

## Inmunosupresión vs. Inmunorregulación en COVID-19 Immunosuppression vs Immunoregulation in COVID-19

A. Durán-Méndez <sup>a,b</sup>, E. Nieto-Ortega <sup>a,b</sup>, A. N. Peón <sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio Santiago Ramón y Cajal, Sociedad Española de Beneficencia, Pachuca, Hidalgo; Av. Juárez #908, Col. La Villita, Pachuca, Hidalgo, México, CP42060.

<sup>b</sup> Área Académica de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

<sup>c</sup> Escuela Superior de Apan, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

### Resumen

La COVID-19 tiene un espectro clínico variable, desde una infección asintomática hasta una enfermedad crítica con desenlace mortal. Se han propuesto múltiples terapias, algunas con efectos a nivel de la respuesta inmunológica. En este estudio evaluamos el uso de Tocilizumab, Colchicina y Baricitinib en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2. Se examinaron los expedientes clínicos de 133 pacientes hospitalizados con COVID-19 en 3 hospitales. Inicialmente, ninguno de estos medicamentos mostró ser superior al grupo Control en disminuir la mortalidad. Sin embargo, se realizó un análisis estratificado evidenciando que Tocilizumab puede reducir la mortalidad hasta un 3.7% vs 28.12% ( $p=0.01$ ). La estancia intrahospitalaria fue mayor en los pacientes que recibieron Baricitinib y Tocilizumab comparados con el Control ( $14.25\pm 2.06$  y  $10.58\pm 3.66$  respectivamente vs  $8.30\pm 2.86$ ). Finalmente, Tocilizumab fue el único fármaco que redujo la probabilidad de un aumento en el requerimiento de oxígeno suplementario (OR 0.3094, 0.95% IC [0.1031-0.9287]). La terapia inmunorreguladora muestra ser útil para el manejo de pacientes con COVID-19.

**Palabras Clave:** COVID-19, inmunosupresión, inmunorregulación, Tocilizumab, Colchicina, Baricitinib, inflamación.

### Abstract

COVID-19 has a variable clinical spectrum, from an asymptomatic infection to a critical illness with a fatal outcome. Multiple therapies have been proposed, some with effects at the immune response. In this study we evaluated the use of Tocilizumab, Colchicine and Baricitinib in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. The medical records of 133 hospitalized patients with COVID-19 in 3 hospitals were examined. Initially, none of these drugs was shown to be superior to the Control group in reducing mortality. However, a stratified analysis was performed showing that Tocilizumab can reduce mortality up to 3.7% vs 28.12% ( $p = 0.01$ ). The hospital stay was longer in the patients who received Baricitinib and Tocilizumab compared to the Control ( $14.25 \pm 2.06$  and  $10.58 \pm 3.66$  respectively vs  $8.30 \pm 2.86$ ). Finally, Tocilizumab was the only drug that reduced the probability of an increase in supplemental oxygen requirement (OR 0.3094, 0.95% CI [0.1031-0.9287]). Immunoregulatory therapy proves useful for the management of COVID-19 patients.

**Keywords:** COVID-19, immunosuppression, immunoregulation, Tocilizumab, Colchicine, Baricitinib, inflammation.

### 1. Introducción

En diciembre de 2019 se reportó el primer caso de infección respiratoria causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en la provincia de Wuhan, China (Wu et al., 2020). Este virus ha sido responsable de más de 190 millones de casos confirmados y más de 4 millones de fallecimientos (WHO, 2021). En nuestro país, hasta el día de hoy se han confirmado más de 2.6 millones de casos y más de 236 mil defunciones. (DGE, 2021).

Se conocen 3 tipos de coronavirus capaces de causar neumonía en los humanos: el SARS-CoV, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el SARS-CoV-2. El último, causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), es altamente transmisible a través de gotitas Flügge que ingresan a las vías respiratorias, por lo que cada persona infectada puede contagiar entre 2 y 8 personas adicionales. El periodo de incubación es de 4 a 5 días en promedio, pudiendo prolongarse hasta 14 días (Tay et al., 2020).

\*Autor para la correspondencia: a.duran.mz@gmail.com

Correo electrónico: a.duran.mz@gmail.com (Alejandro Durán-Méndez), ni340699@uaeh.edu.mx (Eduardo Nieto-Ortega), investigacion@benepachuca.com (Alberto N. Peón)

La fisiopatología de la enfermedad es compleja ya que la gravedad del padecimiento se debe, en parte, a la infección viral, así como a la respuesta del anfitrión (Figura 1). El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) observado en la COVID-19 es la causa de muerte en 70% de los casos fatales. Además, la liberación de citocinas por parte del sistema inmunológico da origen a la denominada “tormenta de citocinas”, caracterizada por un estado de inflamación descontrolada capaz de infligir daño multiorgánico, siendo responsable del 28% de las defunciones de aquellos severamente enfermos de COVID-19 (Wu et al., 2020).

