

Opciones terapéuticas al síndrome de liberación de citocinas en pacientes con la COVID-19

Therapeutic options to cytokine release syndrome in patients with COVID-19

Urbano Solis Cartas^{1,2,3*} <https://orcid.org/0000-0003-0350-6333>

Jose Pedro Martinez Larrarte⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1380-2646>

¹Universidad Nacional de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

²Escuela Superior politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

³Hospital Andino de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: umsmwork74@gmail.com

RESUMEN

Sin duda alguna la COVID-19 ha suscitado la atención de la población mundial durante el año 2020. La rápida propagación de la enfermedad, así como el número de contagios, complicaciones y muertes, constituyen los principales elementos distintivos de la enfermedad. El proceso inflamatorio, dado por una elevada producción de citocinas proinflamatorias constituye la base de las complicaciones respiratorias. El objetivo de este trabajo es dar a conocer las opciones terapéuticas disponibles para tratar el síndrome de liberación de citoquinas. En este sentido, es importante destacar que fármacos biológicos como el tocilizumab, anakinra y el roxultinib, así como los glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas y algunos inmunosupresores como la ciclosporina A, constituyen opciones terapéuticas, con opciones teóricas para combatir el proceso inflamatorio en pacientes graves y que han mostrado resultados alentadores en el transcurso de la crisis sanitaria mundial por la COVID-19. Se concluye que existen opciones terapéuticas para enfrentar la tormenta de citocinas proinflamatorias que caracterizan este síndrome, observado en pacientes graves y críticos con esta

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

enfermedad. Constituye ahora el reto para los científicos y profesionales de la salud, identificar el momento oportuno para las indicaciones terapéuticas y el algoritmo de utilización, en dependencia de las características del cuadro clínico y las condiciones de salud del paciente.

Palabras clave: COVID-19; glucocorticoides; inflamación; inmunoglobulinas; inmunosupresores; terapia biológica.

ABSTRACT

Without doubt, COVID-19 has attracted the attention of the world population during the year 2020. The rapid spread of the disease, as well as the number of infections, complications and deaths, constitute the main distinctive elements of the disease. The inflammatory process, given by a high production of proinflammatory cytokines, forms the basis of respiratory complications. The objective of this work is to publicize the therapeutic options available to treat cytokine release syndrome. In this sense, it is important to highlight that biological drugs such as tocilizumab, anakinra and roxulitinib, as well as glucocorticoids, intravenous immunoglobulins and some immunosuppressants such as cyclosporin A, are therapeutic options, with theoretical options to combat the inflammatory process in seriously ill patients and which have shown encouraging results in the course of the global health crisis caused by COVID-19. It is concluded that there are therapeutic options to face the storm of proinflammatory cytokines that characterize this syndrome, observed in critically ill patients with this disease. It is now a challenge for scientists and health professionals to identify the right time for therapeutic indications and the algorithm of use, depending on the characteristics of the clinical picture and the patient's health conditions.

Keywords: COVID-19; glucocorticoids; inflammation; immunoglobulin's; immunosuppressant's; biological therapy.

Recibido: 07/06/2020

Aprobado: 24/07/2020

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

INTRODUCCIÓN

El panorama médico mundial del año 2020 tiene como eje principal la pandemia de la COVID-19. A finales del mes de diciembre del año 2019, se lanzaba la noticia al mundo, de la aparición de una nueva enfermedad en la ciudad china de Wuhan, consistente en una neumonía viral, generada por un nuevo virus perteneciente a la familia coronavirus, denominado SARS-CoV-2.⁽¹⁾

Alrededor del 80 % de los pacientes cursa de manera asintomática, mientras que cerca del 14 % lo hacen con un cuadro clínico grave y el restante 6 %, con un cuadro clínico crítico, según datos ofrecidos por la Organización Mundial de la Salud.⁽²⁾ Múltiples son las manifestaciones clínicas que se han descrito en el curso de esta enfermedad, las manifestaciones respiratorias, generales y dermatológicas son las que con mayor frecuencia se presentan; se ha descrito que el compromiso respiratorio constituye el elemento que determina la morbimortalidad por la COVID-19.⁽³⁾

Los primeros estudios sugerían la posibilidad de un proceso infeccioso secundario a la colonización viral del aparato respiratorio, que generaba una respuesta innata grave. Posteriormente los estudios evidenciaron que las complicaciones respiratorias se presentaban debido a la elevada concentración sanguínea de citocinas proinflamatorias. Este fenómeno, que ha sido reportado con mayor frecuencia en pacientes graves y críticos, ha sido denominado como síndrome de liberación de citocinas (SLC).⁽⁴⁾

