

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<sup>a,\*</sup>, Juan Salvatierra<sup>b</sup>,  
José Luis Callejas-Rubio<sup>a</sup> y Enrique Raya-Álvarez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada, España  
<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [iaomarmillan@hotmail.com](mailto: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.<sup>1</sup> 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 tocilizumab<sup>2</sup>.

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 SLHH<sup>3</sup>. 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-2<sup>4</sup>.

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)  $\geq 6$  ng/ml. Esta aprobación se ha basado en el estudio SAVE MORE<sup>5</sup>, 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.<sup>6</sup> 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 artículo<sup>2</sup> 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 continuado<sup>5-7</sup>. 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

1. 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.
2. 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>.
3. 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>.
4. 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>.
5. 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.
6. 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>.
7. 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 Figuero-Pérez<sup>a,b,\*</sup>, Alejandro Olivares-Hernández<sup>a,b</sup>,  
Roberto A. Escala-Cornejo<sup>c</sup> y Juan J. Cruz-Hernández<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Nacional (SOLCA) de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [figuero44@gmail.com](mailto:figuero44@gmail.com) (L. Figuero-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.