

EDITORIAL

Tratamiento con el anticuerpo contra el receptor de la interleucina 6 en pacientes con COVID-19, ¿clave para reducir la mortalidad?

Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in patients with COVID-19, is it key to reduce mortality?

Eduardo Ferat-Osorio* y Constantino López-Macías

Resumen

Los antagonistas del receptor de la interleucina 6 se usan para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias crónicas. Recientemente se han propuesto para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 grave. Sin embargo, hasta ahora la evidencia científica para respaldar esta intervención es escasa, por lo que es necesario generar mayor evidencia científica y hacer ensayos clínicos que permitan evaluar la pertinencia de esta estrategia terapéutica.

Palabras clave: Virus del SRAS; Interleucina 6; Tratamiento Médico para COVID-19

Abstract

Interleukin 6 receptor antagonists are used for the treatment of severe chronic inflammatory diseases. Recently they have been proposed as a treatment for severe COVID-19 patients. However, there is scarce scientific evidence to support this, which is why it is necessary to generate scientific evidence and perform clinical trials to evaluate the appropriateness of this therapeutic strategy.

Keywords: SARS Virus; Interleukin 6; COVID-19 Drug Treatment

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica. Ciudad de México, México

Correspondencia:

*Eduardo Ferat-Osorio
E-mail: eduardoferat@me.com

Fecha de recepción: 14/04/2020

Fecha de aceptación: 16/04/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000082

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(5):541-542
<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La interleucina 6 (IL-6) es un miembro de la familia de las citocinas proinflamatorias. Induce la expresión de una variedad de proteínas implicadas en la inflamación aguda y desempeña un papel importante en la proliferación y la diferenciación de células en los humanos. La señalización de la IL-6 está mediada por un complejo de IL-6, el receptor transmembrana de IL-6 (mIL-6R) o con formas solubles de IL-6R (sIL-6R) y la molécula de subunidad transductora de señal gp130. La señalización de la IL-6 puede ocurrir de tres maneras: unión de la IL-6 al mIL-6R (clásico), al sIL-6R (trans-señalización) o a través del IL-6R a gp130 en células localizadas cercanas (trans-presentación). Estas vías, y el hecho de que gp130 se expresa de forma ubicua, son las responsables de las funciones

pleiotrópicas de la IL-6.¹ Entre otros, el tocilizumab (anticuerpo anti-IL-6R humanizado) ha sido aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide, el síndrome de liberación de citocinas y la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática.²

Zhang *et al.*³ proponen que el antagonista del IL-6R tocilizumab puede ser clave para reducir la mortalidad durante el síndrome de liberación de citocinas reportado para la COVID-19 grave. Sin embargo, en su artículo no describen ningún caso, dado que es una revisión, y explican de forma genérica el papel de la IL-6 y sus implicaciones en el tratamiento de algunas enfermedades, enfocándose en promover el uso de anti-IL6R para la COVID-19. Por su parte, Xu *et al.*⁴ hacen referencia a una serie de casos con 21 pacientes que se llevó a cabo en China, en la que incluyeron pacientes con COVID-19 y los dividieron en graves y críticos (*grave*, si el paciente presentaba respiraciones cortas, frecuencia respiratoria > 30 por minuto, saturación < 93% en reposo y PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg; *crítico*, si el paciente tenía falla respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica, *shock* y presencia de otra falla orgánica, además de la respiratoria). Los pacientes recibieron 400 mg de tocilizumab. La respuesta reportada fue que luego de algunos días de tratamiento la fiebre remitió, el requerimiento de oxígeno se redujo y los hallazgos de las tomografías mejoraron en el 91% de los pacientes, todo esto correlacionado con mejoría de la función respiratoria, defervescencia rápida y egreso con éxito. Cabe mencionar que la mayoría de los pacientes recibieron solo una dosis. Desde el punto de vista de laboratorio, los linfocitos regresaron a sus cifras normales y la proteína C disminuyó. El problema de este trabajo es que los valores pretratamiento de IL-6 tuvieron una media de 132 pg/ml (muy bajos para las cifras habituales de inflamación) y no se realizaron estudios de IL-6 después del tratamiento. De hecho, el incremento de la IL-6, junto con la elevación de la proteína C reactiva, la troponina y la mioglobina, son predictores de mal pronóstico en los pacientes con COVID-19, de acuerdo con los hallazgos de un estudio de 150 pacientes en quienes la mortalidad fue del 45%, además de que en aquellos que fallecieron el incremento de IL-6 con respecto a los que no fallecieron tuvo una diferencia estadísticamente significativa.⁵ La falta de un grupo de comparación limita la interpretación de los efectos específicos producidos por el anti-IL-6R, por lo que estos datos deben tomarse con reserva hasta que se disponga de informes más rigurosos. En China se encuentran en desarrollo varios ensayos clínicos con

tocilizumab, solo o en combinación, en pacientes con COVID-19 con neumonía grave (NCT04310228, ChiCTR200002976); adicionalmente, el uso de este anticuerpo se encuentra incluido en las guías clínicas de tratamiento para la COVID-19 en China.

El hecho de que las citocinas sean pleomórficas y redundantes nos hace considerar como muy aventurada la propuesta de que el bloqueo del IL-6R únicamente pueda detener la tormenta de citocinas y hacer que el paciente mejore. Es importante considerar que existen otro tipo de alteraciones que tienen que ver con el mal pronóstico de los pacientes con COVID-19; por ejemplo, la disfunción de linfocitos y la falla respiratoria (por su capacidad neuroinvasiva), entre otras alteraciones.⁶

De acuerdo con lo anterior, consideramos que es necesaria más evidencia científica y estudios clínicos más profundos y con mejor diseño que permitan evaluar la pertinencia del tratamiento con antagonistas del IL-6R en los pacientes con COVID-19.

Referencias

1. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10(2). (Consultado el 14 de abril de 2020.) Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793756/>
2. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: a master player in the cytokine network. Oncology. 2020;98(3):1317.
3. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. 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. Int J Antimicrob Agents. 2020 May;55(5):105954. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118634/>
4. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. chinaXiv. 2020;112. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>
5. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020;46(5):846-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7080116/>
6. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020;92(6):552-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104915/>

Cómo citar este artículo:

Ferat-Osorio E, López-Macias C. Tratamiento con el anticuerpo contra el receptor de la interleucina 6 en pacientes con COVID-19, ¿clave para reducir la mortalidad? Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(5):541-542.