecto en pacientes con COVID-19. Se encontró que por cada día adicional de retraso desde la admisión a la administración de tocilizumab, las probabilidades de recibir ventilación mecánica aumentó de forma independiente en un 21 %.

Campochiaro et al.<sup>14</sup> planteó que, del total de pacientes incluidos, tres usaron respirador. De ellos, un paciente fue retirado del respirador no invasivo el primer día después de la administración de tocilizumab, un paciente fue extubado y recuperó la conciencia en el quinto día y el otro el undécimo día. Se observó normalización de los linfocitos y reactantes en fase aguda con normalización de los niveles de IL-6, lo cual coincide con los resultados obtenidos en los estudios mencionados anteriormente. Todos los pacientes del estudio, fueron dados de alta, incluidos los críticos.

De Rossia et al.<sup>15</sup> en su estudio incluyó un total de 65 pacientes con neumonía grave por COVID-19 de los cuales 32 fueron tratados con tocilizumab, mientras que 33 sólo recibieron el estándar institucional de atención (hidroxicloroquina y azitromicina). Los pacientes tratados con tocilizumab fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos e intubados dentro en las primeras 24 horas después la primera perfusión; recibieron una segunda dosis en su estancia en la unidad de cuidados intensivos, y fueron extubados y dados de alta después de un tiempo medio de 8,5 días. Se registraron acontecimientos adversos graves en 8 (25%) pacientes de los tratados con tocilizumab dados por: infecciones bacterianas, bacteriemia, aumento transitorio de transaminasas (AST o ALT).

Zhang X et al.<sup>17</sup> reportó un caso de un paciente que adquirió la enfermedad por coronavirus 2019 y además tenía como comorbilidad mieloma múltiple, enfermedad neoplásica que predispone a infecciones respiratorias y genitourinarias. El día 9 de hospitalización (día 24 de la enfermedad), el paciente recibió 8 mg/kg de tocilizumab, administrado por vía intravenosa, una sola vez. Después de su administración, a los 10 días, el nivel de IL-6 disminuyó gradualmente (de 121,59 a 20,81 pg/mL), luego aumentó rápidamente hasta el pico (317,38 pg/ml), y luego volvió a disminuir (117,10 pg/ml); el rebote transitorio del nivel IL-6 podría atribuirse a la recuperación de las células T normales. El paciente fue dado de alta.

El principal riesgo con respecto al tratamiento con tocilizumab es la presencia de infecciones graves por gérmenes oportunistas, principalmente asper-

gilosis broncopulmonar y candidemia por un fenómeno inmunosupresor cuando se administra en altas dosis<sup>16,18</sup>. Se describen múltiples reacciones adversas al uso del fármaco, tales como el aumento de transaminasas, reacciones vinculadas al tracto digestivo como aftas bucales, diarrea, gastritis, diverticulitis intestinal; las reacciones de hipersensibilidad sobre todo la anafilaxia, trombocitopenia, leucopenia con neutropenia, cefaleas, conjuntivitis<sup>19,20</sup>.

Se hace necesario seguir profundizando en el estudio de la eficacia del tocilizumab que no solo se emplea en pacientes con COVID-19 sino en otras enfermedades autoinmunitarias antes mencionadas y también en pacientes oncológicos que desarrollan síndrome de liberación de citoquinas como complicación de la inmunoterapia de células T o "inmunoterapia celular adoptiva"<sup>21,22</sup>. Por esto sería útil la realización de futuras investigaciones donde se evalúe el tratamiento con tocilizumab sin terapias concomitantes; al igual que las reacciones adversas vinculadas al uso del medicamento.

## CONCLUSIONES

El tocilizumab se ha empleado por muchos países del mundo para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con enfermedad grave por coronavirus. Se han obtenido muy buenos resultados con su uso pues se asocia a mejoría clínica y en los hallazgos de laboratorio de los pacientes. La principal preocupación con el uso del tocilizumab es la aparición de infecciones oportunistas principalmente la aspergilosis broncopulmonar y la candidemia. Muchos pacientes en los diferentes estudios analizados, han recibido tratamiento concomitante con antibióticos, antivirales e hidroxicloroquina bajo la sospecha o diagnóstico de COVID-19 previo a la administración de tocilizumab. Por lo tanto, la mejoría en estos pacientes no es posible atribuirla sólo al efecto del medicamento. Por ello, se necesitan más investigaciones que determinen la efectividad del tocilizumab sin otra terapia concomitante.

## AUTORÍA

DADP: conceptualización; curación de datos; metodología; administración del proyecto; supervisión; redacción – borrador original.

MJP: curación de datos; análisis formal; redacción – borrador original.

