



GUIAS PARA EL MANEJO DEL SINDROME DE LIBERACION DE CITOQUINAS EN PACIENTES INFECTADOS CON COVID-19

Desde la década de 1960, los coronavirus humanos endémicos a nivel mundial se han identificado como causas frecuentes de infecciones respiratorias como el resfriado común. A partir de diciembre de 2019, un nuevo coronavirus denominado coronavirus 2 responsable del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) e identificado en Wuhan, China ha arropado el mundo, causando la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). Se han reportado más de un millón de casos en todo el mundo con una mortalidad de aproximadamente 3-7%¹. Se ha identificado que el grupo de pacientes con mayor riesgo de muerte por COVID-19 son aquellos mayores de 70 años y aquellos que están en tratamiento de quimioterapia o inmunosupresión. Sin embargo, también se han reportado muertes en pacientes jóvenes, es especial aquellos que desarrollan fallo respiratorio y pulmonía.

El síndrome de liberación de citoquinas, también denominado como “tormenta de citoquinas” o “**CRS**” por sus siglas en ingles (**Cytokine Release Syndrome**), es una constelación de síntomas inflamatorios causados por la activación de las células T y la posterior liberación de citoquinas, así como el reclutamiento y activación de otras células inmunes². El CRS generalmente se manifiesta con síntomas constitucionales, como fiebre, malestar general, anorexia y mialgias; sin embargo, puede afectar a cualquier sistema de órganos, incluyendo el cardiovascular, respiratorio, tegumentario, gastrointestinal, hepático, renal, hematológico y nervioso. El CRS es la toxicidad más común asociada con la terapia de células CAR-T (chimeric antigen receptor T-cells). Este síndrome también se ha asociado a trasplante de progenitores hematopoyéticos del tipo haploidentico y otras inmunoterapias para el tratamiento malignidades hematológicas, como las molecular BiTE (bi-specific T-cell engagers). El objetivo en le manejo de CRS es prevenir el daño severo a múltiples órganos, lo que puede amenazar la vida.

La linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH) es un síndrome hiper-inflamatorio poco reconocido que se caracteriza por un aumento fulminante y fatal de citoquinas con fallo de múltiples órganos que puede ser desencadenado por infecciones virales en adultos y tiene un cuadro clínico similar a CRS. Resultados de investigaciones clínicas recientes indican que los pacientes de COVID-19 con una condición mas critica desarrollan un cuadro de inflamación severa asociado a una respuesta inmune excesiva en contra del virus que trae como consecuencia una fuerte reacción inflamatoria y producción excesiva de citoquinas, que incluyen factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), ferritina e interleucina 6 (IL-6)³. Este síndrome ha sido asociado con una mayor morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, el reconocimiento y tratamiento de CRS se ha convertido en una parte importante del manejo de pacientes con COVID-19 mas severos. A pesar de que la mayoría de los esfuerzos de investigación se han centrado en el desarrollo de nuevas terapias, incluyendo antivirales y vacunas, también hay una necesidad urgente de la identificación y tratamiento efectivo de los pacientes de COVID-19 que desarrollan CRS. Actualmente se esta recomendando e investigando la utilización de terapias existentes aprobadas y con perfiles de toxicidad seguros para poder abordar la necesidad inmediata de reducir el aumento en mortalidad asociado a esta complicación.

Además de la utilización de corticosteroides para le prevención y tratamiento de CRS, continúa emergiendo evidencia para el uso de tocilizumab⁴, un antagonista del receptor de IL-6 aprobado por la FDA para el manejo de artritis reumatoide y CRS asociado a inmunoterapias (como CAR-T y BiTE). Recientemente la FDA aprobó un ensayo clínico fase III para evaluar la seguridad y eficacia de tocilizumab en pacientes adultos hospitalizados con pulmonía grave por COVID-19. Mientras tanto, tocilizumab se considera una terapia experimental en el contexto del tratamiento de CRS por COVID-19. Su uso compasivo solo debe

ser considerado en pacientes con un estado crítico y enfermedad por COVID-19 grave que cumplan unos criterios específicos de severidad de CRS⁵. Los mismos han sido establecidos para manejo de CRS asociado a terapia celular, pero son aplicables a otras situaciones. Se recomienda que cada hospital tenga un miembro de la facultad designado con experiencia (hematólogo oncólogo, reumatólogo, o inmunólogo) para asesorar en la elegibilidad, prescripción, administración y monitoreo de tocilizumab.

