



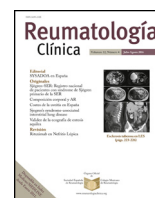
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Anakinra, una alternativa potencial en el tratamiento de la infección respiratoria grave por SARS-CoV-2 refractaria a tocilizumab

Luis Figuero-Pérez^{a,b,*}, Alejandro Olivares-Hernández^{a,b,◇}, Roberto A. Escala-Cornejo^{b,c}, Eduardo Terán-Brage^{a,b}, Álvaro López-Gutiérrez^{a,b} y Juan J. Cruz-Hernández^{a,b}

^a Servicio de Oncología Médica, Complejo Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^c Servicio de Oncología Médica, Complejo Universitario de Ávila, Ávila, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de abril de 2020

Aceptado el 10 de junio de 2020

On-line el xxx

Palabras clave:

Anakinra
SARS-CoV-2
Tormenta de citocinas
Tocilizumab

Keywords:

Anakinra
SARS-CoV-2
Cytokine storm
Tocilizumab

R E S U M E N

El virus SARS-CoV-2 es un nuevo virus RNA causante de la enfermedad COVID-19, declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Produce un cuadro de neumonía atípica que puede desembocar en un fallo multiorgánico. La desregulación del sistema inmune secundaria a la infección produce un cuadro similar al síndrome de linfocitosis hemofagocítica (SLHH). Varios estudios han definido la importancia que los inhibidores de la IL-6 (tocilizumab) tienen en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, la indicación de tratamiento con inhibidores de IL-1 (anakinra) no se encuentra establecida de forma clara.

Presentamos el caso de un paciente de 51 años con neumonía bilateral secundaria a infección por SARS-CoV-2 refractaria al tratamiento antiviral y anti-IL-6 que presentó mejoría clínica y analítica tras el tratamiento con anti-IL-1 (anakinra).

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Anakinra as a potential alternative in the treatment of severe acute respiratory infection associated with SARS-CoV-2 refractory to tocilizumab

A B S T R A C T

SARS-CoV-2 is a new RNA virus which causes coronavirus disease 2019 (COVID-19), declared a pandemic by the World Health Organization (WHO). It triggers an atypical pneumonia that can progress to multiorgan failure. COVID-19 can cause dysregulation of the immune system, triggering an inflammatory response, and simulate haemophagocytic lymphohistiocytosis. Several studies have proposed that anti-IL-6 receptor antibodies, such as tocilizumab, play an important role in the treatment of severe acute respiratory infection associated with SARS-CoV-2. However, the role of anti-IL-1 receptor antibodies, such as anakinra, in the treatment of COVID-19 has not been established.

We present a case report of a 51-year-old man diagnosed with severe respiratory infection associated with SARS-CoV-2 that was refractory to antiviral and anti-IL-6 treatment, with a favourable clinical outcome and analytical improvement after treatment with anti-IL-1 (anakinra).

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: figuero44@gmail.com (L. Figuero-Pérez).

◇ LF-P y AO-H han contribuido de manera equitativa.

Introducción

El virus SARS-CoV-2 es un nuevo virus RNA que fue identificado por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China¹. SARS-CoV-2 produce un cuadro de neumonía atípica que puede desembocar en un fallo multiorgánico². La desregulación del sistema inmune secundaria a la infección produce un cuadro similar al síndrome de linfocitopenia hemofagocítica (SLHH)³. Las diferentes vías de activación inmune culminan en una disfunción citotóxica cuyo principal desencadenante es una «tormenta de citocinas». Varios estudios han definido la importancia que los inhibidores de la IL-6 (tocilizumab) tienen en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2⁴. Sin embargo, la indicación de tratamiento con inhibidores de IL-1 (anakinra) no se encuentra establecida de forma clara.

Presentamos el caso de un paciente de 51 años con neumonía bilateral secundaria a infección por SARS-CoV-2 refractaria al tratamiento con tocilizumab que presentó mejoría tras el tratamiento con anakinra.

Caso clínico

Varón de 51 años que acudió a urgencias por cuadro de fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) y disnea de una semana de evolución. El paciente presentaba antecedentes de EPOC, cirrosis hepática de origen no filiado y adenocarcinoma de recto (pT4N1M0). En el examen físico destacaba la presencia de hipoventilación generalizada con crepitantes finos bibasales. En la radiografía de tórax (fig. 1) se objetivaron



Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso donde se objetivan infiltrados alveolares bilaterales con patrón en vidrio deslustrado.

infiltrados bilaterales con patrón en vidrio deslustrado. La analítica de sangre mostraba los valores descritos en la tabla 1. Los cultivos de sangre y orina fueron negativos. Se realizó detección de virus SARS-CoV-2 por reacción en cadena de polimerasa en exudado faríngeo, que fue positiva.