El virus es capaz de ingresar a la célula hospedera a través del receptor de membrana de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA2). Este receptor es expresado en neumocitos tipo II, así como en células cardíacas, gastrointestinales y de vasos sanguíneos (Prompetchara et al., 2020), marcando un tropismo del virus hacia los sistemas respiratorio, digestivo y circulatorio, en los cuales produce daños que repercuten en la aparición de síntomas y fenómenos fisiopatológicos específicos. La replicación del virus dentro de la célula hospedera ocasiona la piroptosis, una forma de muerte celular programada altamente inflamatoria. Esto provoca la liberación de patrones moleculares asociados a daño (PMAD) como trifosfato de adenosina (ATP) y ácidos nucleicos que, tras ser reconocidos por los macrófagos, las células endoteliales y las células epiteliales adyacentes, provocan la expresión de citocinas proinflamatorias como el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (FNT- $\alpha$ ), la interleucina (IL)-1, IL-6, la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1 $\alpha$  y la MIP1 $\beta$ , entre otras. Adicionalmente, citocinas antiinflamatorias como la IL-10, antivirales como los interferones (IFN) tipo 1 y antilinfopénicas como la IL-2 también son expresadas durante este fenómeno infeccioso (Tay et al., 2020), e impedir su actividad podría ralentizar la defensa inmunológica y la homeostasis inflamatoria.

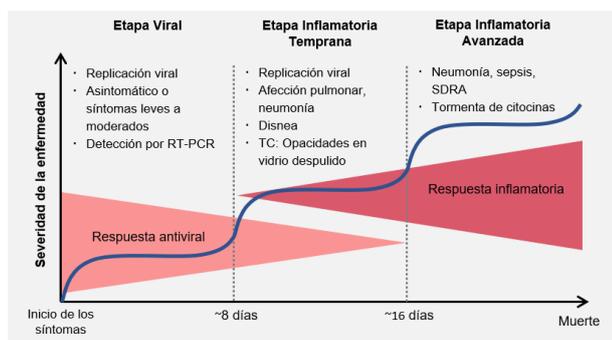


Figura 1. Historia natural de la enfermedad.

De esta forma se ha propuesto que la COVID-19 cursa con 3 etapas progresivas a través de su historia natural (Figura 1). La etapa viral (EV) se caracteriza por una alta tasa de replicación viral, lo que se traduce en síntomas nulos a moderados. En esta etapa, el manejo idealmente debe ir dirigido contra la replicación viral.

Más adelante, en la etapa inflamatoria temprana (EIT), hay una expresión de marcadores inflamatorios y se desarrolla una neumonía viral acompañada de cambios radiológicos. Las medidas terapéuticas aplicables son de soporte, donde los antivirales pueden tener un efecto limitado y la terapia a nivel de la respuesta inmunológica podría traer mejores beneficios.

Por último, en la etapa inflamatoria avanzada (EIA) se observa un estado de inflamación excesiva con sobreexpresión de marcadores inflamatorios que puede condicionar una falla multiorgánica. Si bien el virus es un agente emergente para el cual apenas se están identificando antivirales eficaces, la inflamación es un componente patológico ya conocido, para el cual existen muchos fármacos aprobados. De este modo la terapia inmunomoduladora puede estar más justificada, pero el manejo antiinflamatorio se torna más complejo considerando los distintos eventos de la historia natural de la enfermedad y el compromiso sistémico resultante de dicha intervención (Dos Santos, 2020; Siddiqi & Mehra, 2020).

Para que las citocinas puedan tener su efecto, gran parte de ellas requieren de un complejo sistema de señalización intracelular, mediado por la vía Janus cinasas (JAKs)/transductores de señal y activadores de la transcripción (STATs). Las primeras son un grupo de tirosina cinasas asociadas a receptor que transmiten la señal de las citocinas proinflamatorias a través de la fosforilación y dimerización de los STATs, que actúan como factores de transcripción para generar cambios en el fenotipo celular y el microambiente inflamatorio (Figura 2). Esta vía también está regulada mediante retroalimentación negativa, a través de proteínas supresoras de la señalización de citocinas (SOCs) (Luo et al., 2020).

Se ha observado que los IFN tipo 1 controlan la replicación viral y activan la respuesta inmune adaptativa. Sin embargo, los coronavirus son capaces de disminuir la producción de estos, provocando un aclaramiento viral insuficiente y la perpetuación de aberraciones inmunitarias (Burkard et al., 2014; Diao et al., 2020). A modo de compensar mediante una vía alterna, la expresión de IL-6 se ve potenciada tanto por la activación de los monocitos como por resultado de la actividad de los linfocitos Th1. Por otra parte, el virus es capaz de activar al inflamasoma NLRP3, un gran complejo inflamatorio multimolecular que induce la expresión de IL-1 $\beta$ , una citocina involucrada en procesos inflamatorios, hematopoyéticos y de fibrosis (Atzeni et al., 2021).

Así, cuando el SARS-CoV-2 logra reducir considerablemente la expresión de IFN tipo 1 y, en cambio, el sistema inmune compensa mediante la liberación de IL-6 y se genera una polarización de la respuesta inflamatoria hacia un perfil Th1, la respuesta inmune es disfuncional. En este panorama, en pacientes con enfermedad más severa se han observado niveles plasmáticos más elevados de ILs proinflamatorias. Más aún, los niveles de IL-6 suelen estar aumentados y prevalecen por mayor tiempo en los casos severos a críticos y/o de defunción con respecto a los casos moderados y los sobrevivientes (Tay et al., 2020).

Se han realizado numerosos estudios en los que se han evaluado fármacos antivirales, anticuerpos dirigidos contra el virus, inmunomoduladores e inmunosupresores, mostrando resultados variables. Hasta la fecha ningún tratamiento propuesto ha sido completamente eficaz para tratar la infección por el SARS-CoV-2. De hecho, miembros de nuestro equipo han determinado que los antivirales de repropósito comúnmente disponibles en México, Cloroquina y Lopinavir, no tienen una actividad considerable en la regulación de esta patología (Sevilla-Castillo et al., 2021), lo cual complica el manejo antiviral, dejándolo relegado al uso de antivirales de baja disponibilidad y alto precio, como son Remdesivir y Bamlanivimab (Frediansyah et al., 2021). Por ello, y dada la

importancia de la inmunopatología en la COVID-19, existe un alto interés en la terapia para bloquear la inflamación. En este contexto, el uso de fármacos capaces de regular finamente la respuesta inmunológica ha sido evaluado por nuestro equipo, sugiriendo que su eficacia es dependiente de la dosis y el momento de su administración (Durán-Méndez et al., 2021).