El SLC genera un proceso inflamatorio mantenido a nivel del parénquima pulmonar, el cual, junto con el trastorno de la coagulación local, es responsable del compromiso respiratorio. Este, en pacientes graves y críticos, se llega a convertir en un verdadero distrés respiratorio, que puede poner en peligro la vida del paciente y constituye la principal causa de muerte de los pacientes con COVID-19.^(1,4)

La identificación del SLC significó un punto de inflexión en los esquemas terapéuticos utilizados hasta ese momento; se comienza entonces la utilización de otros recursos terapéuticos, para tratar el componente inflamatorio de la enfermedad. Teniendo en cuenta la preocupación actual por la enfermedad, su elevada frecuencia de contagio y muerte, y la necesidad de un manejo adecuado del SLC, se realiza este artículo, con el objetivo de dar a conocer las principales opciones terapéuticas para el control del SLC en pacientes con la COVID-19.

DESARROLLO

El SLC incluye una serie de citocinas dentro de las que destacan la interleucina (IL) 1 β (IL- 1 β), la IL-6, la proteína inducida 10 y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1).^(1,5) Diversos grupos farmacológicos han sido identificados con acción antiinflamatoria, y por ende, han sido planteados como potenciales opciones terapéuticas, tanto desde el punto de vista teórico como práctico, basado en los resultados obtenidos en pacientes graves. Dentro de estos grupos farmacológicos y fármacos específicos se describe la terapia biológica, inmunoglobulinas, los glucocorticoides e inmunosupresores como la ciclosporina A.

Los elementos significativos de los fármacos antiinflamatorios que con mayor frecuencia han sido reportados como parte del esquema terapéutico de los pacientes con enfermedad grave por COVID-19 son:

Terapia biológica (TB): constituye una de las primeras líneas de tratamiento en pacientes con la COVID-19 en estado crítico y grave. Se han utilizado tres fármacos principalmente, el tocilizumab, la anakinra y el roxulitinib. También se ha utilizado, pero en menor frecuencia, el interferón ganma.⁽⁶⁾

El tocilizumab es un antagonista de los receptores solubles e insolubles de la IL-6. Esta citocina tiene varias funciones dentro de la cascada inflamatoria. Destacan la activación de linfocitos T (LT) y facilitar la adhesión de estos a las células dendríticas. Por lo tanto la prescripción de tocilizumab no solo bloquea los receptores para la IL-6, también inhibe el factor nuclear kappa-Bun, lo cual dificulta la perpetuación de los niveles séricos de IL-6.^(1,4,6)

El tocilizumab ha sido utilizado en modelos animales y en pacientes con la COVID-19 en estado grave. En ambos modelos se han obtenido resultados satisfactorios en torno a la reducción de los niveles séricos de IL-6, mejora el proceso inflamatorio y el estado de salud de los pacientes.^(6,7)

La utilización de anakinra se justifica por su potencial acción antiinflamatoria para controlar el síndrome de activación de macrófagos (SAM), cuyos estragos se ven principalmente en pacientes con enfermedad grave. La anakinra es un antagonista humano del receptor de la IL-1 β . Su utilización ha mostrado mejoría significativa en la supervivencia de pacientes con sepsis sobreañadida y activación SMA.⁽⁸⁾

Otro de los fármacos biológicos que ha ganado espacio en los esquemas terapéuticos de pacientes con expresión grave o crítica de la enfermedad, es el roxulitinib. Este producto biológico tiene como diana terapéutica, pequeñas moléculas de cinasas como es el caso de la JAC1/2. La utilización del roxulitinib también ejerce un efecto cooperador en el bloqueo de las señales activadoras de la IL-6; también es capaz de bloquear señales activadoras del interferón γ e inhibe la adherencia de pequeñas moléculas a células dendríticas y LT.^(9,10)

Inmunosupresores: el coronavirus responsable de la COVID-19, al igual que los responsables de SARS y MERS, corresponden a la familia de los betacoronavirus; los cuales son capaces de invadir a los macrófagos, limitando la respuesta, de los principales impulsores de la respuesta inmune innata. Por esto, en el principio de la enfermedad se consideró que los trastornos respiratorios, se generaban de una afectación vigorosa de la respuesta inmune innata vigorosa.^(10,11)

Posteriormente los resultados por la prescripción de fármacos biológicos, evidenció la presencia del SLC y la necesidad de combatir el proceso inflamatorio. Sin embargo, solamente control de las citocinas inflamatorias, no resulta suficiente para evitar y/o controlar el daño respiratorio.⁽¹¹⁾

Para comprender el papel de los fármacos inmunosupresores en el control del proceso inflamatorio y en particular de la COVID-19, es importante conocer algunas pautas de los mecanismos del daño celular en esta enfermedad. La función mitocondrial resulta vital para la defensa antiviral. Los betacoronavirus generan una serie de alteraciones que propician, entre otras:^(11,12)

- Procesos transcripcionales a nivel del citoplasma celular
- Aumento de la detección del genoma viral por helicasas del receptor (huésped)
- Activación de las proteínas antivirales mitocondriales
- Fosforilación de factores de transcripción
- Expresión genética de interferones y citocinas.