IDENTIFICACION TEMPRANA Y MONITOREO DE CRS:

- 1) Se recomienda el monitoreo en serie de los siguientes parámetros (niveles en aumento pueden ser indicativos de CRS)³:
 - a. Conteo de células de sangre
 - b. Ferritina
 - c. Proteína C-reactiva
 - d. Fibrinógeno
 - e. Dímeros-D
- 2) La evaluación y el seguimiento en serie de los marcadores pro-inflamatorios, incluida la IL-6 (si está disponible), pueden respaldar el diagnóstico de CRS.
- 3) Pro-calcitonina si está disponible, para ayudar a descartar una infección bacteriana sobreimpuesta.
- 4) Los pacientes con CRS grave o potencialmente mortal con frecuencia tienen citopenias o elevación de transaminasas hepáticas (ALT o AST) asociados.

SIGNOS O SINTOMAS DE TOXICIDAD A ORGANOS EN CRS:

Cardiaco	taquicardia, arritmias, bloqueo cardiaco, disminución en función (EF)
Respiratorio	taquipnea, efusiones pleurales, edema pulmonar
Gastrointestinal	nausea, vomito, diarrea
Hepático	elevación de AST, ALT o bilirrubina
Renal	fallo renal agudo (aumento en creatinina serica), disminución producción de orina
Piel	erupción (menos común)
Coagulopatía	Coagulación intravascular diseminada o DIC (menos común)

⁶ Grading of organ toxicities is performed according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

GRADACION DE CRS:

Evaluar diariamente y en cualquier momento cambie la condición del paciente¹.

Signo / Síntoma de CRS	CRS Grado 1 ₂	CRS Grado 2 ₃	CRS Grado 3 ₃	CRS Grado 4 ₃
<i>Vital Signs</i>				
Temperatura ≥ 38°C	Si	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
SBP < 90 mmHg	No	Respuesta a fluidos IV	Requiere alta dosis o múltiples vasopresores	Amenaza con la vida
Requiere Oxigeno para	No	FiO ₂ < 40%	FiO ₂ ≥ 40%	Requiere

mantener saturación de O ₂ >90%				ventilación mecánica
Toxicidad a Organo				
Ver Tabla 1 arriba ⁴	Grado 1	Grado 2	Grado 3 or Transaminitis grado 4	Grado 4 excepto transaminitis grado 4

¹ Adapted from Lee DW, et al. Blood. 2014;124:188-95. Neelapu S, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2017 Sep 19. [Epub ahead of print]

² Grade 1 CRS may manifest as fever and/or grade 1 organ toxicity

³ For Grades 2, 3, or 4 CRS, any one of the criteria other than temperature is sufficient

⁴ Grading of organ toxicities is performed according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03

MANEJO DE CRS:

Grado CRS	Sign or Symptom	Management
Grado 1	Fiebre o Toxicidad a órgano grado 1	<ul style="list-style-type: none"> • Manejo sintomático de síntomas constitucionales y toxicidad a órganos • Acetaminofén y medidas físicas (compresas o baños fríos) según necesario para fiebre • Evaluar para infección • Fluidos IV según necesario
Grado 2	Hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> • Bolo de fluidos IV con 500-1000 mL de NS • Si el paciente requiere múltiples bolos de fluidos IV evaluar balance de fluidos y considerar tocilizumab. • Para hipotensión refractaria a bolos de fluidos IV: tocilizumab 8 mg/kg² IV. • Si no hay respuesta: dar otra dosis de tocilizumab 8 mg/kg² IV (dosis deben ser al menos 8 horas aparte) • Si la hipotensión persiste luego de bolos de fluidos IV y tocilizumab: comenzar vasopresores, transferir a ICU y obtener ECHO • En pacientes a alto riesgo de CRS² o si la hipotensión persiste luego de 1-2 dosis de tocilizumab: considerar dexametasona 10 mg IV cada 6 horas. • Manejar fiebre y síntomas constitucionales como en grado 1
	Hipoxia (FiO ₂ <40%) y/o toxicidad a órgano grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementar oxígeno según necesario • Manejar toxicidad a órgano según guías establecidas • Tocilizumab +/- corticosteroides como en hipotensión • Manejar fiebre y síntomas constitucionales como en grado 1
Grado 3	Hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> • Bolos de fluido IV según necesario como en Grado 2 • Tocilizumab si no se ha administrado previamente • Vasopresores según necesario • Transferir a ICU, obtener ECHO si no se ha realizado previamente • Comenzar dexametasona 10 mg IV cada 6 horas si no se ha comenzado previamente. Alternativamente metilprednisolona 1 mg/kg IV cada 12 horas puede ser utilizado². • Manejar fiebre y síntomas constitucionales como en grado 1