## 2. Descripción de la problemática y el estado del arte.

Un punto clave para actuar frente a la COVID-19 parece ser la intervención ante la respuesta inflamatoria generada por el virus. En este sentido, numerosos fármacos indicados en padecimientos autoinmunes han sido propuestos por su potencial actividad contra dianas de la patogenia (Figura 2) (Atzeni et al., 2021). Pero el amplio espectro clínico de la enfermedad, antes mencionado, ha dificultado que los ensayos clínicos muestren resultados consistentes, ya que en estos no se ha reconocido la importancia de los distintos eventos asociados a las diversas fases de la enfermedad y no se han realizado estudios comparativos entre fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores, a modo de reconocer el tipo de intervención más adecuado.

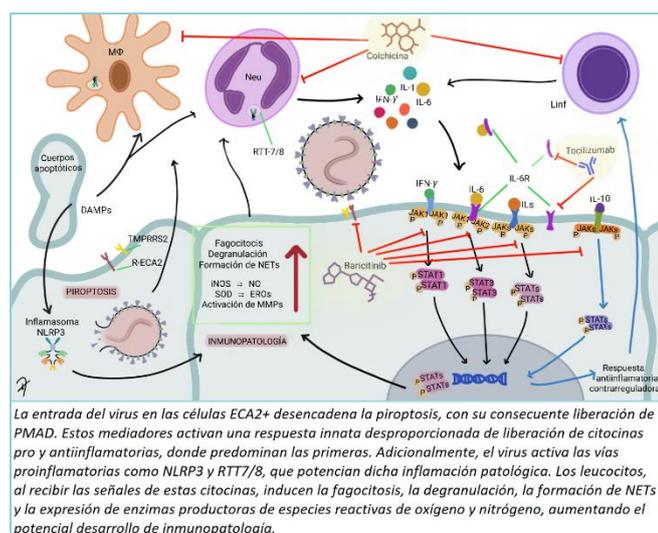


Figura 2. Respuesta inmunológica ante la infección por el SARS-CoV-2 y potenciales dianas terapéuticas.

En primera instancia, Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de IL-6. Como se mencionó, esta citocina es altamente expresada en la COVID-19. El uso de este fármaco en esta enfermedad ha mostrado resultados mixtos. Algunos autores han descrito que el fármaco tiene el potencial de mejorar las lesiones observadas en estudios de imagen, los marcadores de inflamación, la saturación de oxígeno y los niveles de linfocitos (Xu et al., 2020). Otros estudios han demostrado que Tocilizumab puede disminuir la progresión a ventilación mecánica o muerte, pero sin mejorar la supervivencia (The et al., 2021). Incluso, otros autores han descrito una disminución en la mortalidad (35% vs 28%) y en la tasa de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos (Chen et al., 2021). Otros autores (Campochiaro et al., 2020; Colaneri et al., 2020; Rojas-Martínez et al., 2020; Rosas et al., 2020) han mostrado una completa falta de eficacia para

Tocilizumab en la modulación de la COVID-19. Si bien hay una gran discrepancia entre los resultados reportados, en la actualidad un gran número de ensayos clínicos siguen evaluando el uso de este fármaco para pacientes con infección por el SARS-CoV-2 mediante diseños experimentales diversos (Atzeni et al., 2021), pero ninguno trabaja mediante la hipótesis de administrar el fármaco en fases de la infección donde la inflamación es un fenómeno relevante.

Por otra parte, Colchicina es un alcaloide derivado de las plantas *Colchicum autumnale* y *Gloriosa superba* que ha sido usada por sus propiedades antiinflamatorias. Este fármaco está indicado en el tratamiento de padecimientos como la vasculitis por IgA (inmunoglobulina A), la enfermedad de Beçhet, la fiebre Mediterránea o ataques agudos de gota (Karatzá et al., 2021). Dados sus efectos en la inhibición de la diapédesis, la migración celular y la mitosis de los leucocitos se ha propuesto su utilidad en la COVID-19, aunque aún no existe un consenso del régimen a seguir. El estudio COLCORONA mostró que Colchicina puede reducir la tasa de hospitalización o muerte al actuar previniendo la “tormenta de citocinas”, aminorando también las complicaciones derivadas de la enfermedad (Tardif et al., 2021). Por otro lado, al ser un fármaco que inhibe la migración de leucocitos y la mitosis de un amplio número de células, su actividad es considerada como pleiotrópica y, si bien eso la vuelve ampliamente eficaz para abatir la inflamación, también podría obstruir procesos de inmunoregulación y regeneración de tejidos, por lo que el efecto que tiene en COVID-19 debe ser minuciosamente estudiado.

