

Ciclosporina y Metotrexato: Potencial Alternativa de Tratamiento para la COVID 19

Cyclosporine and Methotrexate Potential Treatment Alternative for COVID 19

Fecha de recepción: January 12, 2021, **Fecha de aceptación:** January 28, 2021, **Fecha de publicación:** February 05, 2021

Johan Viloria Madrid¹, Dilia Aparicio Marengo², Juan Rafael Farak Gomez³, Maria Jose Navarro Ballestas³ and Jhonier Rafael Villero Suarez³

- ¹ Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación Universidad de Cartagena, Anestesiologo Clinica Santa Cruz de Bocagrande, Clinica Nuestra, Clínica Ermita. Cartagena, Colombia
- ² Grupo de Investigación GINUMED, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Nuñez, Cartagena, Colombia
- ³ Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Nuñez, Cartagena, Colombia

*Correspondencia:

Johan Viloria Madrid

✉ Emmanuelviloriatoledo@hotmail.com

Resumen

Antecedentes: Con la presentación de la pandemia por SARS-CoV-2, existe gran incertidumbre acerca de la efectividad de los tratamientos propuestos que existen actualmente y de su efectividad para contrarrestar las manifestaciones ocasionadas por este virus o, por el contrario, exponer a los pacientes a un mayor riesgo de infección o en el peor de los casos, un curso más severo de la enfermedad, ya sea de la COVID-19 o de su patología de base.

Metodología: Se realizó una revisión narrativa a través de diversas bases de datos de octubre de 2020 a enero de 2021; la búsqueda y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés y español. Se utilizaron como palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, ciclosporina y metotrexato.

Resultados: Metotrexato ha demostrado ser una excelente alternativa en pacientes con COVID 19 debido a su eficacia, disponibilidad, bajo precio y la amplia experiencia que se tiene de este en cuanto a su uso en la artritis reumatoide, con la finalidad de detener la respuesta inmuno-trombótica inducida por este y respaldar otras patologías asociadas a la COVID 19, como lo son las lesiones dermatológicas e inflamatorias. En cuanto a la Ciclosporina se ha comprobado que la inhibición de la vía inflamatoria de calcineurina, NF-κB, utilizando ciclosporina A (CsA) produce una reducción en la razón de probabilidades de muerte en pacientes hospitalizados afectados por COVID-19 grave.

Conclusiones: La presente revisión ofrece recomendaciones basadas en la evidencia disponible acerca de cómo la ciclosporina y metotrexato pueden llegar a convertirse en alternativa para combatir la COVID 19.

Palabras clave: Nefropatía diabética; Agonistas del receptor GLP-1, Péptidos similares al glucagón; Diabetes mellitus (DeCS)

Abstract

Background: With the presentation of the SARS-CoV-2 pandemic, there is great uncertainty about the effectiveness of the proposed treatments that currently exist and their effectiveness in counteracting the manifestations caused by this virus or, on the contrary, exposing them to patients are at an increased risk of infection or in the worst case, a more severe course of the disease, either from COVID-19 or its underlying pathology.

Methodology: A narrative review was carried out through various databases from October 2020 to January 2021; the search and selection of articles was carried out in journals indexed in English and Spanish. The following will be used as keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, cyclosporine and methotrexate.

Results: Methotrexate has proven to be an excellent alternative in patients with COVID 19 due to its efficacy, availability, low price, and the extensive experience of this in terms of its use in rheumatoid arthritis, in order to stop the immune response -thrombotic induced by this and support other pathologies associated with COVID 19, such as dermatological and inflammatory lesions. Regarding cyclosporine, it has been proven that the inhibition of the inflammatory pathway of calcineurin, NF- κ B, using cyclosporine A (CsA) produces a reduction in the probability of death ratio in hospitalized patients affected by severe COVID-19.

Conclusions: The present review offers recommendations based on the available evidence about how cyclosporine and methotrexate can become an alternative to combat COVID 19.

Keywords: Cyclosporine; Methotrexate; SARS-CoV-2; COVID-19

Introducción

El 31 de diciembre de 2019 en el municipio de Wuhan en la provincia de Hubei, China, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía que mostraban una etiología desconocida. Posteriormente a estos sucesos, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades concluyó que se trataba de un nuevo coronavirus, que posteriormente recibiría el nombre de SARS-CoV-2, hacia el 13 de enero de 2020 se confirmó oficialmente lo que sería el primer caso registrado fuera de China, el cual fue notificado en Tailandia, pero no fue hasta el 30 de enero de 2020, cuando la Organización Mundial de la Salud declaró un estado de emergencia de carácter internacional [1].