DIA: curación de datos; redacción – revisión y edición.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente revisión bibliográfica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang S, Li L, Shen A, Yongwu C, Zhigang Q. Rational. Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clinical Drug Investigation*. [Internet] 2020 [citado 10 jun 2020]; 56:33–39. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00917-3>.
2. Xu J, Cai L, Shen Y. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue XueBao (YiXueBan)*. [Internet]. 2020 [citado 25 agosto 2020]; 46:23–30. Disponible en: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/33.1248.R.20200222.1417.002.html>.
3. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2019. [Internet] 2020 [citado 25 agosto 2020]; 72:30–39. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
4. Jing L, Li S, Liu J. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *MedRxiv*. [Internet] 2020 (citado 20 agosto 2020); 80:43–49. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.16.20023671>.
5. Mastroianni A, Grecoa S, Apuzoa G, Salvatore De Santis, Oriolo C, Zanolini A, et al. Subcutaneous tocilizumab treatment in patients with severe COVID-19 related cytokine release syndrome: An observational cohort study. *E Clinical Medicine*. [Internet]. 2020 [citado 10 jun 2020]; 24:105–115. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100410>.
6. Kewana T, Covuta F, Mohammed J, AlJaghbeer, Lori R, Gopalakrishna, et al. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID19: A retrospective cohort study. *E Clinical Medicine*. [Internet] 2020 [citado 10 jun 2020]; 65:38–49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100418>.
7. Toniati P, Piva S, Cattalini M. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia. *Autoimmun Rev*. [Internet] 2020 [citado 25 agosto 2020]; 45:35–47. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.autrev.2020.102568>.
8. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P. Tocilizumab for treatment of severe COVID-19 patients: preliminary results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms* [Internet] 2020 [citado 25 agosto 2020]; 83:24–29. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/microorganisms8050695>.
9. Capra R, Rossi ND, Mattioli F. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med* [Internet] 2020 [citado 25 agosto 2020]; 73:34–47. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.009>.
10. Xu X, Han M, Li T. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci* [Internet] 2020 [citado 25 agosto 2020]; 117:10970–5. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.autrev.2020.102568>.
11. Remy KE, Bracknridge SC, Francois B. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Resp Med*. [Internet] 2020 [citado 15 julio 2020]. In press. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100410>.
12. Le RQ, Li L, Yuan W. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell Induced Severe or Life Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist* 2018 [citado 25 agosto 2020]; 23(8):943–947. Disponible en: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.20180028>.
13. Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, Granone V, Protti A, Gregoret C, et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. *Pulmonology*. [citado 25 junio 2020]; 67: 40–47. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.07.003>.
14. Campochiaro C, Della-Torrea E, Cavallia G, Giacomo De Luca, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *European Journal of Internal Medicine*. [Internet] 2020 [citado 10 julio 2020]; 76: 43–49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.021>.
15. De Rossia N, Scarpazzab C, Filippinia 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. *E Clinical Medicine*. [Internet]. 2020 [citado 10 julio 2020]; 100459: 158–165. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100459>.
16. Zhang Y, Zhong Y, Pan L. Treat 2019 novel coronavirus (COVID-19) with IL-6 inhibitor: are we already that far. *Drug Discov Ther*. [Internet]. 2020 [citado 20 julio 2020]; 14:100–102. Disponible en: <http://doi.org/10.5582/ddt.2020.03006>.
17. Zhang X, Song K, Tong F. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Bloodadvances*. [citado 15 julio 2020]; 4: 7–15. Disponible en: <http://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001907>.
18. Alzgharia SK, Valerie S. Acuñaab. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Sys-

tematic Review. Journal of Clinical Virology. [Internet] 2020 [citado 18 julio 2020]; 127: 104-120. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104380>.

19. Xua X, Hanb M, Lia T, Sun W, Wanga D, Binqing F, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. PNAS. [Internet] 2020 [citado 10 jun 2020]; 117: 20-28. Disponible en: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2005615117](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2005615117).

20. Xu Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir. Med. [Internet] 2020 [citado 10 julio 2020]; 8: 420-422. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)

21. Jones SA, Scheller J, John SR. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. J. Clin. Invest. [Internet] 2011 [citado 10 julio 2020]; 121: 3375-3383. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21881215>

22. Gabay C. ADACTA Study Investigators, Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet. [Internet] 2013 [citado 10 julio 2020]; 381: 1541-1550. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23515142>

23. Zhang JW, Hu X, Jin PF. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 and the drug therapy. Zhongguo Yao Xue

Za Zhi. [Internet] 2020 [citado 10 julio 2020]; 271: 1441-1450. Disponible en: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20200225.1052.002.html>.

24. Zhang YL, Jiang CY. Cytokine storm in ARDS. Sheng Ming Ke Xue. [Internet] 2015 [citado 10 julio 2020]; 5:554-557. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194613>

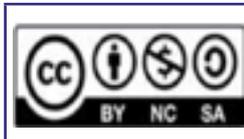
25. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. [Internet] 2020 [citado 10 julio 2020]; 381:1674-1687. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).

## Therapeutic effectiveness of tocilizumab in the treatment of cytokine release syndrome in patients with COVID-19

### ABSTRACT

**Introduction:** tocilizumab, was approved in 2017 by the Food and Drugs Administration for the treatment of cytokine release syndrome, therefore it has been used in the treatment of severe patients due to SARS-CoV 2. **Objective:** to describe the effectiveness of tocilizumab in the treatment of cytokine release syndrome in patients with COVID-19. **Material and Method:** a review was carried out in the period from June 1 to August 30, 2020 for which the search strategy "coronavirus" was used. "COVID-19" OR "SARS-CoV2" AND "tocilizumab" in databases such as Pubmed, The Cochrane Library, Medline, LILACS. A total of 25 bibliographic references were selected. **Development:** the use of tocilizumab is associated with an improvement in both clinical, imaging and laboratory findings in patients with COVID-19 who develop cytokine release syndrome. **Conclusions:** many patients with COVID-19 have received concomitant treatment with antibiotics, antivirals and hydroxychloroquine prior to the administration of tocilizumab, so more research is needed to determine the effectiveness of tocilizumab without other concomitant therapy.

**Keywords:** COVID-19; coronavirus; SARS-CoV 2; tocilizumab



Este artículo de Revista 16 de Abril está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Revista 16 de Abril.