Adicionalmente, Baricitinib es un inhibidor competitivo de cinasas que, selectivamente, se une de forma potente y reversible a las JAK1 y JAK2. Es un medicamento que forma parte del grupo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a severa. Ensayos *in vitro* han demostrado que inhibe las vías de señalización proinflamatorias mediadas por IL-6 e IL-23, así como la expresión de citocinas Th1 (como IL-12 e IFN- $\gamma$ ) y Th17 (como IL-17 e IL-22) (Al-Salama & Scott, 2018). Con base en un análisis informático realizado por inteligencia artificial, se ha sugerido que Baricitinib puede ser utilizado en la COVID-19 no sólo por sus efectos a nivel de la respuesta inmune. Se ha descrito que este inhibidor de la JAK-STAT es capaz de interferir en la entrada del SARS-CoV-2 al bloquear a 2 cofactores de endocitosis mediada por el receptor de ECA2 (Richardson et al., 2020). Por ello, actualmente hay un gran número de ensayos clínicos en curso donde se espera dilucidar el impacto de este fármaco en la infección por SARS-CoV-2 (Luo et al., 2020). No obstante, al inhibir las JAK1 y 2, este fármaco impide la señalización de otras citocinas antiinflamatorias, que podrían acelerar la recuperación de la homeostasis inmunológica, así como la orquestación de la regeneración de tejidos.

En este panorama, la actividad antiinflamatoria tan general que poseen Colchicina y Baricitinib, podría representar una solución ante la inmunopatología; sin embargo, podría también ralentizar la respuesta inmune frente al virus y la homeostasis inflamatoria, así como favorecer superinfecciones nosocomiales. En cambio, la actividad específica de Tocilizumab podría actuar correctamente en la supresión de una vía inmunopatogénica, sin regular a otras que podrían actuar en paralelo. Esto podría mermar su potencial para la

regulación de la inmunopatología al permitir la señalización de citocinas adicionales que también se encuentren involucradas; o podría ejercer un correcto efecto en la modulación de la misma, mientras que las vías que favorecen la inmunidad frente al virus, infecciones nosocomiales e incluso la regeneración de tejidos no se vean entorpecidas.

Así, la importancia de comparar el efecto de tres fármacos que actúan a niveles distintos de especificidad para regular la inflamación, en el desenlace clínico de pacientes enfermos de COVID-19 es algo que cobra un buen grado de importancia. Más aún si se toma en cuenta dentro del diseño experimental de dicha comparación la estratificación por fase patológica, a modo de utilizar a los fármacos en momentos donde el impacto a sus dianas pueda generar un efecto óptimo.

### 3. Materiales y métodos.

Se recolectaron los datos de los expedientes clínicos de pacientes ingresados con el diagnóstico de COVID-19 en el periodo comprendido entre el 1 de mayo de 2020 y el 7 de junio de 2021 en 3 hospitales: la Sociedad Española de Beneficencia de Pachuca, el Hospital Español de Pachuca y el Hospital Español de Veracruz. Una vez identificados, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: 1) pacientes hospitalizados con prueba positiva para infección por SARS-CoV-2, 2) pacientes que recibían alguna forma de soporte respiratorio, 3) pacientes con enfermedad moderada o severa, y 4) pacientes que contaran con consentimiento informado firmado. Una vez recopilados, se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: 1) pacientes con egreso voluntario, 2) pacientes referidos desde otra unidad hospitalaria con ventilación mecánica invasiva, 3) pacientes que murieron al momento del ingreso hospitalario, y 4) pacientes con expedientes clínicos incompletos.

La información relevante fue recolectada en Hojas de cálculo de Google, identificando a cuatro grupos de tratamiento: grupo Tocilizumab (dosis promedio de 600 a 800 mg IV), grupo Colchicina (dosis de impregnación de 1 a 2 mg VO con mantenimiento de 0.5 a 1.5 mg/día VO en 2 o 3 dosis), grupo Baricitinib (dosis de 0.4 mg/día VO) y grupo Control, que recibieron dexametasona (6 mg/día) y enoxaparina (0.5 mg/kg/día). Todos los pacientes recibieron un manejo estándar con dexametasona.

La severidad de la enfermedad de cada paciente fue evaluada con la puntuación CALL (Consult, 2020; Ji et al., 2020) a su ingreso. Con ello, los pacientes se clasificaron en 3 categorías: a) enfermedad moderada para aquellos pacientes con soporte respiratorio no invasivo y una puntuación CALL  $\leq 7$ , b) enfermedad severa para aquellos pacientes con soporte respiratorio no invasivo y una puntuación CALL  $\geq 8$ , y c) enfermedad crítica para aquellos pacientes con soporte respiratorio invasivo y cualquier puntuación CALL.

Se calculó la mortalidad de cada grupo (% mortalidad = (defunciones  $\times$  100) / n) y se efectuó la prueba exacta de Fisher. Se cuantificaron los días de estancia intrahospitalaria (DEIH) y se compararon usando la prueba t de Welch. Se estimó la razón de momios (*odds ratio*, OR) para el efecto de los tratamientos sobre el soporte respiratorio de cada paciente.

Se consideran significativos los valores de  $p \leq 0.05$  o valores de probabilidad con un intervalo de confianza que excluya a 1.

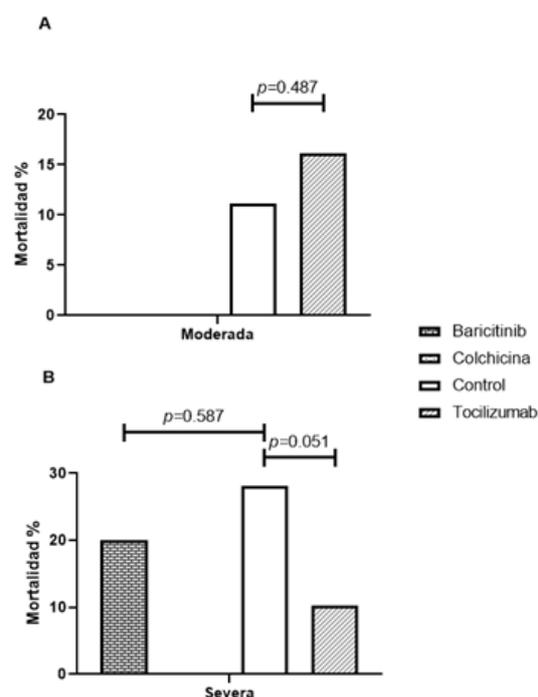


Figura 3: Mortalidad entre los grupos de tratamiento.