La clínica de la COVID-19 es muy variable y va desde la infección asintomática hasta la neumonía grave que requiere ventilación y suele ser fatal. La presentación asintomática es más común en niños y adultos jóvenes, en cuanto que las formas graves se observan más en adultos mayores de 65 años y en personas con enfermedades de base como la diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión, entre otras. Los síntomas más comunes que suelen referir los pacientes son fiebre y tos. La fiebre suele ser alta y prolongada, lo que se asocia a desenlaces graves. La tos por otro lado, puede ser seca o productiva, y a veces se acompaña de hemoptisis. La ageusia y anosmia también son dos de los síntomas que se presentan con mayor frecuencia [2].

En los últimos meses, los sistemas de salud a nivel mundial se han estado enfrentando con esta enfermedad que se ha propagado rápidamente, en la cual aproximadamente el 15% de los pacientes infectados pueden llegar a desarrollar una forma severa de esta, llegando a causar grandes molestias a la salud pública global. A la fecha se reporta muy poca información sobre cuáles son las mejores y más eficaces alternativas de

tratamiento para contrarrestar esta infección, por lo tanto, es fundamental realizar más investigaciones y revisiones en este campo que ayuden a establecer un manejo terapéutico adecuado y definitivo, de tal manera que podamos disponer tanto de medidas preventivas como de promoción de la salud en estos aspectos [3].

Bajo las consideraciones anteriores, nos planteamos esta revisión que tiene como objetivo primordial brindar información acerca de la efectividad del Metotrexato y la Ciclosporina como alternativa de tratamiento para la COVID 19, que como mostraremos a lo largo de nuestro trabajo resultan ser una adecuada opción de tratamiento en todos los pacientes infectados, ya que ha demostrado disminuir la mortalidad en los cursos severos de la enfermedad [4].

Materiales y Métodos

Se llevó a cabo una revisión narrativa, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect, entre otras. La recopilación y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en primera y segunda lengua de los años 2012 a 2020. Como palabras clave, se emplearon en las bases de datos según la metodología DeCS y MeSH los términos: ciclosporina; metotrexato; SARS- CoV-2; COVID-19. En esta revisión se identificaron 70 publicaciones originales y de revisión relacionadas con la temática estudiada, de los cuales, 17 artículos cumplieron con los requisitos de inclusión especificados, tales como, artículos que estuvieran en un rango no menor al año 2012, que fueran artículos de texto completo y que informaran sobre el manejo médico propuesto para la COVID-19, además de la utilización de ciclosporina y metotrexato para el mismo. Como criterios de exclusión se tuvo en cuenta que los artículos no contaran con información suficiente y que no presentaran el texto completo al momento de su revisión.

Resultados

Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un fármaco con efecto inmunomodulador más que inmunosupresor. Es conocido desde hace mucho tiempo en oncología médica, el área de la reumatología y de la nefrología; su uso se dirige hacia la quimioterapia antineoplásica, artritis reumatoide activa y grave en adultos, psoriasis y en ocasiones se utiliza combinada con otros medicamentos para la enfermedad de Crohn [5].

El modo de acción principal del metotrexato es mediante la inhibición de las vías dependientes de folato que conducen a la inhibición de la síntesis de ADN en las células tumorales que se dividen rápidamente. El MTX actúa como fármaco antitumoral teniendo gran afinidad por la enzima dihidrofolato reductasa que es la encargada de la transformación del ácido dihidrofolico en tetrahidrofolico; al tener gran afinidad por esta, bloquea su actividad de forma reversible creando así una disminución en la síntesis de tetrahidrofolico. Los efectos antiinflamatorios del metotrexato son amplios, particularmente en dosis altas. El metotrexato reduce significativamente la IL-6 y TNF α en las células T y aumentan las células T reguladoras, estas al activarse se someten a división celular, por lo que los efectos del metotrexato sobre las células T inflamatorias también pueden explicarse por la acción sobre la vía del folato [6].

