



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.5867>

Colágeno polimerizado tipo I como potencial tratamiento contra COVID-19

Polymerized type I collagen as a potential treatment against COVID-19.

Luis Del Carpio-Orantes

Resumen

En este documento se hace una breve recopilación de los tratamientos actuales, enfocándonos en un fármaco mexicano, de la industria mexicana, que ha llamado la atención como potencial tratamiento del COVID-19 en sus formas moderadas a severas, debido a su eficacia antiinflamatoria que se ha demostrado coadyuva al tratamiento de las formas que cursan con tormenta de citocinas, por lo que hacemos una recapitulación de las principales investigaciones al respecto.

PALABRAS CLAVE: Neumonía; COVID-19; tormenta de citocinas; colágeno tipo I.

Abstract

In this document we make a brief compilation of current treatments, focusing on a Mexican drug, from the Mexican industry, which has attracted attention as a potential treatment of COVID-19 in its moderate to severe forms, due to its anti-inflammatory efficacy that is it has been shown to contribute to the treatment of the forms that occur with cytokine storm, so we make a recapitulation of the main research in this regard.

KEYWORDS: Pneumonia; COVID-19; Cytokine storm; Collagen type I.

Departamento de Medicina Interna,
Hospital General de Zona 71, Instituto
Mexicano del Seguro Social, Veracruz,
México.

Recibido: 27 de junio 2021

Aceptado: 6 de julio 2021

Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes
neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Del Carpio-Orantes L. Colágeno polimerizado tipo I como potencial tratamiento contra COVID-19. Med Int Méx 2022; 38 (1): 167-170.

Tras haberse cumplido más de un año de padecer la pandemia de COVID-19, habiéndose identificado a su agente etiológico denominado SARS-CoV-2, su fisiopatología, así como estrategias de diagnóstico molecular, antigénica y de anticuerpos, con más de 180 millones de casos y casi 4 millones de defunciones, se han tenido dificultades importantes para encontrar un tratamiento eficaz, pasando por muchos fármacos con indicación *off label* (medicamentos prescritos en condiciones distintas de las autorizadas, es decir, utilizados para un uso no reflejado en su ficha técnica) favorecida por el entorno pandémico agresivo y las múltiples defunciones reportadas: sin embargo, hoy día aún sin un tratamiento específico.^{1,2}

Los pocos medicamentos que han demostrado utilidad, después de un gran análisis de la información y tras estudios controlados con distribución al azar, así como revisiones sistemáticas y metanálisis, son: dexametasona y enoxaparina (favorecidos por el estudio *Recovery* que excluyó a azitromicina, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir y plasma convaleciente); muy cuestionables los antivirales, con aparente eficacia del remdesivir, y demostrándose que otros como oseltamivir, lopinavir/ritonavir y antibióticos pueden agregar morbilidad y mortalidad en casos no severos, por lo que no se recomiendan actualmente de forma rutinaria.³⁻⁶

Otros fármacos que en un principio parecían tener efectividad han sido desplazados incluso por sus mismas farmacéuticas por no encontrarse indicación plena que avale la disminución de la mortalidad de los pacientes, aunque hayan mejorado otras variables, como los días de cama, evitar intubación o el requerimiento de aminas en pacientes críticamente enfermos, etc., tal es el caso de tocilizumab e ivermectina, aunque tocilizumab volvió a posicionarse después del análisis del estudio *Recovery*, demostrando disminuir la mortalidad.^{7,8,9}

Recientemente se publicaron algunas experiencias con medicamentos con indicación *off label*, como ruxolitinib, tofacitinib y baricitinib, que son inhibidores de las vías de janus (JAK1 y JAK2) que disminuyen las citocinas proinflamatorias; sin embargo, con riesgos de inmusupresión que podrían condicionar infecciones agregadas que incrementan la morbilidad y mortalidad a los pacientes, principalmente aunado a otros inmunosupresores, como los esteroides, por lo que su administración debe ser estrictamente supervisada.^{10,11,12}

Otro fármaco que al parecer tiene utilidad demostrada en un estudio canadiense es la colchicina, que demostró utilidad al impedir la progresión a formas severas de la enfermedad (estudio *Colcorona*).¹³

En forma reciente surgió en uno de los institutos más prestigiosos de México un protocolo con un fármaco denominado colágeno polivinil pirrolidona o colágeno polimerizado tipo I (Fibroquel®, Aspid), que por sus propiedades vistas en enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, osteoartritis) contra la inflamación mediada por inmunidad ha destacado como potencial tratamiento contra el COVID-19.¹⁴

La dosis propuesta es de 3 mL al día vía intramuscular, del día 1 al 3 y de 1.5 mL diarios del día 4 a 7, siendo un ciclo de tratamiento de 7 días, que en casos severos o persistentes pueden ampliarse a dos ciclos; se ha prescrito en casos de neumonías inflamatorias secundarias a COVID-19, aprovechando sus diversas propiedades que son:

- Modular negativamente la expresión de la IL-1 β , IL-8, TNF- α , TGF- β 1, IL-17, Cox-1 y moléculas de adhesión leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1).^{15,16}
- Incrementa sensiblemente los mediadores y mecanismos moduladores de la inflama-



ción (expresión de IL-10 y el número de células T reguladoras) y disminuye la fibrosis tisular, sin producir efectos adversos.¹⁷

Debido a estas propiedades se ha teorizado que dada su acción sistémica, pudiera tener algún efecto en la regulación negativa de la expresión de la tormenta de citocinas proinflamatorias, en el número de células T efectoras Th1, Th17, Th22, de moléculas de adhesión leucocitaria; e incrementar la de IL-10 y el número de células T reguladoras, lo que puede derivar en importantes beneficios para el tratamiento de la fase hiperinflamatoria y probablemente en el síndrome de dificultad respiratoria aguda que muestran los pacientes con COVID-19 leve a grave, con un perfil de bioseguridad carente de efectos adversos severos.^{18,19}

