



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.

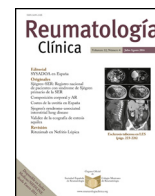
Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted 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.



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Carta al Editor

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

1. 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>.
2. Atri 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>.
3. 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>.
4. 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).
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).
6. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiaikos 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>.
7. 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, Castellaneta M, Buzzi D, Triccerri F, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease.

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.01.003>

1699-258X/© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Cómo citar este artículo: I.F. Aomar-Millán, J. Salvatierra, J.L. Callejas-Rubio et al., Anakinra, una alternativa potencial en el tratamiento de la infección respiratoria grave por SARS-CoV-2 refractaria a tocilizumab: comentario, *Reumatología Clínica*, <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.01.003>

- 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).