Todos estos mecanismos generan una sobrecarga celular, que determina estrés celular y mitocondrial. La falla mitocondrial determina la aparición de formas graves de la enfermedad. Ante esta situación, los inhibidores de la calcineurina pueden ser capaces de evitar la necrosis celular. En este sentido la ciclosporina A puede aportar efectos beneficiosos ya que minimiza y controla muchos de los efectos

generados por los betacoronavirus, sobre todo el fallo mitocondrial; lo cual ha sido demostrado en pacientes con infarto del miocardio, en quienes el uso de esta, ha sido reportado con efectos cardioprotectores.

Se le reconocen también efectos beneficiosos en el tratamiento de algunos ARN virus, incluidos los betacoronavirus. Su principal acción se enfatiza en tipos de virus que generen un elevado potencial de muerte celular, por incapacidad de adaptabilidad al estrés celular. En este sentido, la ciclosporina A al minimizar el daño mitocondrial, es también un fármaco a utilizar en pacientes con compromiso grave o crítico por la COVID-19.^(11,13)

Glucocorticoides (GC): constituyen el grupo farmacológico más controversial, con relación a la prescripción. A comienzos de la propagación de la enfermedad, algunos investigadores no recomendaban su uso, basado en la experiencia de otras afecciones por coronavirus, como el SARS y el MERS.⁽¹⁴⁾ Sin embargo, a medida que se ha obtenido mayor conocimiento sobre los mecanismos de producción de lesiones, y se ha identificado la importancia del proceso inflamatorio en la generación de daño y disfunción respiratoria, se ha incrementado la utilización de los GC para controlar el SLC, y el proceso inflamatorio característico de la COVID-19.

En la actualidad, los GC se encuentran en las guías de manejo de la enfermedad en China. Su utilización en unidades de cuidados intensivos alcanza al 72 % de los casos hospitalizados, con prescripciones de dosis moderadas (de 0,5 a 1 mg por kg de peso por día).⁽¹⁵⁾

Sin embargo, los investigadores y profesionales chinos, advierten sobre la necesidad de una vigilancia estrecha, en aquellos pacientes a quienes se les prescribe GC. Las reacciones adversas (principalmente del aparato cardiovascular y digestivo) y los beneficios inciertos en el contexto de la infección respiratoria viral, constituyen los principales elementos a monitorear.⁽¹⁵⁾ Es importante destacar que la presencia de reacciones adversas a GC ha sido menor en pacientes con la COVID-19, en comparación con pacientes con SARS tratados con GC,⁽¹⁶⁾ situación que unido a sus efectos antiinflamatorios, ha motivado el aumento de la prescripción de GC en pacientes graves con la COVID-19.^(15,16)

Inmunoglobulinas: tienen un amplio historial de prescripción médica para controlar pacientes con trastornos inflamatorios crónicos, enfermedades autoinmunes y procesos infecciosos secundarios a colonización micótica, bacteriana o viral. Se han obtenido resultados satisfactorios tanto en estudios en animales como en seres humanos. En el caso de la COVID-19, se combinan factores que justifican

teóricamente la prescripción de este grupo farmacológico. Las inmunoglobulinas presentan acción moduladora por distintos mecanismos:⁽¹⁷⁾

- Bloquean la síntesis, liberación y recepción de distintas citocinas pro-inflamatorias y moléculas de adhesión leucocitarias
- Suprimen la diferenciación celular de linfocitos Th1 y Th17
- Son capaces de neutralizar la producción y actividad de auto anticuerpos.
- Aumentan la expresión reguladora y la diferenciación de linfocitos T reguladores.

Se han descritos distintas reacciones adversas al uso de inmunoglobulinas intravenosas en pacientes tratados con este grupo farmacológico. En el año 2003, durante la pandemia del SARS, las inmunoglobulinas intravenosas fueron uno de los grupos farmacológicos de mayor uso. En esa ocasión, se reportó que pacientes con cuadros graves o críticos desarrollaban tromboembolismo pulmonar o venoso profundo, posterior a la administración de inmunoglobulinas. La presencia de esta reacción adversa se presentó independientemente de la prescripción de anticoagulantes.⁽¹⁷⁾

En los casos de la COVID-19, se han utilizado igualmente las inmunoglobulinas intravenosas, con menos frecuencia de reacciones adversas. Un ejemplo, es el estudio piloto realizado por investigadores chinos, que administraron suero de pacientes convalecientes con elevados títulos de anticuerpos neutralizantes. Los resultados muestran mejoría clínica, radiológica y de la carga viral en la todos los pacientes en las primeras 72 horas de administrado el suero. En ninguno de los casos se presentaron reacciones adversas.⁽¹⁸⁾ Estos resultados, aunque insuficientes aún, apoyan la hipótesis del empleo de suero rico en inmunoglobulinas de pacientes curados de la COVID-19, no solo para mejorar el estado de salud de pacientes con enfermedad grave o crítica, sino también para prevenir el contagio.

