

Revisión del uso de terapias biológicas en el Síndrome de Distress Respiratorio Agudo secundario a la infección por COVID-19 (SARS CoV-2). 22 de Marzo de 2020.

Dr. Enrique Iglesias Julián. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas – Medicina Interna. Hospital Universitario de Burgos.

Introducción

El uso de terapias biológicas en la infección por COVID-19, se debe a que se ha demostrado que en los pacientes graves, se produce un estado de hiperinflamación conocido como “tormenta de liberación de citoquinas”, de forma similar a la que ocurre en la linfocitosis hemofagocítica secundaria o síndrome de activación macrofágica, descritos en otras enfermedades infecciosas, autoinmunes e inflamatorias¹. Una de las complicaciones principales, que ocurre en el 50% de los pacientes es el Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA), que es la causa fundamental de muerte en la infección por COVID-19. A continuación se describen las potenciales dianas terapéuticas y los fármacos disponibles.

INHIBIDORES DE IL-6

TOCILIZUMAB

Revisión: Anticuerpo monoclonal humanizado que se une a los receptores solubles y de membrana de la IL-6. Se trata del biológico con más experiencia para el SDRA inducido por COVID-19. Se han evidenciado niveles significativamente más elevados de IL-6 en pacientes que fallecieron por COVID-19 en China², además otro estudio asocia la gravedad clínica con niveles más elevados, postulando la IL-6 como factor predictivo de gravedad³. Se ha utilizado con éxito en series de casos publicadas en China. Existe en presentación intravenosa y subcutánea.

Administración intravenosa, protocolo de uso del HUBU:

Criterios de inclusión

- >18 años
- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2)
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (COVID respiratory severity scale \geq 3)
- Elevados niveles de IL-6 (> 40 pg/ml) (en alternativa elevados niveles de dimero-D (> 1500) o d-dimero en progresivo aumento)

Criterios de exclusión

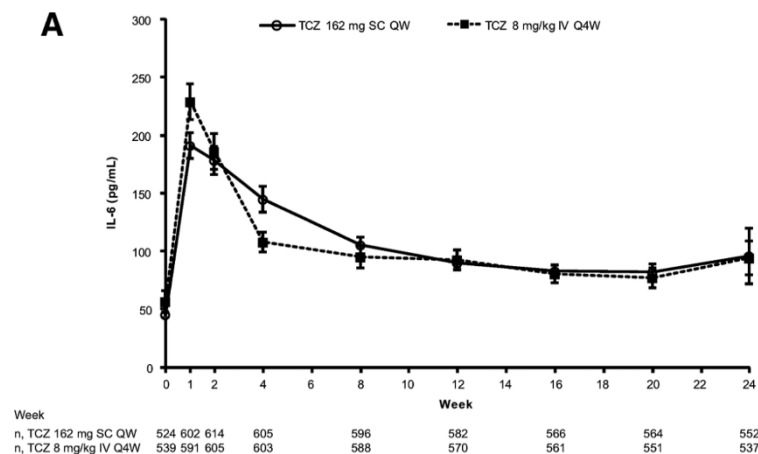
- AST/ALT con valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad.
- Neutrófilos < 500 cell/mmc.
- Plaquetas < 50.000 cell/mmc.
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID-19.
- Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal
- Infección cutánea en curso (p.e piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico)
- Terapia inmunosupresiva anti-rechazo

(propuesta procedente de Brescia-COVID respiratory severity scale y su grupo de trabajo italiano).

Esquema terapéutico propuesto: Máximo 3 infusiones a dosis de 8 mg/kg peso (dosis máxima por infusión 800 mg). Segunda infusión tras 8-12 horas tras la primera dosis. Si respuesta clínica parcial o incompleta, eventualmente tercera infusión a distancia de 16-24 horas desde la segunda infusión.

Dosis de Tocilizumab en COVID-19 por peso corporal	DOSIS DE TOCILIZUMAB	Rango de dosis mg/Kg
35-45Kg	320mg(4 fl da 80 mg)	9,1-7,1
46-55 kg	400 mg (1 fl da 400 mg)	8,7- 7,3
56-65 kg	480 mg (1 fl da 400 mg + 1 fl da 80 mg)	8,6-7,4
66-75 kg	560 mg (1 fl da 400 mg + 2 fl da 80 mg)	8,5-7,5
76-85 kg	600 mg (1 fl da 400 mg + 1 fl da 200 mg)	7,9-7,0
>86 kg	800 mg (2 fl da 400 mg)	9,3

Administración subcutánea: todas las publicaciones hacen referencia al uso de tocilizumab por vía endovenosa. Sin embargo existe una presentación subcutánea para enfermedades inflamatorias/reumatológicas. En los estudios en dichas patologías la eficacia es similar destacando disminución de los niveles de IL-6 de forma equiparable⁴. Sin embargo la absorción y farmacocinética en pacientes graves es previsible que no sea similar. Parece que podría ser una alternativa terapéutica si no hay disponibilidad de otros fármacos.



Dosis en enfermedades inflamatorias/reumatológicas: 162 mg subcutáneos 1 vez a la semana.

Efectos adversos: incremento de los niveles de colesterol, incremento de transaminasas, reacciones relacionadas con la infusión y las infecciones.

