



## Carta al Editor

# Terapia biológica como tratamiento alternativo al síndrome de liberación de citocinas en pacientes con COVID-19



## Biological therapy as an alternative treatment for cytokine release syndrome in patients with COVID-19

Sr. Editor:

A finales del año 2019 el mundo conoció sobre el surgimiento de una enfermedad viral en China que en pocos días se propagó por el resto del continente asiático hasta ser considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) una pandemia que ha afectado a los 5 continentes y repercutido negativamente en todos los aspectos de la vida de las personas, tanto desde el punto de vista biológico como en lo personal, social y económico<sup>1</sup>. La enfermedad, denominada COVID-19, se ha convertido en el suceso sanitario del año 2020 y ha afectado a más de 5 millones de personas de las cuales más de 340.000 han fallecido<sup>2</sup>.

Según datos de la OMS, el 13,8% de los pacientes presentaba un cuadro grave de insuficiencia respiratoria, mientras que el 6,1% experimentaba una situación crítica<sup>3</sup>. Los primeros reportes de la enfermedad anunciaban un proceso infeccioso de tipo respiratorio como principal causa de distrés e insuficiencia respiratoria, por lo que se asignó un papel protagónico al uso de hidroxiquina y azitromicina. Posteriormente, se identificó que la afectación respiratoria se generaba debido a la producción aumentada de citocinas inflamatorias combinada con trastornos locales de la coagulación<sup>4</sup>.

El aumento de la producción de citocinas proinflamatorias fue denominado síndrome de liberación de citocinas (SLC), dentro de las cuales se destacan la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), la IL-6, la proteína inducida 10 y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 conocida como MCP-1. Estas, además de hallarse en los pacientes positivos, muestran una concentración extremadamente alta en pacientes con enfermedad grave en comparación con casos menos graves de la enfermedad. A partir de estos descubrimientos, los esquemas terapéuticos se volcaron hacia el control del proceso inflamatorio. En este contexto destacan 3 fármacos biológicos capaces de inhibir la IL-6 y la IL-1 $\beta$ : el tocilizumab, la anakinra y el ruxolitinib<sup>3</sup>.

Es importante señalar que existen otros componentes involucrados en el SLC, dentro de los que se encuentran

los inflamasomas y el factor de necrosis tumoral alfa, que desempeñan un papel fundamental en la activación de la vía trans y JAK-STAT3 y en la perpetuación de la tormenta de citocinas. En este sentido, se está experimentando con una serie de fármacos como la colchicina, la anakinra, el tofacitinib, los fármacos biológicos anti-TNF y el bari-citinib, entre otros. Sin embargo, no se registran reportes de su utilización en pacientes con enfermedad grave por COVID-19<sup>3</sup>.

El tocilizumab es un fármaco biológico aprobado por la *Food and Drug Administration* y cuya principal prescripción es en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil<sup>5</sup>. Su mecanismo de acción incluye el bloqueo de los receptores solubles y no solubles de la IL-6. En estudios realizados en modelos animales también se ha identificado que inhibe el factor nuclear kappa-Bun y la perpetuación de la IL-6, disminuyendo así el volumen circulante de IL-6 y por ende la generación de linfocitos T y la unión de estos últimos con las células dendríticas<sup>3</sup>. Sin embargo, su utilización en pacientes con enfermedad grave por COVID-19 se basa en los resultados de ensayos clínicos relacionados con fármacos inhibidores del SLC. En la actualidad no existe un consenso en este sentido, por lo que el autor considera oportuno esperar los estudios en curso para evaluar la efectividad de tocilizumab en COVID-19.

En el caso de la anakinra y el ruxolitinib sus principales indicaciones se orientan hacia el control de los marcadores del síndrome de macrófago activado/linfocitosis hemofagocítica (SMA/LHH). Se ha reportado que estos procesos y sus marcadores de laboratorio se encuentran elevados en pacientes con enfermedad grave por COVID-19<sup>3</sup>. La anakinra es una versión del antagonista humano del receptor de la IL-1 que inhibe competitivamente la unión de la IL-1 con su receptor. Su utilización en pacientes con enfermedad grave por COVID-19 ha mostrado mejorías significativas en la supervivencia de pacientes con sepsis sobreañadida y activación SMA/LHH<sup>6</sup>.