El MTX cuenta con el potencial para disminuir la síntesis de citocinas proinflamatorias, como lo son la interleucina y el interferón INF-g; aparte también aumenta la expresión de ciertos genes codificadores de proteínas antiinflamatorias como lo son la IL-4 e IL-10. Su acción antiinflamatoria podría relacionarse con la capacidad que presenta el MTX para inhibir el factor nuclear kappa B, el cual se destaca en el proceso inflamatorio; la presencia intracelular de MTX poliglutamato en el sitio de la inflamación impediría la formación de FAICAR, inhibiendo así la acción de la AICAR transformilasa. Lo que conlleva a un aumento de AICAR que termina provocando una acumulación de AMPc; este al ser expulsado de la célula se transforma en adenosina la cual se une al receptor A2a del linfocito favoreciendo la síntesis de pKA que bloquea la formación de NF-kB y con ello la síntesis de citocinas inflamatorias [7].

Aproximadamente, el 50% del metotrexato se une a proteínas plasmáticas, la unión a estas proteínas determina la distribución que el MTX tenga en el organismo. El efecto farmacológico se da por un equilibrio existente entre la fracción de fármaco libre y la fracción que se une a las proteínas plasmáticas. La importancia de esto radica en pacientes que usen de manera concomitante otros medicamentos junto al MTX, debido a que, al existir una competencia por la unión a estas proteínas plasmáticas, el fármaco que es desplazado aumenta su efecto farmacológico al aumentar su fracción plasmática libre. Un ejemplo de estas interacciones sería concomitante con medicamentos como: tetraciclinas, salicilatos, barbitúricos, sulfonamidas, entre otros. Los cuales evidencian una mayor afinidad por la albúmina sérica que el MTX [8].

La biodisponibilidad relativa del MTX por vía oral en comparación con la intramuscular es buena a dosis bajas, pero disminuye a

dosis mayores. La absorción oral del MTX va a depender de la dosis administrada y varía dependiendo del tránsito intestinal. Su absorción se va a ver afectada si tiene interacción con comidas, si el paciente presenta diarrea o si es administrada de manera concomitante con antibióticos no absorbibles, por el contrario, situaciones como el estreñimiento la aumentan. Existe preferencia en utilizar la vía parenteral como opción inicial en pacientes con condiciones especiales como lo serían pacientes poli medicados, con obesidad, para evitar efectos adversos gastrointestinales o por simple preferencia [9].

Muchos de los pacientes con COVID-19 que presentan un estado crítico de la enfermedad suelen cursar con el síndrome de activación macrófaga (SAM), el cual se caracteriza por presentar: Crecimiento incontrolado de células T, hipersecreción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 β , interferón y TNF- α) y activación descontrolada de los macrófagos [9].

Adicional a este síndrome, en estos pacientes se ha detectado activación anormal de la trombina, lo cual tiende a desencadenar una serie de episodios tromboticos como lo son la isquemia periférica, síndrome de desfibrinación y tromboembolismo pulmonary.

El MTX ha demostrado que a bajas dosis es capaz de bloquear la vía Jak/Stat, cuya vía intracelular es la encargada de la transducción de información originada por diversas citocinas, además de contar con la posibilidad de delimitar la respuesta pro-inflamatoria de macrófagos al disminuir la liberación de interleuquinas y el factor de necrosis tumoral alfa. Por lo anteriormente mencionado, sugerimos el uso de metotrexato en pacientes con COVID 19 debido a su eficacia, disponibilidad, bajo precio y la amplia experiencia que se tiene de este en cuanto a su uso en la artritis reumatoide, con la finalidad de detener la respuesta inmuno-trombótica inducida por este y respaldar otras patologías asociadas a la COVID 19, como lo son las lesiones dermatológicas e inflamatorias [10].

Gauna y Bernava llevaron a cabo una revisión denominada Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC), la cual forma parte de un ensayo clínico que se encuentra a la espera de ser aprobado con el fin de conocer la eficacia del MTX, al igual, países como Brasil adelantan ensayos con metotrexate, del cual no se tienen resultados publicados hasta el momento. Sin embargo, es necesario continuar con el estudio de este fármaco para lograr establecer su potencial terapéutico ante la COVID-19 [11].

Ciclosporina

La ciclosporina es un péptido producido por el hongo *Tolypocladium inflatum*, cuenta con una actividad inmunosupresora que tiene la capacidad de impedir la transcripción de genes relacionados con citocinas proinflamatorias actuando de forma selectiva sobre las células T al inhibir calcineurina fosforilasa. Dentro de sus funciones también actúa sobre las mitocondrias, inhibiendo su apoptosis. La ciclosporina aún se sigue empleando para la prevención del rechazo de órganos en los trasplantes, aunque tiene indicaciones también para el síndrome nefrótico, dermatitis atópica y artritis idiopática o reumatoide [12].