SARILUMAB

Revisión: anticuerpo monoclonal completamente humanizado contra el receptor de IL-6. No hay publicaciones al respecto de su uso en SDRA secundario a COVID – 19. Su eficacia para disminución de la IL-6 es similar a tocilizumab⁵, por lo que podría ser una opción terapéutica en caso de falta de disponibilidad del mismo. Sólo existe en forma subcutánea, por lo que la absorción y farmacocinética en pacientes graves puede no ser la misma.

Dosis en Artritis Reumatoide: 200 mg subcutáneos cada 2 semanas.

Consideraciones previas a inicio de tratamiento en Artritis Reumatoide: No iniciar si los neutrófilos absolutos son <2000/mm³, las plaquetas son <150.000/mm³ o si la ALT o AST son >1,5 el LSN.

Reacciones adversas más frecuentes: neutropenia, trombocitopenia, hipercolesterolemia, aumento de transaminasas.

INHIBIDORES DE IL-1

ANAKINRA

Revisión: anticuerpo monoclonal humano recombinante contra el receptor de IL-1. En un reanálisis de un estudio previo de anakinra en sepsis (que no había demostrado beneficio), se evidenció que en los pacientes que presentaban síndrome de activación macrofágica mejoró la supervivencia de forma significativa⁶. Se postula por este motivo que podría tener utilidad en el SDRA por COVID-19 secundario a la tormenta de liberación de citoquinas¹. Recientemente se ha iniciado en Italia un estudio para el uso de anakinra en SDRA por COVID – 19. Sólo existe en formulación subcutánea.

Dosis: 100 mg subcutáneos cada 24 horas.

Reacciones adversas: la más frecuente dolor e inflamación en punto de inyección, con eritema, que en muchas ocasiones requiere retirar tratamiento. Neutropenia, trombocitopenia, hipercolesterolemia.

CANAKINUMAB

Revisión: anticuerpo monoclonal anti IL-1b. No ha demostrado efectividad en el síndrome de activación macrofágica secundario a Artritis Idiopática Juvenil, al contrario que Anakinra, por lo que se supone que es importante también la inhibición de IL-1a que si realiza éste. Por tanto, no tiene sentido su utilización.

INHIBIDOR DEL INF-γ

EMAPALUMAB

Revisión: anticuerpo monoclonal anti INF-γ. Único de esta clase, aprobado para la linfocitosis hemofagocítica primaria. Hay reportes de uso en la secundaria. En los últimos días se ha solicitado por parte de Italia para uso en SDRA secundario a infección por COVID-19. No hay más literatura al respecto.

OTRAS DIANAS TERAPÉUTICAS:

ECULIZUMAB

Revisión: anticuerpo monoclonal contra el complemento C5. Se usa en el síndrome hemolítico urémico. En un estudio con ratones modificados con déficit de complemento, presentaron menor respuesta de mediadores inflamatorios tras la infección por COVID – 19. Por este motivo se postula que la inhibición del complemento puede ser eficaz. Se ha iniciado un ensayo clínico (SOLID C19) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288713> para valorar su utilidad en humanos.

Dosis en el estudio: 900mg IV cada 7 días, después 1200 mg IV en la semana 5, después 1500 mg IV cada 14 días al menos un mes después de que el pacientes se haya recuperado del virus.

Reacciones adversas más frecuentes: cardiovasculares (hipertensión, taquicardia, edema, hipotensión), sistema nervioso central (dolor de cabeza, insomnio), dermatológicas (rash). Hipopotasemia. Diarrea. Anemia. Leucopenia.

BEVACIZUMAB

Revisión: anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), utilizado en diversos cánceres. Se postula que podría tener beneficio en el SDRA secundario a infección por COVID – 19, por disminuir la fuga plasmática de los capilares pulmonares. Se ha utilizado en China aunque es difícil encontrar bibliografía al respecto y dosis. Recientemente se han iniciado un ensayo en dicho país “Bevacizumab in Severe or Critical Patients With COVID-19 Pneumonia-RCT” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04305106>.

CONCLUSIONES:

La evidencia disponible es la de la inhibición de la IL-6, con tocilizumab intravenoso. Sería esperable una respuesta similar con tocilizumab subcutáneo, y sarilumab subcutáneo. Como cuarta opción se encuentra el anakinra, por lo que conocemos de la LHH secundaria. Tendría sentido el uso de emapalumab por utilizarse en la LHH primaria y existir reportes en secundaria. Para el uso de eculizumab y bevacizumab sería conveniente esperar a sus respectivos ensayos, ya que el mecanismo patogénico en el SDRA secundario a COVID 19 tiene menor evidencia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Mehta, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)* **6736**, 19–20 (2020).
2. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* (2020) doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
3. Chen, L. *et al.* [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* **43**, E005 (2020).
4. Abdallah, H. *et al.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Subcutaneous Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis From 2 Randomized, Controlled Trials: SUMMACTA and BREVACTA. *J. Clin. Pharmacol.* **57**, 459–468 (2017).
5. Al., T. I. *et.* PHARMACODYNAMIC EFFECT AND SAFETY OF SINGLE-DOSE SARILUMAB SC OR TOCILIZUMAB IV OR SC IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (RA). *Ann. Rheum. Dis.* (2018) doi:DOI:10.1136/annrheumdis-2018-eular.1375.
6. B. Shakoory, M. . *et al.* Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: Re-analysis of a prior Phase III trial. *Crit. Care Med.* **44**, 275–281 (2016).