### 4. Resultados.

Se identificaron un total de 165 expedientes que empataron con los criterios de inclusión, pero solo se incluyeron 133 tras eliminar aquellos con algún criterio de exclusión. Se clasificaron inicialmente en 4 grupos: Tocilizumab (n=70), Colchicina (n=8), Baricitinib (n=5) y Control (n=50). A su vez, cada grupo se subclasificó en función de la severidad de la enfermedad: Tocilizumab severa (n=31) y moderada (n=39); Colchicina severa (n=6) y moderada (n=2), Baricitinib severa (n=5) y Control severa (n=32) y moderada (n=18).

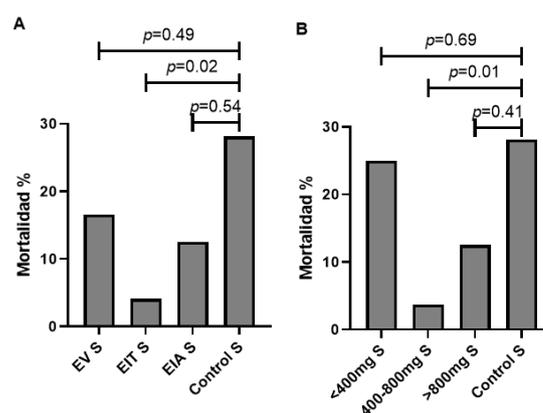


Figura 4: Mortalidad del grupo Tocilizumab severa tras la estratificación.

Al calcular la mortalidad de los grupos con enfermedad severa, se encontró un 0% para Colchicina, un 20% para Baricitinib, un 10.25% para Tocilizumab y un 28.12% para el Control. Con respecto a los grupos con enfermedad moderada, se encontró una mortalidad de 0% para Colchicina, un 16.12% para Tocilizumab y un 11.11% para el Control. Ninguno de

estos resultados fue estadísticamente significativo (Figura 3); empero, se observa una tendencia a la disminución de la mortalidad de los pacientes severamente enfermos que recibieron Tocilizumab.

Al observar dicha tendencia e hipotetizar que el efecto de Tocilizumab podría ser mayor en las etapas inflamatorias de la COVID-19, además de que el efecto pudiese ser dosis-dependiente, se procedió a realizar un análisis estratificando a los pacientes del grupo Tocilizumab severa con base en la dosis empleada (<400 mg, 400 a 800 mg, >800 mg) y el tiempo de administración del fármaco en la historia natural de la enfermedad (EV, EIT y EIA). Tras la estratificación, se calculó una mortalidad de 16.6%, 4.1% y 12.5% cuando el fármaco se administraba en la EV, la EIT y la EIA, respectivamente. Igualmente, los resultados en la estratificación por dosis se obtuvo una mortalidad de 25%, 3.7% y 12.5% para los pacientes que recibieron respectivamente <400 mg, 400 a 800 mg y >800 mg. Al compararlos con el grupo Control severo, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre los subgrupos EIT vs Control ( $p=0.02$ ) (Figura 4-A) y dosis de 400 a 800 mg vs Control ( $p=0.01$ ) (Figura 4-B).

Los DEIH (media  $\pm$  DE) en los grupos con enfermedad severa calculados fueron de  $9.6 \pm 4.9$  para Colchicina,  $14.25 \pm 2.06$  para Baricitinib,  $10.58 \pm 3.66$  para Tocilizumab y  $8.30 \pm 2.86$  para el Control. Al comparar estos valores, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Tocilizumab y Baricitinib con respecto al grupo Control (Figura 5-A). Por otra parte, los grupos con enfermedad moderada presentaron  $11 \pm 4.35$  para Colchicina,  $10.11 \pm 3.84$  para Tocilizumab y  $8.33 \pm 3.06$  para el Control. Tras la comparación, estos resultados no fueron estadísticamente significativos (Figura 5-B).

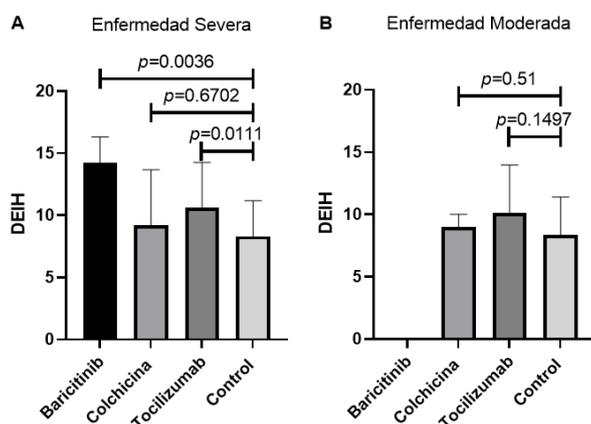


Figura 5: Días de estancia intrahospitalaria.

Por último, al evaluar las características del soporte respiratorio en todos los subgrupos a 5 días de iniciado el tratamiento, sólo el grupo Tocilizumab con enfermedad severa mostró una reducción estadísticamente significativa con respecto al grupo Control Severo (Tabla 1).