Su mecanismo de acción es mediado por la unión a las ciclofilinas, una familia de proteínas ubicuas presentes en todas las especies cuya principal función está involucrada en el plegamiento correcto de otras proteínas. Las interacciones funcionales entre las proteínas virales, donde se destaca la proteína no estructural 1 y los miembros de la familia de las ciclofilinas, forman una parte importante de la interacción virus-huésped.

El efecto de la ciclosporina sobre los coronavirus, que no sea el nuevo SARS-CoV-2, ha sido extensamente estudiado. Se destacan dos tipos, el SARS-CoV y el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), siendo estos de vital importancia por sus tasas de mortalidad en humanos. Los datos arrojaron una disminución de MERS-CoV y la replicación del SARS-COV in vitro tras el uso de ciclosporina. Los resultados llevaron a algunos autores a especular que la ciclosporina puede ser una opción de tratamiento interesante para el SARS-CoV-2 [13].

En los pacientes con SARS-CoV-2 que presentan fenotipos graves se habla de la presencia de una tormenta de citoquinas; esto podría ser resultado de la capacidad de los betacoronavirus para invadir los macrófagos, secuestrando así los principales impulsores de las respuestas inmunitarias innatas. Los betacoronavirus se replican y llevan a cabo actividades transcripcionales en el citosol celular, aquí el genoma viral es detectado por helicasas del receptor similar a RIG-1 (RLR), esté activa las proteínas antivirales mitocondriales (MAVS) tras unirse al ARNv lo que conlleva a que se desencadene la fosforilación de factores de transcripción y genes expresión de interferones y citocinas, los cuales son de vital importancia para que la respuesta antiviral sea efectiva. Por lo anterior la función mitocondrial es esencial para la defensa antiviral, este hecho apunta a la falla mitocondrial como el mecanismo que desencadena formas graves de infección por COVID-19 [14].

Los inhibidores de la calcineurina podrían conferir protección frente a estos procesos patógenos. Su foco de acción está centrado en aquellos virus que tengan la capacidad de generar muerte celular debido a la incapacidad de adaptarse al estrés celular. La ciclosporina A ha logrado evidenciar su efectividad ante virus in vitro, incluyendo la familia de los coronavirus, ayudando a restaurar la respuesta de proteína desplegada (UPR) en el citosol, y de esta manera rescatar a las células de la necrosis. Además, al dirigirse a la ciclofilina D, la ciclosporina A inhibe la apertura de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP), activa la UPR mitocondrial (mtUPR) y previene la falla mitocondrial. Su efecto de tratamiento podría estar dirigido no solo a atacar al virus sino también atacando a la respuesta hiperinflamatoria [15].

Estudios realizados por Guisado et al, evidenciaron que la inhibición de la vía inflamatoria de calcineurina, NF- κ B, utilizando ciclosporina A (CsA) produce una reducción en la razón de probabilidades de muerte en pacientes hospitalizados afectados por COVID-19 grave.

Discusión

En la COVID-19, los datos indican que esta infección produce una reacción inmune excesiva en el huésped, encontrando que varias citocinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-

1 β , IL-8, IL-12, proteína inducible por interferón gamma (IP10), proteína inflamatoria de macrófagos 1A (MIP1A) y proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1) están implicados en la cascada patógena de la enfermedad, siendo el principal mediador la interleucina 6 en la reacción llamada tormenta de citocinas, suscitando consecuentemente un daño tisular extenso con coagulación disfuncional [16].

Las terapias antiinflamatorias/inmunomoduladoras/inmunosupresoras, como el metotrexato y la ciclosporina, se proponen para beneficiar a los pacientes con la COVID-19, con el fin de disminuir la expresión de la tormenta de citosinas. Algunas investigaciones in vitro muestran que la ciclosporina A afectan fuertemente la replicación del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV). Por tanto, su efecto puede ser doble, tanto contra el virus como contra la respuesta de la hiperinflamación [16].

Debido a la tormenta de citosinas de la COVID-19 se ha planteado diversas opciones de tratamiento como el tocilizumab, anakinra, el roxilitinib, glucocorticoides, inmunoglobulinas y algunos inmunosupresores, con opciones teóricas para combatir el proceso inflamatorio en pacientes graves. Pablo Guisado y colaboradores informan que la inhibición de la tormenta de citosinas y de la calcineuria, ocasionado por la ciclosporina, podría reducir la fase hiperinflamatoria de la COVID-19 [17].