	Hipoxia (FiO ₂ <40%) y/o toxicidad a órgano grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementar oxígeno según necesario • Manejar toxicidad a órgano según guías establecidas • Tocilizumab +/- corticosteroides y medidas de soporte según arriba
Grado 4	Hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> • Manejar como en CRS Grado 3 • Metilprednisolona 1 gramo/día IV².
	Hipoxia (FiO ₂ <40%) y/o toxicidad a órgano grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Ventilación mecánica • Manejar toxicidad a órgano según guías establecidas • Tocilizumab +/- corticosteroides y medidas de soporte como en CRS Grado 3

¹Adapted from Lee DW, et al. Blood. 2014;124:188-95. Neelapu S, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2017 Sep 19. [Epub ahead of print].

²High risk for CRS: bulky disease, co-morbidities, early onset of CRS within 3 days of infusion

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN MANEJO DE CRS:

Droga	Dosis	Comentarios
Tocilizumab ¹	8 mg/kg IV en 60 minutos Hasta 2 dosis en 24 horas Dosis deben estar un mínimo de 8 horas aparte Dosis máxima 800 mg	Primera línea de tratamiento para CRS
Dexamethasone	10 mg IV cada 6 horas	Continuar hasta mejoría a grado 1 o menos y luego considerar reducción gradual
Metilprednisolona	1 mg/kg cada 12 horas	Alternativa a dexametasona
Metilprednisolona en altas dosis	500 mg IV cada 12 horas por 3 días Seguido por -250 mg IV cada 12 horas por 2 días, -125 mg IV cada 12 horas por 2 días, -60 mg IV cada 12 horas	Reducir gradualmente luego de mejoría a CRS grado 1

¹ACTEMRA® [package insert]. San Francisco, CA; Genentech, Inc.; August 2017.

USO DE TOCILIZUMAB PARA MANEJO DE CRS EN ENFERMEDAD COVID-19 SEVERA:

1) Criterios de tratamiento^{7,9}:

- El tratamiento solo debe iniciarse después de una discusión a nivel de consultor en un entorno multidisciplinario que incluye especialistas de medicina de cuidados crítico, hematología, y enfermedades infecciosas.
- Paciente hospitalizado con pulmonía por COVID-19 evidenciada con rayos X o tomografía computarizada Y ≥ 1 de los siguientes:
 - Saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$ Y/O
 - Relación PaO₂/ FiO₂ <300 mmHg
- Presencia establecida de CRS: evaluación y monitoreo en serie de ferritina, proteína C reactiva, fibrinógeno, dímeros D y otros marcadores inflamatorios.
- Exclusión de infección aguda grave de fuentes distintas al SARS-CoV2.

