

nación con otros niveles asistenciales. Esa solución que presentan los autores en tiempos de COVID-19 también se ha reinventado desde un punto de vista corporativo y organizacional.

Por último, diría que nos queda un replanteamiento de futuro y recuperar la gratitud y la autoestima perdida (como sociedad y como profesionales de la salud), después de una pandemia que ha sido una llamada a la atención y a la acción, para que todo vuelva a su cauce. Es una ocasión de examinación, aprendizaje y mejora que nos pueda conectar con la cultura japonesa en los conceptos de reparación (*kintsugi*), reordenación (*nankuruna*) y armonía (*feng shui*), para poder llevar a cabo nuevos desafíos en la atención centrada en la persona.

Bibliografía

- Nieto-González JC, Monteagudo I. Teleconsultation of Infant Rheumatology in Covid-19 Time. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2020.09.007>, 8 Oct:S1699-258X(20)30233-3. Publicación electrónica.
- Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Canalsalut.gencat.cat [página web]. Disponible en <https://canalsalut.gencat.cat/web/content/A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/procediment-actuacio-coronavirus.pdf> [consultado 30 Mar 2022].
 - Castells A. COVID-19: a pandemic of values. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43:329–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.04.002>.

Rami Qanneta

Medicina Interna, Hospital Sociosanitari Francoí, Gestió i Prestació de Serveis de Salut (GIPSS), Tarragona, España
Correo electrónico: rqanneta.gipss@gencat.cat

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.06.001>

1699-258X/

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

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



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

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el artículo de Figuero-Pérez et al. publicado en el último número de su revista en el que se sugiere la utilidad de anakinra en la infección respiratoria grave por SARS-CoV-2 refractaria a tocilizumab¹ y nos gustaría realizar algunas observaciones.

El curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 presenta tres fases clínicas bien diferenciadas². En la inicial hay una replicación viral con síntomas gripales y posteriormente algunos pacientes progresan, entre el día 6 y 13 del inicio de los síntomas, a una fase hiperinflamatoria con el desarrollo de una neumonía que puede evolucionar a un síndrome de distrés respiratorio.

En la patogenia de la infección grave por SARS-CoV-2 está implicada una disregulación de la respuesta inmune con linfopenia, aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 o TNF alfa) y un descenso del gamma-interferón. Esto conduce a un síndrome inflamatorio sistémico con elevación de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva y ferritina³.

El tratamiento de esta fase inflamatoria con fármacos como la dexametasona o el tocilizumab ha demostrado reducir la mortalidad^{4,5}.

El anakinra, un antagonista del receptor de la IL-1, recientemente ha obtenido la aprobación de la EMA para el tratamiento en pacientes adultos con neumonía COVID-19 y riesgo de progresión a insuficiencia respiratoria grave en base al ensayo clínico SAVE MORE que demostró una reducción de mortalidad a 28 días y de la estancia hospitalaria en aquellos tratados precozmente con anakinra⁶.

Respecto a los tratamientos de rescate en pacientes con mala evolución clínica a pesar de corticoides y/o inmunomoduladores existe poca evidencia. En un artículo publicado por nuestro grupo⁷ analizamos a 143 pacientes con neumonía moderada/grave por SARS-CoV-2 e hiperinflamación tratados con diversos regímenes en base a los protocolos de esa fecha. Observamos que en aquellos

que no habían respondido a corticoides con o sin tocilizumab, el tratamiento con anakinra podría ser una alternativa útil. Nuestros pacientes recibieron el primer día 100 mg/12 h si pesaban entre 50 y 60 kg, 100 mg/8 h entre 60 y 75 kg o 100 mg/6 h si pesaban > 75 kg. Posteriormente todos recibieron 100 mg/12 h desde el día 2 hasta el día 6. Tras el ajuste por edad e índices de gravedad clínica, la administración de anakinra se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad (HR; 0,518; IC del 95%: 0,265-0,910; $p = 0,0437$).

En el caso publicado por Figuero-Pérez et al.¹ consideramos que no puede sugerirse que la mejoría clínica del paciente se debiera al anakinra al haberse administrado una dosis única de 100 mg. Dado que la vida media del anakinra es de 4-6 h y la del tocilizumab en torno a 6 días es probable que la mejoría del paciente fuera por el efecto de este último. Actualmente no existe consenso sobre las dosis óptimas de anakinra en este contexto clínico, pero en la literatura científica se han empleado dosis mayores y más prolongadas en el tiempo^{8,9}.

Bibliografía

- Figuero-Pérez L, Olivares-Hernández A, Escala-Cornejo RA, Terán-Brage E, López-Gutiérrez Á, Cruz-Hernández JJ. Anakinra as a potential alternative in the treatment of severe acute respiratory infection associated with SARS-CoV-2 refractory to tocilizumab. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17:559–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reumae.2020.06.008>.
- Attri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5:518–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.002>.
- Cavalli G, Farina N, Campochiaro C, De Luca G, Della-Torre E, Tomelleri A, et al. Repurposing of biologic and targeted synthetic anti-rheumatic drugs in COVID-19 and hyper-inflammation: a comprehensive review of available and emerging evidence at the peak of the pandemic. *Front Pharmacol*. 2020;11:598308, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.598308>.
- Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:267–76, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637–45, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).
- Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021;27:1752–60, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>.
- Aomar-Millán IF, Salvatierra J, Torres-Parejo Ú, Faro-Miguez N, Callejas-Rubio JL, Ceballos-Torres Á, et al. Anakinra after treatment with corticosteroids alone or with tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and moderate hyperinflammation. A retrospective cohort study. *Intern Emerg Med*. 2021;16:843–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-020-02600-z>.

8. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, Castellana M, Buzzi D, Tricerri F, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:213–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.002>.
9. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e325–31, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2).

Ismael Francisco Aomar-Millán^{a,*}, Juan Salvatierra^b,
José Luis Callejas-Rubio^a y Enrique Raya-Álvarez^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada, España
^b Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: iaomarmillan@hotmail.com (I.F. Aomar-Millán).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.01.003>
1699-258X/
© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Uso de anakinra en el tratamiento de la infección respiratoria grave por SARS-CoV-2



Use of anakinra in the treatment of SARS-CoV-2 severe respiratory infection

Str. Editor:

En primer lugar queríamos agradecer a Aomar-Millán et al.¹ su respuesta a nuestro artículo en el que sugerimos el potencial beneficio de anakinra en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 refractaria al tratamiento con tocilizumab².

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 aumento de las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 o TNF-alfa), de factores procoagulantes y la linfopenia presentan una importancia capital en su patogenia.

El uso de inmunosupresores como dexametasona y los anticuerpos anti-IL-6 (tocilizumab) y anti-IL-1 (anakinra) son el pilar del tratamiento de la fase inflamatoria de la infección por SARS-CoV-2⁴.

Como reporta Aomar-Millán et al., anakinra ha sido recientemente aprobado por la EMA para el tratamiento de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 que necesitan oxigenoterapia suplementaria y que tienen riesgo de evolucionar a insuficiencia respiratoria grave determinada por una concentración plasmática del receptor soluble del activador del plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) ≥ 6 ng/ml. Esta aprobación se ha basado en el estudio SAVE MORE⁵, donde se demostró una disminución en mortalidad y en estancia hospitalaria en los pacientes tratados precozmente con anakinra.

Resulta interesante el estudio retrospectivo de Aomar-Millán et al.⁶ en el que se analizaron 143 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Los pacientes refractarios al tratamiento con corticosteroides y tocilizumab recibieron tratamiento con anakinra a dosis de 100 mg/cada 8-12 h entre el día 2 y 6. La administración de anakinra se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad (HR: 0,518; IC del 95%: 0,265-0,910; p = 0,0437).

El paciente descrito en nuestro artículo² recibió 2 dosis de tocilizumab (8 mg/kg, subcutáneo) y, dada la ausencia de mejoría respiratoria y analítica transcurridas 48 h de la administración de tocilizumab, se decidió la administración de anakinra (100 mg dosis total única, subcutánea). En el momento del ingreso hospitalario del paciente (abril 2020), el uso de anakinra en la fase inflamatoria de la neumonía por SARS-CoV-2 se encontraba en estudio. Por lo tanto, no había descrito en la literatura una dosis recomendada en dicho momento. Actualmente, aunque sigue sin haber consenso, sí que se recomiendan dosis mayores y con varios días de tratamiento continuado⁵⁻⁷. Al igual que Aomar-Millán et al. en su respuesta, consideramos en la discusión de nuestro artículo que no se podía justificar la mejoría clínica del paciente únicamente debido al efecto del tratamiento con anakinra, y que no había que descartar un beneficio tardío del tocilizumab.

Conflicto de intereses

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; los autores restantes carecen de conflictos de intereses.

Bibliografía

- Aomar-Millán IF, Salvatierra J, Callejas-Rubio JL y Raya-Álvarez E. Anakinra, una alternativa potencial en el tratamiento de la infección respiratoria grave por SARS-CoV-2 refractaria a tocilizumab: comentario. *Reumatol Clin.* DOI:10.1016/j.reuma.2022.01.003.
- Figuro-Pérez L, Olivares-Hernández A, Escala-Cornejo RA, Terán-Brage E, López-Gutiérrez Á, Cruz-Hernández JJ. Anakinra as a potential alternative in the treatment of severe acute respiratory infection associated with SARS-CoV-2 refractory to tocilizumab. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2021;17:559–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reumae.2020.06.008>.
- Wampler Muskardin TL. Intravenous Anakinra for Macrophage Activation Syndrome May Hold Lessons for Treatment of Cytokine Storm in the Setting of Coronavirus Disease 2019. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2, <http://dx.doi.org/10.1002/acr2.11140>.
- Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax.* 2021;76:907–19, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215266>.
- Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: A double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2021;27:1752–60.
- Aomar-Millán IF, Salvatierra J, Torres-Parejo Ú, Faro-Míguez N, Callejas-Rubio JL, Ceballos-Torres A, et al. Anakinra after treatment with corticosteroids alone or with tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and moderate hyperinflammation. A retrospective cohort study. *Intern Emerg Med.* 2021:843–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-020-02600-z>.
- Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, Dalekos GN, Poulakou G, Gatselis N, et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *Elife.* 2021;10:e66125, <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.66125>.

Luis Figuro-Pérez^{a,b,*}, Alejandro Olivares-Hernández^{a,b},
Roberto A. Escala-Cornejo^c y Juan J. Cruz-Hernández^{a,b}

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

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

^c Instituto de Investigación Nacional (SOLCA) de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: figuero44@gmail.com (L. Figuro-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.02.003>
1699-258X/
© 2022 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.