Existen diversos recursos terapéuticos para combatir el SLC en pacientes graves y críticos de la COVID-19. Se destacan fármacos biológicos, inmunosupresores, glucocorticoides e inmunoglobulinas. El uso de GC e inmunoglobulinas en pacientes con la COVID-19, ha mostrado mejores efectos terapéuticos y menos presencia de eventos adversos, que en epidemias anteriores como el SARS y el MERS.

Se recomienda incluir los fármacos antes mencionados dentro de las opciones terapéuticas, para el tratamiento de las complicaciones inflamatorias de pacientes con cuadros graves y críticos de COVID-

19. Hay que continuar reuniendo evidencias clínicas y de biomarcadores séricos, que permitan establecer el potencial terapéutico de cada uno de los fármacos y grupos farmacológicos ante señalados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Revista Clínica Española. 2020[acceso: 24/05/2020];[En prensa]:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102523/>
2. Mendoza Pinto C, García Carrasco M, Munguía Realpozo P, Socorro Mendez Martínez. Opciones Terapéuticas En El Manejo De COVID-19 Grave: Una Perspectiva De Reumatología. Reumatología Clínica. 2020 [acceso: 23/05/2020];258X(20):S1699. Disponible en: <https://doi.org/doi:10.1016/j.reuma.2020.05.002>
3. Solís Cartas U. Coronavirus y enfermedades reumáticas, suposiciones, mitos y realidades. Rev Cubana de Reumatolo. 2020 [acceso: 24/05/2020];22(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/791>
4. Parra Izquierdo V, Florez Sarmiento C, Romero Sanchez MC. Inducción de "tormenta de citocinas" en pacientes infectados con SARS- CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad?. Rev Colomb Gastroenterol 2020 [acceso: 23/05//2020];35(Supl. 1):21-9. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/539>
5. Bender del Busto J, León Castellón R, Mendieta Pedroso M. Enfermedad cerebrovascular y COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba 2020 [acceso: 24/05/2020]; 10(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/802>
6. 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 [acceso: 22/05/2020];11(2):1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
7. 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.* 2016 [acceso: 24/05/2020];44(2):275-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26584195/>
8. 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.* 2016 [acceso: 24/05/2020];128(1):60-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222478/>
9. 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* 2020 [acceso: 24/05/2020 May 21];323(13):1239-42. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762130>
10. Reyes Reyes E. Inmunopatogenia en la evolución del paciente grave por la COVID-19. *Rev. electron. Zoilo.* 2020 [acceso: 23/05/2020];45(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2274>
11. Sanchez Pernaute O, Romero Bueno FI, Selva O'Callaghan. ¿Por qué elegir ciclosporina A como primera línea terapéutica para la neumonía causada por COVID-19? *Reumatol Clin.* 2020 [acceso 24/05/2020];[En prensa]:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-why-choose-cyclosporin-a-as-avance-S1699258X20300449>
12. Jovaisaite V, Mouchiroud L, Auwerx J. The mitochondrial unfolded protein response, a conserved stress response pathway with implications in health and disease. *J Exp Biol.* 2014 [acceso: 24/05/2020];217:137-43. Disponible en: <https://jeb.biologists.org/content/217/1/137>
13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 [acceso: 24/05/2020];395(10229):1033-4. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
14. Zhanga W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology.* 2020 [acceso: 23/05/2020];214:108393. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661620301984>

15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 [acceso: 23/05/2020];323(11):1061-9. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
16. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020[acceso: 23/05/2020]; 395(10223):473-5. Disponible en:
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
17. Maddur MS, Rabin M, Hegde P, Bolgert F, Guy M, Vallat JM, et al. Intravenous immunoglobulin exerts reciprocal regulation of Th1/Th17 cells and regulatory T cells in Guillain-Barre syndrome patients. Immunol Res. 2014[acceso: 24/05/2020];60(2-3):320-9. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12026-014-8580-6>
18. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. Med Rxiv. [Preprint]. 2020 [acceso: 24/05/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>

Conflictos de intereses

Los autores no refieren conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Urbano Solis Cartas: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, redacción y revisión final del manuscrito.

Jose Pedro Martínez Larrarte: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, redacción y revisión final del manuscrito.

Los autores se hacen individualmente responsables del contenido del artículo.