2) Dosis recomendada:

- a. Continúan surgiendo datos sobre la dosificación en COVID-19; las siguientes recomendaciones se adoptaron de las guías de tratamiento de la Comisión Nacional de Salud de China⁸ y la Guía para el diagnóstico y tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados de la Universidad de Michigan⁹
 - b. Dosificación recomendada en adultos⁷ (se requiere asesoramiento pediátrico especializado para pacientes menores de 18 años):
 - 8 mg / kg (máximo 800 mg por dosis) como una infusión intravenosa única. Se recomienda redondear la dosis al vial completo más cercano. Los tamaños de viales disponibles pueden incluir 80 mg, 200 mg y 400 mg.
 - Se puede considerar una dosis adicional 8-12 horas más tarde si los síntomas clínicos empeoran o no hay mejoría; se recomienda un máximo de 2 dosis por curso en COVID-19 severo; sujeto al acceso a la droga.
- 3) **Preparación, vía y método de administración**¹⁰:
- a. Extraer un volumen de solución inyectable de cloruro de sodio estéril, no pirogénico, 9 mg/ml (0.9%) de una bolsa de infusión de 100 ml, igual al volumen de concentrado de tocilizumab requerido para la dosis del paciente, en condiciones asépticas.
 - b. La cantidad requerida de concentrado de tocilizumab (0.4 ml/kg) debe extraerse del vial y colocarse en la bolsa de infusión de 100 ml. Esto debería completar un volumen final de 100 ml.
 - c. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de infusión para evitar la formación de espuma.
 - d. Administrar por infusión intravenosa (I.V.) durante 60 minutos.
- 4) **Contraindicaciones**¹⁰:
- a. Hipersensibilidad al componente activo o a alguno de los aditivos.
 - b. Infecciones agudas y severas.
 - c. Las decisiones en pacientes críticamente enfermos deben involucrar a un equipo multidisciplinario. El tratamiento solo debe iniciarse luego de una consulta a un especialista con experiencia previa o al miembro de la facultad que sea designado para prescribirlo. Cuando un paciente tiene comorbilidades adicionales, que pueden tener un impacto negativo en el resultado, se debe considerar cuidadosamente si se debe usar tocilizumab.
- 5) **Efectos secundarios**¹⁰:
- a. Reacciones adversas más comunes (incidencia de al menos 5%): infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza, hipertensión, aumento de ALT, reacciones en el lugar de la inyección.
 - b. Las elevaciones transitorias o intermitentes leves y moderadas de las transaminasas hepáticas se han informado comúnmente con el tratamiento con tocilizumab.
- 6) **Insuficiencia renal**¹⁰:
- a. CrCl \geq 30 ml/min: no es necesario ajustar la dosis.
 - b. CrCl <30 ml/min: no se proporcionan ajustes de dosis en la información del fabricante (no se ha estudiado)
 - c. Pacientes sometidos a terapias de reemplazo renal: se desconoce si la droga se dializa. Usar con precaución.
- 7) **Insuficiencia hepática**¹⁰:
- a. La seguridad y eficacia de tocilizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se proporcionan ajustes de dosis en la información del fabricante.
- 8) **Advertencias**¹⁰:
- a. Riesgo de infección seria: se ha producido un mayor riesgo de infecciones serias, incluida la tuberculosis (TB), infecciones bacterianas, fungal invasiva, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes que reciben tocilizumab.

REFERENCIAS:

- 1) WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_2 (accessed April 10, 2020).
- 2) Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124:188-95.
- 3) Metha P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395:1033-1034.
- 4) C. Zhang, Z. Wu and J.-W. Li et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;11:54.
- 5) Neelapu S, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Sep 19. [Epub ahead of print]
- 6) U.S. Department of Health & Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
- 7) The SIMIT, Handbook for the care of people with COVID-19 disease (Italy) <http://www.simit.org/medias/1568-covid19-vademecum-20-13-marzo-2020.pdf>
- 8) National Health Committee of the People's Republic of China. China's National Health Commission treatment guidelines 7th version [Internet]. Beijing; 2020 [cited 2020 Mar 16]. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>
- 9) The University of Michigan Inpatient Guidance for diagnosis & treatment of COVID-19 in adults & children http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf
- 10) ACTEMRA® [package insert]. San Francisco, CA; Genentech, Inc.; August 2017.

Preparado por: Alexis M. Cruz-Chacón, MD

Hematología y Oncología Médica
Trasplante de Medula Ósea y Terapia Nuclear
Centro Comprensivo de Cáncer, Universidad de Puerto Rico

Relevo de responsabilidad: Este protocolo está basado en la información que se conoce a la fecha de su redacción. Este protocolo podrá sufrir modificaciones de acuerdo a como se vaya adquiriendo nueva información.