La indicación de ruxolitinib se considera una acción necesaria para inhibir pequeñas moléculas de cinasas; su acción no solo incluye el bloqueo de las señales activadoras de la IL-6, sino que también es capaz de bloquear señales activadoras del interferón $\gamma$ , por lo que abre un abanico de posibilidades para el tratamiento del SMA/LHH como complicación grave de pacientes con COVID-19<sup>7,8</sup>.

Otros fármacos biológicos, como los inhibidores del interferón  $\gamma$ , se han comenzado a utilizar recientemente con la finalidad de controlar el SLC y sus implacables consecuencias en el paciente con COVID-19 y estado grave o crítico<sup>3</sup>. Sin embargo, debe transcurrir todavía un tiempo prudencial para permitir la acumulación de datos y resultados que reflejen fielmente el papel real de la terapia biológica y sus beneficios en los pacientes con enfermedad grave. El estudio de los mecanismos de acción de estos fármacos y los resultados experimentales, así como la poca referencia que existe de su uso, muestran un camino favorable, pero la última palabra aún está por decirse. Sin embargo, los resultados actuales han motivado que los especialistas y científicos chinos de la Comisión de Salud hayan sugerido la incorporación de estos fármacos en los protocolos de actuación ante complicaciones graves de la enfermedad<sup>3,9</sup>.

El manejo de la terapia biológica es común en el quehacer diario de los especialistas en reumatología; esta situación facilita al reumatólogo el abordaje del SLC que provoca las complicaciones en los pacientes con enfermedad grave por COVID-19. Por ello, se considera que, por su experiencia en el uso de este tipo de fármacos, la experiencia en el manejo de procesos inflamatorios mantenidos y el manejo integral de los pacientes, los especialistas en reumatología constituyen uno de los grupos de profesionales de la salud con mayor preparación y capacidad para atender pacientes con enfermedad grave por COVID-19.

La enfermedad continúa siendo un enigma para los profesionales de la salud, aún queda mucho por investigar y conocer sobre sus características fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas, pero se han ido dando pasos agigantados con la identificación de grupos farmacológicos que teórica y prácticamente mejoran el estado de salud de los pacientes y permiten la recuperación de los estados graves de la enfermedad, disminuyendo así la mortalidad por COVID-19.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Solís Cartas U. Coronavirus y enfermedades reumáticas, suposiciones, mitos y realidades. *Rev Cubana Reumatol*

- [Internet]. 2020;22 [consultado 21 May 2020]. Disponible en: <http://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/791>
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 21 mayo 2020.
  - Mendoza Pinto C, García Carrasco M, Munguía Realpozo P, Méndez Martínez S. Opciones terapéuticas en el manejo de COVID-19 grave: una perspectiva de reumatología. *Reumatol Clin* [Internet]. 2020 [consultado 21 May 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.05.002>
  - Reyes-Reyes E. Inmunopatogenia en la evolución del paciente grave por la COVID-19. *Rev Electron Zoilo* [Internet]. 2020;45 [consultado 20 May 2020]. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2274>
  - Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;92:814-8. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25801>.
  - Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020;323:1239-42 [consultado 21 May 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762130>
  - Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med* [Internet]. 2016;44:275-81 [consultado 20 May 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26584195/>
  - Maschalidi S, Sepulveda FE, Garrigue A, Fischer A, de Saint Basile G. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood* [Internet]. 2016;128:60-71. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-02-700013>.
  - Sánchez Pernaute O, Romero Bueno FI, Selva O'Callaghan A. ¿Por qué elegir ciclosporina A como primera línea terapéutica para la neumonía causada por COVID-19? *Reumatol Clin*. [Internet]. 2020 [consultado 22 May 2020]. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-why-choose-cyclosporin-a-as-avance-S1699258X20300449>

Urbano Solís Cartas

Universidad Nacional de Chimborazo; Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Chimborazo, Ecuador  
Correo electrónico: [umsmwork74@gmail.com](mailto:umsmwork74@gmail.com)  
0121-8123/

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.  
<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.06.007>