El estudio más vigoroso al respecto fue registrado en *clinicaltrials.gov* bajo el número NCT04517162, siendo un estudio con distribución al azar, controlado con placebo, que demuestra que el colágeno polimerizado de tipo I redujo las concentraciones de citocinas y otras sustancias proinflamatorias (IP-10, IL-8, M-CSF e IL-Ra), manifestando clínicamente menor tiempo de síntomas, mejoría en la saturación de oxígeno y menor mortalidad.^{8,20}

Existen otras dos experiencias en pacientes ambulatorios que son estudios retrospectivos y descriptivos, uno realizado en la Ciudad de México y otro en Veracruz, México, que demuestran mejoría en los índices de oxigenación y marcadores de inflamación que repercuten en disminución de la mortalidad con la administración de colágeno polimerizado tipo I en pacientes afectados de neumonía moderada por COVID-19, sin reportarse eventos adversos graves.^{21,22}

Consideramos que, pese a que se necesitan más estudios con distribución al azar y controlados,

la experiencia mexicana con este fármaco mexicano es un aliciente en la lucha contra el COVID-19 y un intento prometedor de encontrar un tratamiento eficaz que disminuya la mortalidad de esta pandemia, siendo importante darlo a conocer a nivel nacional e internacional.

REFERENCIAS

1. Del Carpio-Orantes L, González-Segovia O, Mojica-Ríos F, Suárez-Mandujano MP y col. Neumonía grave por COVID-19 curada con pronóstico consciente y tocilizumab. Comunicación de un caso y revisión de la evidencia terapéutica farmacológica. *Med Int Méx* 2020; 36 (4): 585-595. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4327>.
2. González-Vázquez C, López-Guzmán J. Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales. *Index de Enfermería* 2017; 26 (4): 292-294.
3. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med* 2020; 383 (19): 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
5. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of enoxaparin, heparin, and apixaban on mortality. *Thromb Haemost* 2020; 120 (12): 1691-1699. doi: 10.1055/s-0040-1720978.
6. Mancilla-Galindo J, García-Méndez JO, Márquez-Sánchez J, Reyes-Casarrubias RE, Aguirre-Aguilar A, Rocha-González HI, Kammar-García A. All-cause mortality among patients treated with repurposed antivirals and antibiotics for COVID-19 in Mexico City: A Real-World Observational Study. *medRxiv* 2020.10.13.20211797. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.13.20211797>.
7. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatology* 2020; 2 (10): e592. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30313-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30313-1).
8. <https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid-19-pandemic/>
9. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-14>
10. Ovilla-Martínez R, Cota-Rangel X, De La Peña-Celaya JA, et al. Ruxolitinib como tratamiento contra el COVID-19 en población mexicana. *Rev Hematol Méx* 2020; 21 (4): 195-204.
11. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.

12. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020; 395 (10223): e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
13. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. COLCORONA Investigators. 13. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv* 2021.01.26.21250494. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>.
14. <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT04517162>.
15. Furuzawa-Carballeda J, Fenutria-Ausmequet R, Gil-Espinosa V, Lozano-Soto F, Teliz-Meneses MA, Romero-Trejo C, Alcocer-Varela J. Polymerized-type I collagen for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Effect of intramuscular administration in a double blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (5): 514-20.
16. Furuzawa-Carballeda J, Krötzsch E, Barile-Fabris L, Alcalá M, Espinosa-Morales R. Subcutaneous administration of collagen-polyvinylpyrrolidone down regulates IL-1beta, TNF-alpha, TGF-beta1, ELAM-1 and VCAM-1 expression in scleroderma skin lesions. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30 (1): 83-6.
17. Furuzawa-Carballeda J, Rodríguez-Calderón R, Díaz de León L, Alcocer-Varela J. Mediators of inflammation are down-regulated while apoptosis is up-regulated in rheumatoid arthritis synovial tissue by polymerized collagen. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 140-9.
18. Furuzawa-Carballeda J, Ortiz-Ávalos M, Lima G, Jurado-Santa Cruz F, Llorente L. Subcutaneous administration of polymerized type I collagen downregulates interleukin (IL)-17A, IL-22 and transforming growth factor- β 1 expression, and increases Foxp3-expressing cells in localized scleroderma. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37 (6): 599-609.
19. Furuzawa-Carballeda J, Rojas E, Valverde M, Castillo I, Díaz de León L, Krötzsch E. Cellular and humoral responses to collagen-polyvinylpyrrolidone administered during short and long periods in humans. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81 (11): 1029-35.
20. Méndez-Flores S, Priego-Ranero A, Azamar-Llamas, D, et al. Effect of polymerized type I collagen in hyperinflammation of adult outpatients with symptomatic COVID-19: a double blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *MedRxiv* 2021.05.12.21257133. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.21257133>.
21. Hilda ACRMD. Safety and efficacy of Fibroquel® (polymerized type I collagen) in adult outpatients with moderate COVID-19: an open label study. *J Anesth Crit Care Open Access* 2021; 13 (2): 101-108. DOI: 10.15406/jacooa.2021.13.00478.
22. Carpio-Orantes LD, García-Méndez S, Sánchez-Díaz JS, et al. Use of Fibroquel® (polymerized type I collagen) in patients with hypoxemic inflammatory pneumonia secondary to COVID-19 in Veracruz, Mexico. *J Anesth Crit Care Open Access* 2021; 13 (1): 69-73. DOI: 10.15406/jacooa.2021.13.00471.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.