Ante el diagnóstico de neumonía bilateral secundaria a infección por SARS-CoV-2 se procedió al ingreso hospitalario del paciente y se inició tratamiento con antibioterapia de amplio espectro (ceftriaxona, azitromicina y posteriormente escalada a piperacilina-tazobactam), hidroxiclolorquina (HCQ) y lopinavir/ritonavir (LPV/r). Ante la necesidad de soporte respiratorio se inició tratamiento con tocilizumab (8 mg/kg cada 12 h, 2 dosis subcutáneas). Dada la ausencia de mejoría respiratoria y analítica (tabla 1) transcurridas 48 h de la administración de tocilizumab, se decidió la administración de anakinra (100 mg dosis total única, subcutánea). Posteriormente el paciente experimentó buena evolución clínica, pudiendo retirar el soporte ventilatorio y recibiendo el alta hospitalaria a los 14 días del ingreso.

Discusión

La «tormenta de citocinas» secundaria a la infección por SARS-CoV-2 condiciona cuadros graves de enfermedad COVID-19. La activación desmesurada del sistema inmune produce un cuadro similar al SLHH³. El uso de anticuerpos anti-IL-6 en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 se encuentra actualmente en estudio, siendo uno de los pilares actuales del tratamiento de la enfermedad COVID-19. En el estudio de Le et al.⁵, tocilizumab demostró respuesta clínica tras una o dos dosis de fármaco en el 69% de los pacientes con síndrome de activación de citocinas. El uso de moléculas inhibitoras de otras interleucinas se encuentra actualmente en estudio, siendo anakinra la molécula antiinterleucina más estudiada actualmente tras el tocilizumab en el tratamiento de COVID-19⁶.

En el caso de nuestro paciente, el tratamiento con tocilizumab no aportó mejoría clínica o analítica, mientras que el uso de anakinra permitió obtener una clara mejoría en 48 h. Aunque no se puede descartar un posible beneficio debido al efecto tardío del tocilizumab. Si bien la dosis de anakinra administrada a nuestro paciente fue única, existen estudios como el de Monteagudo et al., que muestran la eficacia de este fármaco en infusión continua a dosis mayores de 2.400 mg/día para el tratamiento del síndrome de activación macrofágica (SAM)⁷.

En conclusión, el bloqueo de la IL-1 de forma específica podría ser una alternativa eficaz en el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2 que no se hayan beneficiado de otros tratamientos.

Tabla 1
Valores analíticos del paciente durante el ingreso hospitalario

Valores analíticos	Valores al ingreso	Valores al inicio de anakinra	Tras 48 h de inicio de anakinra	Valores al alta	Rango de valores
Leucocitos (/μL)	9,81	4,42	8,11	6,81	(4,50-10,80)
Linfocitos (/μL)	0,71	0,87	5,60	1,28	(1,20-6,50)
Fibrinógeno (mg/dL)	720	-	436	248	(130-400)
Dímero-D (μg/mL)	0,8	1,9	1,3	1,1	(0,0-0,5)
Ferritina (ng/mL)	477	406	322	502	(30-400)
Proteína C reactiva (mg/dL)	19,68	10,01	1,60	$\leq 0,1$	(0,00-0,50)
Procalcitonina (ng/mL)	0,42	0,23	-	-	(0,00-0,50)
IL-6 (pg/mL)	-	> 1.000	-	-	(0,00-3,40)

-: no disponible.

Conflicto de intereses

LF-P: Ninguno que declarar.

AO-H: Ninguno que declarar.

RAE-C: Ninguno que declarar.

ET-B: Ninguno que declarar.

AL-G: Ninguno que declarar.

JJC-H: Consulting or Advisory Role: MSD Oncology, Bristol-Myers Squibb, Merck Speakers' Bureau: MSD Oncology, Bristol-Myers Squibb, Merck, Roche, Janssen Oncology, AstraZeneca Travel, Accommodations, Expenses: MSD Oncology.

Bibliografía

1. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105924.
2. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xe K, et al. Cancer patients in SARS-Cov-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6).
3. Wampler Muskardin TL. IV anakinra for macrophage activation syndrome may hold lessons for treatment of cytokine storm in the setting of COVID19. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2, <http://dx.doi.org/10.1002/acr2.11140>.
4. Binqing Fu, Xiaoling X, Haiming Wei. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020;18:164.
5. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe of life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist*. 2018;23:943–7.
6. Cron RQ, Chatham WW. The rheumatologist's role in COVID-19. *J Rheumatol*. 2020;47:639–42, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.200334>.
7. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2:276–82, <http://dx.doi.org/10.1002/acr2.11135>.