Tabla 1: Probabilidad de disminución del soporte respiratorio a 5 días

Grupo	OR (.95% IC)	
	Enfermedad severa	Enfermedad moderada
Baricitinib	0.1406 (0.0136-1.4578)	NA
Colchicina	0.5625 (0.0933-3.3916)	NA
Tocilizumab	<b>0.3094</b> <b>(0.1031-0.9287)</b>	1.9286 (0.5087-7.3114)

## 5. Discusión.

En ausencia de una terapéutica específica, la terapia inmunorreguladora puede jugar un rol importante en el manejo de la enfermedad. De las estrategias evaluadas, Tocilizumab es la terapia que muestra resultados más prometedores. Con base en nuestras observaciones, se puede establecer que este fármaco tiene un impacto importante en la reducción de la mortalidad, lo que es semejante a lo reportado por otros autores (Gokhale et al., 2020; Guaraldi et al., 2020; Klopfenstein et al., 2020). Si bien se ha descrito con anterioridad el uso de Tocilizumab en COVID-19, se ha sugerido la necesidad de establecer el momento ideal de administración de este fármaco (Atzeni et al., 2021). Nuestro análisis reporta que Tocilizumab tiene un mejor efecto cuando es administrado en aquellos pacientes con enfermedad severa mientras cursan la EIT de la historia natural de la enfermedad, a una dosis de 400 a 800 mg. Estos hallazgos son consistentes debido a que esta etapa de la enfermedad está caracterizada por la presencia de un proceso inflamatorio con un daño tisular limitados, a diferencia de la EV, con alta replicación viral y poca respuesta inflamatoria, y la EIA, con un estado de hiperinflamación y daño tisular severo (Dos Santos, 2020). Además, se ha reportado que su uso en etapas iniciales de la enfermedad tiene un efecto negativo sobre el aclaramiento viral (Atzeni et al., 2021).

Por otra parte, observamos que el uso de Tocilizumab se asoció con una mayor estancia intrahospitalaria. Si bien, la relación entre los DEIH y la incidencia de infecciones nosocomiales no fueron evaluados en este estudio, este resultado puede estar asociado al mayor riesgo de superinfecciones descrito en la literatura (Somers et al., 2020).

Al evaluar el soporte respiratorio en los pacientes tratados con Tocilizumab, hubo una disminución en el aporte de oxígeno suplementario en el grupo de enfermedad severa con respecto al grupo Control. En otros estudios se ha reportado que este fármaco es capaz de mejorar la función respiratoria con un mejor curso clínico (Capra et al., 2020). Este hallazgo puede estar justificado por los efectos que ejerce la IL-6 en el proceso inflamatorio a nivel de los alveolos durante la COVID-19. Las vías de señalización de IL-6 promueven la disrupción de la membrana basal con aumento de la permeabilidad capilar y la aparición de edema, además de aminorar los efectos de la respuesta inmune Th1 (Gubernatorova et al., 2020), jugando un papel clave en el desarrollo del SDRA (Atzeni et al., 2021).

Con respecto al uso de Colchicina en pacientes hospitalizados con COVID-19, otros autores han descrito un menor deterioro clínico (Deftereos et al., 2020) y menor mortalidad (Manenti et al., 2021). Incluso, un metaanálisis que incluyó 8 estudios con un total de 5530 pacientes soporta el

uso de Colchicina para disminuir la mortalidad (Nawangsih et al., 2021). Si bien en nuestro estudio no se reportaron muertes en los pacientes sometidos a esta terapéutica, sin importar la severidad de la enfermedad, estos resultados deben tomarse con cautela dado el tamaño de la muestra que se evaluó. En contraste, otros autores describen que en pacientes ambulatorios con COVID-19 con prescripción de Colchicina por algún otro padecimiento reumatológico, no hay mayor beneficio en la mortalidad o en la admisión hospitalaria (Madrid-García et al., 2021). Otro estudio de fase 3 evaluó el uso de Colchicina en pacientes ambulatorios con diagnóstico sospechoso o confirmado de COVID-19 mostrando resultados similares (Tardif et al., 2021). Por otra parte, al momento de comparar su impacto en los DEIH o el soporte respiratorio, la Colchicina no parece ser superior a la terapia aplicada a los controles. Nuevamente, esto puede ser resultado del tamaño de la muestra evaluada.

El uso de Baricitinib en COVID-19 ha sido controversial. Con nuestros resultados, este fármaco parece no tener efecto sobre la mortalidad o la disminución del soporte respiratorio y, contrariamente, aumenta los DEIH en pacientes con enfermedad severa. No obstante, la literatura ha reportado que este fármaco es capaz de disminuir la necesidad de oxígeno suplementario, controlar la fiebre y modular los parámetros inflamatorios (Cantini et al., 2020). Incluso, otro estudio demostró una disminución en los niveles de citocinas inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ), una recuperación rápida de las poblaciones de linfocitos B y T, un aumento en la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, así como una mejoría del estado respiratorio (Bronte et al., 2020). Adicionalmente, el uso de Baricitinib en combinación con Remdesivir muestran resultados benéficos aminorando el tiempo de recuperación y acelerando la mejoría en pacientes recibiendo oxígeno suplementario a altos flujos o con ventilación mecánica no invasiva (Kalil et al., 2021). Las diferencias entre estas observaciones y nuestros resultados seguramente tienen relación con el tamaño de la muestra que sometimos a evaluación, por lo que debe interpretarse con precaución.