Yousaf et al, reportan un estudio de cohorte comparativo en pacientes adultos diagnosticados con la COVID-19 y tratados con Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi) o metotrexato en comparación con aquellos no tratados, llegando a la conclusión de que los pacientes con exposición reciente a TNFi o metotrexato no tienen mayor hospitalización o mortalidad en comparación con pacientes con COVID-19 sin exposición reciente a TNFi o metotrexato. Aunque este estudio no apoya directamente esta revisión, tampoco la descarta, al igual que sus resultados no son concluyentes al existir muchas limitaciones. Sin embargo, aún no existe evidencia práctica o clínica, sobre la efectividad del metotrexato en asociación con otros inmunomoduladores como la ciclosporina. Las limitaciones que presenta nuestro estudio es la poca evidencia de análisis de ensayos clínicos de gran escala para determinar certeramente la efectividad y la seguridad de la ciclosporina y metotrexato en pacientes con COVID-19 [17].

Conclusión

La gran expansión de la enfermedad por coronavirus en los últimos meses se ha convertido en una amenaza significativa para la salud pública global. Dada la falta de terapias antivirales específicas, el tratamiento actual para COVID-19 se centra principalmente en medidas de soporte, pese a las investigaciones actuales sobre compuestos para el tratamiento de esta infección potencialmente mortal, lo que pone de manifiesto la necesidad imperativa de desarrollar herramientas para detener la actual pandemia y controlar las nuevas variantes del virus que se han venido presentando.

De los estudios que se han realizado sobre fármacos anti-SARS-CoV-2, muchos tienen tamaños de muestra pequeños que arrojan beneficios sin significación estadística. Por lo tanto, es urgente el acceso a análisis de ensayos clínicos de gran escala

para determinar certeramente la efectividad y la seguridad de la ciclosporina y metotrexato en pacientes con COVID-19. Sin embargo, los resultados de estos ensayos pueden no estar disponibles a corto plazo; por lo tanto, se debe valorar y analizar todas las evidencias para lograr retrasar la transmisión y optimizar las medidas de apoyo. Debido a que la pandemia de COVID-19 está en curso, existe una necesidad inmediata de datos basados en evidencia sobre la exposición biológica e inmunomoduladores en el contexto de la infección por COVID-19.

Referencias

1. Aparicio D, Polo M, Morelo B, Murillo D (2020) Anticoncepción de larga duración como opción para prevención de embarazo en tiempos de Sars-Cov-2. Arch de Med 16: 1438.
2. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, et al. (2020) Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. Infect Dis Poverty 9: 29.
3. Jasper F, Kin-Hang K, Zheng Z (2020) Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect 9: 221-236.
4. Safavi F, Nath A (2020) Silencing of immune activation with methotrexate in patients with COVID-19. Journal of the Neurological Sciences 415: 116942.
5. Goicoechea C (2016) Farmacología del metotrexato. Reumatología Clínica 11: 3-7.
6. Tornero J, Ballina F, Alén J, Caracuel M (2015) Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: Incremento y reducción de dosis y vías de administración. Reumatología Clínica 11: 3-8.
7. Guisado-Vasco P, Valderas-Ortega S, Carralón-González MM, Roda-Santacruz A, González-Cortijo L, et al. (2020) Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort), EClinicalMedicine 28: 1-10.
8. Sociedad española de reumatología. ¿Qué es? La ciclosporina.
9. Rudnicka L, Glowacka P (2020) Cyclosporine therapy during the COVID-19 pandemic. J Am Acad Dermatol 83: e151-e152.
10. Sanchez-Pernautea O, Romero-Buenoa F, Selva-O'Callaghanb A (2020) Why choose cyclosporin as a first-line therapy in COVID-19 pneumonia. Reumatología Clínica.
11. Hernandez-Baldizon S (2012) ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide? Reumatología Clínica 8: 42-45.
12. Ahmed Y, Swapna G, Steve F, Zachary Z (2021) Clinical outcomes of COVID-19 in patients taking tumor necrosis factor inhibitors of methotrexate: A multicenter research network study. J Am Acad Dermatol 84: 70-75.
13. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R (2020) Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 71: 769-777.
14. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 56: 105949.
15. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, et al. (2012) Macrolides: From in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. Eur J Clin Pharmacol 68: 479-503.
16. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. (2020) Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A multinational registry analysis. The Lancet.
17. Lasses OLA, Cataneo-Piña DJ, Correa-Cabrera RP, Álvarez-Gutiérrez L, Domínguez-Rivera DU (2020) Propuestas de tratamiento de la infección por SARS CoV2: Análisis de la evidencia. Medicina Interna de México 36: 670-687.