Así, la evaluación del efecto de Colchicina y Baricitinib, es un trabajo en proceso. Sin embargo, creemos que de ser estudiados estratificando a los pacientes de acuerdo con la etapa patológica en la que los reciben, podría volverse evidente el potencial completo que estos poseen.

## 6. Conclusiones.

Hasta la fecha, no se ha identificado alguna terapia completamente eficaz contra la infección por el SARS-CoV-2. En este sentido, la terapia inmunorreguladora puede ser la de mayor utilidad, siempre y cuando se utilice en pacientes selectos y en las condiciones apropiadas. Como se mencionó, la historia natural de la enfermedad se caracteriza por una etapa con una elevada replicación viral seguida de etapas caracterizadas por una respuesta inflamatoria importante y daño tisular severo, en distintas proporciones. En consecuencia, los fármacos aplicados al padecimiento deberían seguir las directrices de la patogenia.

En nuestro estudio evaluamos 3 fármacos con efectos a distintos niveles de la respuesta inmunológica, encontrando buenos resultados para los pacientes que fueron tratados con Tocilizumab, un fármaco capaz de regular finamente la

inflamación. En este sentido, concluimos que el fármaco debe ser utilizado en la etapa inflamatoria temprana de la enfermedad a una dosis de 400 a 800 mg.

En nuestras observaciones resulta preocupante la tendencia significativamente más elevada con la que Baricitinib incrementa los DEIH. Por otra parte, Colchicina pudiera tener un impacto importante en la reducción de la mortalidad. Sin embargo, debe considerarse que la principal limitante que enfrentamos en nuestro equipo al evaluar el efecto de estos fármacos estuvo en la muestra tan pequeña con la que contamos para su estudio. No obstante, es importante resaltar que estos fármacos poseen un efecto muy general a nivel de la respuesta inmune, pudiendo condicionar inmunosupresión y propiciar al desarrollo de la inmunopatología.

Se espera poder dar seguimiento a esta línea de investigación aplicando una estrategia similar a la descrita con Tocilizumab, pudiendo respaldar con mayor precisión los rasgos de aquellos pacientes que sean candidatos a estos tratamientos.

Finalmente, en un padecimiento con un espectro clínico tan variado y sin un tratamiento bien establecido, la selección de una terapia dirigida y personalizada podría ser el abordaje ideal para una mejor recuperación de los pacientes con COVID-19. Dicha personalización dependerá, según nuestros datos, de la etapa patológica en la que se encuentren los pacientes y de la severidad de su patología.

## Agradecimientos

Todos los autores desean agradecer a la Sociedad Española de Beneficencia, Pachuca, Hidalgo por brindar el apoyo financiero y técnico para la realización y publicación de este estudio. Los autores también desean agradecer la beca y la educación que reciben de dicha institución.

## Referencias

- Able, B. C., (1945). Nombre del artículo. Nombre de la revista 35, 123–126. DOI: 10.3923/ijbc.2010.190.202
- Al-Salama, Z. T., & Scott, L. J. (2018). Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*, 78(7), 761-772. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0908-4>
- Azenzi, F., Masala, I. F., Rodríguez-Carrio, J., Ríos-Garcés, R., Gerrata, E., La Corte, L., . . . Cervera, R. (2021). The Rheumatology Drugs for COVID-19 Management: Which and When? *J Clin Med*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/jcm10040783>
- Bronte, V., Ugel, S., Tinazzi, E., Vella, A., De Sanctis, F., Canè, S., . . . Olivieri, O. (2020). Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest*, 130(12), 6409-6416. <https://doi.org/10.1172/jci141772>
- Burkard, C., Verheije, M. H., Wicht, O., van Kasteren, S. I., van Kuppeveld, F. J., Haagmans, B. L., . . . de Haan, C. A. (2014). Coronavirus cell entry occurs through the endo-lysosomal pathway in a proteolysis-dependent manner. *PLoS Pathog*, 10(11), e1004502. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004502>
- Campochiaro, C., Della-Torre, E., Cavalli, G., De Luca, G., Ripa, M., Boffini, N., . . . Group, T.-R. S. (2020). Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med*, 76, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.021>
- Cantini, F., Niccoli, L., Matarrese, D., Nicastri, E., Stobbione, P., & Goletti, D. (2020). Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *The Journal of infection*, 81(2), 318-356. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017>
- Capra, R., De Rossi, N., Mattioli, F., Romanelli, G., Scarpazza, C., Sormani, M. P., & Cossi, S. (2020). Impact of low dose tocilizumab on mortality rate

- in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*, 76, 31-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.009>
- Chen, L. Y. C., Hoiland, R. L., Stukas, S., Wellington, C. L., & Sekhon, M. S. (2021). Assessing the importance of interleukin-6 in COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(2), e13. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30600-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30600-7)
- Colaneri, M., Bogliolo, L., Valsecchi, P., Sacchi, P., Zuccaro, V., Brandolino, F., . . . The Covid Ircs San Matteo Pavia Task, F. (2020). Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAteo COVID19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms*, 8(5). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050695>
- Consult, R. C. C. (2020). CALL score. RCCC. <https://www.rccc.eu/COVID/CALL.html>
- Deftereos, S. G., Giannopoulos, G., Vrachatis, D. A., Siasos, G. D., Giotaki, S. G., Gargalianos, P., . . . Stefanadis, C. (2020). Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 3(6), e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
- DGE. (2021, Jun 19th, 2021). Covid-19 México. Retrieved Jun 20th, 2021 from <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
- Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., . . . Chen, Y. (2020). Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*, 11, 827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
- Dos Santos, W. G. (2020). Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother*, 129, 110493. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110493>
- Durán-Méndez, A., Aguilar-Arroyo, A. D., Vivanco-Gómez, E., Nieto-Ortega, E., Pérez-Ortega, D., Jiménez-Pérez, C., . . . Peón, A. N. (2021). Tocilizumab reduces COVID-19 mortality and pathology in a dose and timing-dependent fashion: a multi-centric study. *Scientific Reports*, 11(1), 19728. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99291-z>
- Frediansyah, A., Nainu, F., Dhama, K., Mudatsir, M., & Harapan, H. (2021). Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review. *Clin Epidemiol Glob Health*, 9, 123-127. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.07.011>
- Gokhale, Y., Mehta, R., Karnik, N., Kulkarni, U., & Gokhale, S. (2020). Tocilizumab improves survival in patients with persistent hypoxia in severe COVID-19 pneumonia. *EClinicalMedicine*, 24, 100467. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100467>
- Guaraldi, G., Meschiari, M., Cozzi-Lepri, A., Milic, J., Tonelli, R., Menozzi, M., . . . Mussini, C. (2020). Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*, 2(8), e474-e484. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30173-9)
- Gubernatorova, E. O., Gorskova, E. A., Polinova, A. I., & Drutskaya, M. S. (2020). IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*, 53, 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>
- Ji, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Z., Yang, T., Zhao, P., . . . Qin, E. (2020). Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis*, 71(6), 1393-1399. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>
- Kalil, A. C., Patterson, T. F., Mehta, A. K., Tomashek, K. M., Wolfe, C. R., Ghazaryan, V., . . . Beigel, J. H. (2021). Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(9), 795-807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
- Karatza, E., Ismailos, G., & Karalis, V. (2021). Colchicine for the treatment of COVID-19 patients: efficacy, safety, and model informed dosage regimens. *Xenobiotica*, 51(6), 643-656. <https://doi.org/10.1080/00498254.2021.1909782>
- Klopfenstein, T., Zayet, S., Lohse, A., Balblanc, J. C., Badie, J., Royer, P. Y., . . . Conrozier, T. (2020). Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect*, 50(5), 397-400. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.05.001>
- Luo, W., Li, Y. X., Jiang, L. J., Chen, Q., Wang, T., & Ye, D. W. (2020). Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19. *Trends Pharmacol Sci*, 41(8), 531-543. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.06.007>
- Madrid-García, A., Pérez, I., Colomer, J. I., León-Mateos, L., Jover, J. A., Fernández-Gutiérrez, B., . . . Rodríguez-Rodríguez, L. (2021). Influence of colchicine prescription in COVID-19-related hospital admissions: a survival analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 13, 1759720x211002684. <https://doi.org/10.1177/1759720x211002684>
- Manenti, L., Maggiore, U., Fiaccadori, E., Meschi, T., Antoni, A. D., Nounvenne, A., . . . Peruzzi, L. (2021). Reduced mortality in COVID-19 patients treated with colchicine: Results from a retrospective, observational study. *PLoS One*, 16(3), e0248276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248276>
- Nawangsih, E. N., Kusmala, Y. Y., Rakhmat, II, Handayani, D. R., Juliastuti, H., Wibowo, A., . . . Pranata, R. (2021). Colchicine and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Int Immunopharmacol*, 96, 107723. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107723>
- Prompetchara, E., Ketloy, C., & Palaga, T. (2020). Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 38(1), 1-9. <https://doi.org/10.12932/ap-200220-0772>
- Richardson, P., Griffin, I., Tucker, C., Smith, D., Oechsle, O., Phelan, A., . . . Stebbing, J. (2020). Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *The Lancet*, 395(10223), e30-e31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
- Rojas-Marte, G., Khalid, M., Mukhtar, O., Hashmi, A. T., Waheed, M. A., Ehrlich, S., . . . Shani, J. (2020). Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: a case-controlled study. *QJM*, 113(8), 546-550. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa206>
- Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R., Hunter, B. D., Bhagani, S., . . . Malhotra, A. (2020). Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv*, 2020.2008.2027.20183442. <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>
- Sevilla-Castillo, F., Roque-Reyes, O. J., Romero-Lechuga, F., Gómez-Núñez, M. F., Castillo-López, M., Medina-Santos, D., . . . Peón, A. N. (2021). Both Chloroquine and Lopinavir/Ritonavir Are Ineffective for COVID-19 Treatment and Combined Worsen the Pathology: A Single-Center Experience with Severely Ill Patients. *Biomed Res Int*, 2021, 8821318. <https://doi.org/10.1155/2021/8821318>
- Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*, 39(5), 405-407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
- Somers, E. C., Eschenauer, G. A., Troost, J. P., Golob, J. L., Gandhi, T. N., Wang, L., . . . Pogue, J. M. (2020). Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>
- Tardif, J. C., Bouabdallaoui, N., L'Allier, P. L., Gaudet, D., Shah, B., Pillinger, M. H., . . . Boivin, G. (2021). Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00222-8)
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature reviews Immunology*, 20(6), 363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- The, R.-C. A. P. I., Gordon, A. C., Mouncey, P. R., Al-Beidh, F., Rowan, K. M., Nichol, A. D., . . . Derde, L. P. G. (2021). Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv*, 2021.2001.2007.21249390. <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>
- WHO. (2021, June 19th). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Retrieved June 20th, 2021 from <https://covid19.who.int/>
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., . . . Zhang, Y.-Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., . . . Wei, H. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117(20), 10970-10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>